

Experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Typhustoxins.

Von

Junkichi Sogen.

(宗 玄 順 吉)

(Aus der medizinischen Klinik von Prof. T. Kato, Universität
zu Sendai)

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Kap. I. Vorwort	212
Kap. II. Typhustoxin	215
A. Der Begriff des Typhustoxins	215
B. Die Darstellung von Typhusgift und Tierversuch	216
Kap. III. Die Wirkungen des Typhustoxins auf den überlebenden Dünndarm	218
A. Methodik	218
B. Die Wirkungen des Typhustoxins auf die Darmbewegung ...	219
C. Einfluss der anderen Gifte auf die Wirkung des Typhustoxins...	224
D. Angriffspunkt des Typhustoxins am Darm	232
Kap. IV. Die Wirkung des Typhustoxins auf den überlebenden Kanin- chenuterus	235
Kap. V. Die Wirkungen des Typhustoxins auf die Herzbewegung	236
A. Krötenherz	236
B. Säugetierherz	243
C. Über den Mechanismus der Herzwirkung des Typhustoxins ...	248
Kap. VI. Die Einwirkung von Typhustoxin und gleichzeitiger Vagus- reizung auf die Herzbewegung	249
A. Methodik	349
B. Einfluss verschieden konzentrierter Typhustoxinlösungen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit	250
1. Einwirkung starker Toxindosen auf Pulszahl und Vaguser- regbarkeit	250
2. Einwirkung von mittelgrossen Toxindosen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit	253

	Seite
3. Einwirkung von kleinen Toxindosen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit	256
C. Die Analogie der Typhustoxin- und Muskarinwirkung	258
D. Die antagonistische Wirkung des Typhustoxins und Atropins...	260
1. Atropin-Toxinversuch	260
2. Toxin- Atropinversuch... ..	267
E. Der Einfluss der Erwärmung auf die Toxinwirkung	271
F. Schluss	273
Kap. VII. Einwirkung des Typhustoxins auf den Sympathikusstamm	274
Kap. VIII. Einwirkung des Typhustoxins auf den Vagusstamm	275
Kap. IX. Zusammenfassung der Resultate	277
Kap. X. Pharmakologische Betrachtung über die Ergebnisse dieser Untersuchungen	278
Kap. XI. Klinische Betrachtung über die Ergebnisse dieser Untersuchungen	281
Literatur	284

Kap. I. Vorwort.

Es ist eine sehr wohl bekannte und bemerkenswerte Erscheinung beim Typhus abdominalis, dass während des Steigens der Temperaturkurve und während des ganzen Stadiums der Febris continua fast immer relative Langsamkeit des Pulses eintritt. Mit anderen Worten: Der Puls erreicht in vielen, selbst mittelschweren und schweren Fällen dieser Perioden nicht diejenige Frequenz, die wir bei anderen Infektionskrankheiten bei gleicher Temperaturhöhe zu finden gewöhnt sind. Dieses eigentümliche Verhalten des Pulses gegenüber der Temperatur gibt der Kurventafel, auf welcher beide zusammen verzeichnet werden, das bekannte charakteristische Aussehen: das ungewöhnliche räumliche Auseinanderbleiben beider Kurvenlinien, und kann beim Abdominaltyphus als wichtige differentialdiagnostische Kautel verwertet werden. Zur Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung nehmen mehrere Kliniker eine Beziehung des Typhustoxins zum Parasympathikus an, wofür es aber an experimentellen Beweisen fehlt.

Aus der grossen Reihe der funktionellen Neurosen haben Eppinger und Hess¹⁾ auf Grund von pharmakologischen Prüfungen versucht, zwei Gruppen auszuscheiden, die entweder auf eine

Reizung des parasympathischen oder sympathischen Nervensystems beruhen sollen; sie nahmen diese Einteilung vor auf Grund von Versuchen mit Pilocarpin resp. Atropin, welche beiden Substanzen vorwiegend auf den Vagus einwirken, und mit Adrenalin, welches auf den Sympathikus wirkt. Nach ihnen bleibt bei fast allen Menschen, die sich dem Adrenalin gegenüber zugänglich zeigen, eine Pilocarpin- und Atropinwirkung aus, und es gibt zahlreiche Fälle, wo Atropin und Pilocarpin starke Wirkung ausüben, während dagegen Adrenalineinspritzung ohne Erfolg bleibt. Sie erblicken in den ersteren „Sympathikotonie“ und in den letzteren „Vagotonie“, und nehmen an, dass auf einen bestimmten Reiz in dem einen Fall das sympathische resp. parasympathische System leichter anspricht als in dem andern, dass in diesem Fall geringe Reize grosse Wirkungen herbeiführen können.

Ferner betonen sie, dass die Koordination der unwillkürlichen Funktionen verschiedener Organe durch das Gleichgewicht dieser zwei vegetativen Nervensysteme erhalten wird und dass durch ihre Gleichgewichtsstörung verschiedene Krankheitserscheinungen auftreten und sich das Bild der sog. Vagotonie resp. Sympathikotonie bietet. Als Beispiele von Vagotonie führen sie z.B. Asthma bronchiale, Hyperazidität und Ulcus ventriculi etc. an und als Beispiele von Sympathikotonie Diabetes mellitus, Carcinom, Tabes dorsalis u.s.w.

Falta, Neuburgh und Nobel²⁾ sahen bei einigen Diabetikern, in einem Falle von multipler Sklerose und in einem von Asthma bronchiale mit Tetanie intensive Reaktion sowohl auf Pilocarpin wie auf Adrenalin auftreten. Petrén und Thorling³⁾ haben systematische Funktionsprüfungen des vegetativen Nervensystems bei einem „ziemlich ungleichförmigen Material“ vorgenommen und die Eppinger-Hess'sche Behauptung, dass bei denselben Individuen niemals eine Reaktion sowohl auf Adrenalin wie auf Pilocarpin zu erhalten ist, widerlegen können. Sie haben bei nicht weniger als 5 unter 18 Fällen von Magengeschwüren gesehen, dass man bei denselben Individuen eine Reaktion sowohl auf Adrenalin als auf Pilocarpin erhält. Andererseits geben sie jedoch zu, dass Fälle ausgesprochener Vagotonie resp. Sympathikotonie vorkommen und dass sie speziell bei Ulcus ventriculi relativ häufig ausgesprochenen „Vagotonus“ fanden. Sie halten an dieser Behauptung fest, obwohl sie selbst ausdrücklich hervorheben, dass es sich wahrscheinlich gar nicht um einen erhöhten Tonus des parasympathischen, resp. abnorm

herabgesetzten Tonus des sympathischen Nervensystems handeln dürfte, sondern dass insbesondere die Tatsache, dass häufig ein und dieselben Individuen für Pilocarpin und auch Adrenalin stark empfindlich sind, kaum anders zu erklären ist als durch die Annahme einer erhöhten Reizbarkeit und zwar sowohl des parasympathischen als auch des sympathischen Nervensystems.

Auf Grund der pharmakodynamischen Funktionsprüfung konnte Bauer⁴⁾ nicht zur Überzeugung gelangen, dass ein diametraler Gegensatz zwischen Vago- und Sympathikotonie im Sinne Eppinger-Hess' besteht. Nach ihm finden sich Erscheinungen, welche nach Eppinger und Hess als Ausdruck eines erhöhten Vagotonus anzusehen sind, wie Eosinophilie, Asthma bronchiale, Hyperazidität, Neigung zum Schwitzen, usw., oft bei Individuen, welche auf Adrenalin ebenso wie auf Pilocarpin reagieren; andererseits können Leute mit Hypazidität oder Anazidität des Magensaftes oder mit alimentärer Glykosurie, also „sympathikotonische“ Menschen, auf Pilocarpin intensiv reagieren.

Pötzl⁵⁾ beobachtete auch an gewissen Geisteskranken eine starke Reaktion sowohl auf Pilocarpin und Atropin als auch auf Adrenalin, und Lehman⁶⁾ erhielt bei Gesunden dasselbe Resultat.

Obwohl die Eppinger-Hess'sche Behauptung noch nicht von allen anerkannt worden ist, so gibt es doch viele Autoren, die sich von dieser theoretischen Grundlage aus verschiedene Fragen bei internen Erkrankungen zu erklären suchen. Z.B. bei Phthisikern haben Deutsch und Hoffmann⁷⁾, bei Neurosen Wenzes⁸⁾, bei abdominalen Erkrankungen Thies⁹⁾ und wieder bei Neurosen Ando¹⁰⁾ durch die pharmakodynamische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems das Krankheitsbild herauszuschälen versucht. Bei dem Abdominaltyphus, der, wie oben angeführt, ein eigentümliches Verhalten von Puls und Temperatur zeigt, woraus sich schon auf irgendeine enge Beziehung des Typhustoxins zum Parasympathikus schliessen lässt, wollen einige Autoren (z.B. Wenckebach¹¹⁾) durch pharmakologische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems die sog. Typhusbradycardie erklären.

In neuerer Zeit ist der „Atropinversuch“ bei Abdominaltyphus von Maris und anderen ausgeführt worden, um das Verhalten des Typhustoxins gegen die parasympathischen Gifte zu studieren. Aber ebenso, wie die Eppinger-Hess'sche Anschauung noch nicht von allen anerkannt worden ist, weichen auch die Resultate des Atropin-

versuches bei Abdominaltyphus noch sehr von einander ab. Man kann durch solche Prüfung an klinischem Material die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen des Typhustoxins nicht genügend klären. Ich habe nun hier in vorliegender Arbeit durch eine grosse Reihe von Tierexperimenten die rein physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Typhusgiftes gründlich studiert und glaube die Frage inbezug auf das Verhalten des Typhustoxins gegen den Parasympathikus gelöst zu haben.

Kap. II. Typhustoxin.

A. Der Begriff des Typhustoxins.

Das Studium des Typhusgiftes ist in den letzten Jahren durch R. Pfeiffer¹²⁾ aktuell geworden. Er nimmt an, dass der Typhus, wie die Cholera, eine Vergiftung darstellt, hervorgerufen durch Giftstoffe der Typhusbazillen, welche durch Auflösung der Bakterienleiber frei werden. Dieses Gift wurde von ihm Endotoxin genannt, aber es ist ihm nicht gelungen, die Immunisierung mit diesem Gift zu erreichen. Besredka¹³⁾ konnte durch eine besondere Methode aus Typhusbazillen ein Gift (sog. Endotoxin) gewinnen, welches einerseits Giftigkeit für die Versuchstiere aufwies und andererseits durch auf immunisatorischem Wege dargestelltes Immunserum neutralisiert werden konnte. Das Gift wurde von ihm in folgender Weise dargestellt: Die Kochsalzaufschwemmung einer 16 bis 18 stündigen Agarkultur getrocknet und im Achatmörser fein verrieben, dann destilliertes Wasser zugefügt, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und 2 Stunden im Wasserbad von 60° bis 62°C und weiter 10–12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Mikroben senken sich zu Boden, und die darüber stehende Flüssigkeit, welche transparent und opalisierend erscheint, stellt die Endotoxinlösung dar.

Mittelst Autolyse erzielte Conradi¹⁴⁾ die besten Resultate. Er nahm 20 stündige Agarkulturen, kratzte sie behutsam ab und versetzte sie mit 0,85% steriler Kochsalzlösung. Diese Aufschwemmung wurde 24 bis 48 Stunden bei 37,5°C der Autolyse überlassen. Die sich bildende obere Schicht wurde abpipettiert, mit der 5fachen Menge 0,85 proz. NaCl-Lösung verdünnt und durch Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat wurde dann bei 35°C eingedampft (auf $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{50}$ seines ursprünglichen Volumens). Für 300 g Meerschweinchen genügte

0,2 ccm dieses Toxins, sie binnen 24 Stunden zu töten. Hahn¹⁵⁾ kratzte die auf Agar-Kolle-Schalen gezüchteten Typhusbazillen ab und zerrieb sie. Das Produkt wurde mit 0,85 proz. NaCl-Lösung oder 2% Glyzerinlösung aufgenommen und durch die hydraulische Presse ausgepresst. Diese Presssäfte wurden filtriert und durch Schütteln mit Chloroform entfettet.

Bäumer¹⁶⁾ gewann aus abgetöteter Bouillonkultur und Chantemesse¹⁷⁾ aus Peptonkultur eine Giftlösung, und die antigene Natur dieser Giftlösungen wurde von Chantemesse nachgewiesen. Weiter haben Moreschi¹⁸⁾ und Kraus¹⁹⁾ die Giftwirkung aus Kulturfiltraten studiert und auf immunisatorischem Wege Antitoxin nachgewiesen. Nach Fukuhara und Ando²⁰⁾ haben das NaCl-Extrakt und die Extrakte zerriebener Bazillen eine fast gleiche Giftwirkung; die Vergiftungserscheinungen, vor allem Temperaturverhältnisse und Darmerscheinungen ähneln dem, was man als Endotoxin oder Bakterienproteinvergiftung bezeichnet hat, sind aber wahrscheinlich nicht auf präformierte Gifte zurückzuführen, sondern auf giftige Stoffe, die erst bei der Einwirkung der bakterienabbauenden Substanzen des Blutes entstehen. Durch meine ganze Versuchsreihe hindurch habe ich das Kochsalz-Wärme-Extraktgift der Typhusbazillen angewandt. Ich glaube, daß dieses NaCl-Extraktgift zu den sog. Endotoxinen im engeren Sinne gehört, aber im strengen Sinne sog. Exotoxine enthält, die aus Bazillenleibern sezerniert werden (Arima²¹⁾).

B. Darstellung von Typhusgift und Tierversuch.

Das Typhusgift wurde von mir in folgender Weise dargestellt. Die frischen 18-stündigen Agarkulturen, die mit 3 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung pro 1 Agar abgeschwemmt waren, wurden 20 Minuten lang im Wasserbad bei 60° sterilisiert. Diese Aufschwemmung wurde während 1 bis 11 Tagen in den Brutofen aufgenommen, dann scharf zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit wurde abgenommen, und dadurch bekam ich das Bazillenextrakt.

Zur Toxizitätsbestimmung dieses Typhusbazillenextrakts wurden ganz gesunde Mäuse mit einem Körpergewicht von ungefähr 10 g benutzt. Dem Tier wurde das Typhusgift in verschiedenen Dosen, welche zwischen 0,3 ccm und 0,01 ccm gewählt waren, intraperitonäal einverleibt und die Intoxikationserscheinungen, vor allem die Lebensdauer, nach der Injektion des Giftes beobachtet. Man bemerkte hierbei, dass die Toxizität des Typhusgifts einer beträchtlichen zeit-

lichen Schwankung unterworfen ist. Z.B. während das Extrakt der Typhusbazillenaufschwemmung, welche 1 bis 3 Tage lang im Brutofen aufbewahrt worden war, in der Dose von 0,01 ccm das Tier nicht töten konnte, wurde es durch die Einverleibung von einer gleichen Menge des 4 bis 6 Tage alten Giftes am nächsten Morgen tot aufgefunden. Das Typhustoxin, welches 7 bis 9 Tage lang im Brutschrank gestanden hat, zeigte bei der Dosierung von 0,01 ccm eine noch stärkere Giftigkeit, indem es die Maus meistens binnen einigen Stunden tötete. Bei der länger als 9 Tage aufbewahrten Bazillenaufschwemmung nahm die Toxizität an Intensität erheblich ab.

Aus solchen Versuchen hat sich ergeben, dass das einige Tage lang im Brutschranke aufbewahrte Toxin die höchste Toxizität zeigt. Die klinischen Intoxikationserscheinungen waren bei Einverleibung verschieden alter Gifte ungefähr die gleichen. In allen Fällen wurden sehr erhebliche Störungen des Allgemeinbefindens beobachtet. Nach der Injektion von Gift verloren die Mäuse bald ihre Beweglichkeit, erschienen sehr matt und zeigten Symptome einer schweren Krankheit. Fast alle Mäuse litten an heftiger Dyspnoe, Bauchauftreibung und Parese der Extremitäten. Bei der Obduktion war der Befund: Hyperämie und Hämorrhagie des Darms und der Leber. Die Dünndarmschlingen waren mit flüssigem schleimigen Kot angefüllt. Wir konnten aus der Aszitesflüssigkeit, Leber, Milz, dem Herzen und Blut keine Typhusbazillen, dagegen oft andere Bazillen auf Agarnährböden kultivieren.

Dieses Typhusgift übte auch auf Kaninchen einen deutlich ausgeprägten toxischen Einfluss aus. Obwohl die Toxizität je nach den Individuen der Versuchsobjekte und nach den Bazillenstämmen schwankte, zeigten die Kaninchen unmittelbar nach subkutaner Injektion der 2–3fachen Agarmenge des Toxins ähnliche Intoxikationserscheinungen wie die Mäuse. Gleich nach der Injektion war das Tier sehr erregt, lief unruhig umher, winselte und stellte sich auf die Hinterfüsse; dann trat Depression ein, die Körpertemperatur stieg, Zittern, unsichere Bewegungen, das Tier sass im Winkel des Käfigs mit gesenktem Kopf und Ohren, Diarrhöe, legte sich auf die Seite und reagierte kaum auf Reiz. Die Obduktion ergab Milzanschwellung, Hyperämie oder Hämorrhagie der Bauchorgane. Die Dünndarmschlingen angefüllt mit flüssigem schleimigen Kot. Die Peyer'schen Plaques waren geschwollen. Bei der Beur-

teilung des eben beschriebenen experimentellen Krankheitsbildes muss man ins Auge fassen, dass alle bisherigen Versuche, bei Tieren eine dem Typhus abdominalis des Menschen analoge Krankheit hervorzurufen, ergebnislos geblieben sind.

Zur Klärung der Frage, ob dieses Toxin die spezifische Wirkung der Typhusbazillen hat, d.h. ob es als ihr Antigen gelten kann, ist es notwendig, das Blutserum der damit immunisierten Tiere daraufhin zu untersuchen, ob es für Typhusbazillen spezifische Antikörper, Agglutinine und Komplemente enthält. Zu diesem Zweck hat Oda²²⁾ eine Reihe von Versuchen angestellt. Nach seiner Arbeit hat das Serum aller Tiere, welche mit diesem Gifte immunisiert sind, die Fähigkeit, Typhusbazillen zu agglutinieren und in geringer Menge die infizierten Tiere zu retten.

Kap. III. Die Wirkungen des Typhustoxins auf den überlebenden Dünndarm.

A. Methodik.

Meine Untersuchungen wurden nach der von Magnus²³⁾ ausgearbeiteten Methodik zuerst am überlebenden Darm von Kaninchen ausgeführt.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Der ganze Dünndarm wurde mit der Schere abgetrennt und aus der Bauchhöhle herausgezogen, mit warmer NaCl-Lösung gespült, um Verdauungs- und Fäulnisprodukte zu entfernen, und dann bei einer Temperatur von 28° in Tyrode'scher Lösung überlebend gehalten. Sollte die Tyrode'sche Lösung durch Blut oder Darminhalt zu stark verunreinigt werden, so tut man gut, sie nach einiger Zeit zu wechseln. Ein 2-3 cm langes Stück des Darms wurde abgeschnitten und in die Tyrode'sche Flüssigkeit, welche sich im Zylinder eines Magnus'schen Thermostaten befand, eingebettet. Bei allen Versuchen wurde als Optimum der Temperatur 37-38°C festgehalten. Das untere Ende des Darmstücks wurde an einer feinen, gekrümmten Nadel befestigt und das obere Ende durch Haken und Seidenfaden mit dem Registrierapparat verbunden. Für dauernde Luft- resp. Sauerstoffzufuhr wurde gesorgt. Der im Innern des Zylinders enthaltenen Tyrode'schen Flüssigkeit, deren Volum ungefähr 80 ccm betrug, setzte ich mittelst einer Pipette eine bestimmte Menge von Toxin hinzu. Zur graphischen Registrierung diente ein leichter Schreibhebel, der die Bewegung mit drei- bis sechsfacher Vergrößerung auf dem Kymographion verzeichnete.

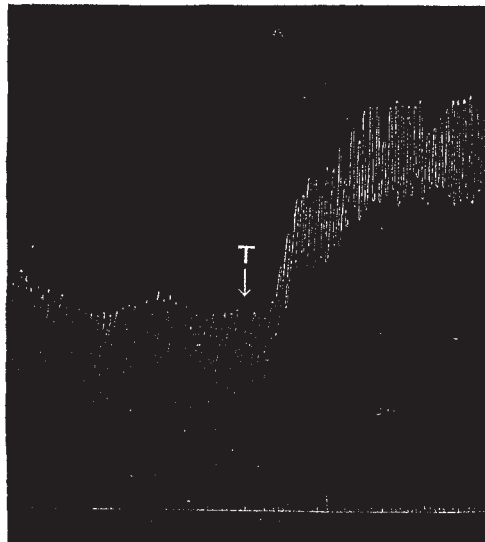
Einige Versuche wurden auch am in situ verbleibenden Darm ausgeführt. Hierzu zog man nach dem Öffnen der Bauchwand einen Teil des Dünndarms aus der Bauchhöhle heraus und brachte ihn in toto in ein geräumiges Glasgefäß mit Nährlösung. Das

Typhusgift wurde dieser Nährlösung hinzugesetzt und die Veränderung der Darmbewegung am Kymographion verzeichnet. Mit dieser Methode führte ich Versuche am Katzendarm aus. Bei allen Versuchen wurden insgesamt 48 Kaninchen und 3 Katzen geopfert.

B. Die Wirkungen des Typhustoxins auf die Darmbewegung.

Wenn man den Wirkungsverlauf des Typhusgiftes am überlebenden Darm an der Hand vorstehender Kurven verfolgt, so lassen sich in allen Fällen je nach der einwirkenden Toxinmenge zwei Wirkungsarten unterscheiden. Bei der Einwirkung einer kleineren Menge von Toxin sehen wir, unmittelbar nach der Einwirkung, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Tonuszunahme mit gleichzeitig verstärkten Pendelbewegungen, bisweilen aber nur verstärkte Amplitude ohne Tonuszunahme. Die Amplitude wird doppelt oder 3 bis 4 fach stärker als normalerweise. Die Zunahme der Amplitude und des Tonus dauert ca. 1 Stunde und erreicht ihren Gipfel nach 15 Minuten. Sowohl an der Längs- als auch an der Ringmuskulatur konstatiert man denselben Wirkungscharakter des Typhustoxins.

Fig. 1.



T.....5 ccm Toxin hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel I (Fig. 1). 12. IX. 17.

Kaninchen, 1,6 kg. Um 2^h 10' nachm. getötet. Temperatur der Tyrode'schen Lösung 38°C.

Der Darm bewegt sich sofort lebhaft in der Lösung; das eingespannte Stück von Jejunum zeigt auch lebhaft Pendelbewegung. Um 2^h 20' wird 5 ccm Typhustoxin eingeträufelt. Bald darauf Zunahme des Tonus, während die Pendelbewegung etwas abgeschwächt ist.

Fig. 2.



T.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel II (Fig. 2). 6. X. 17.

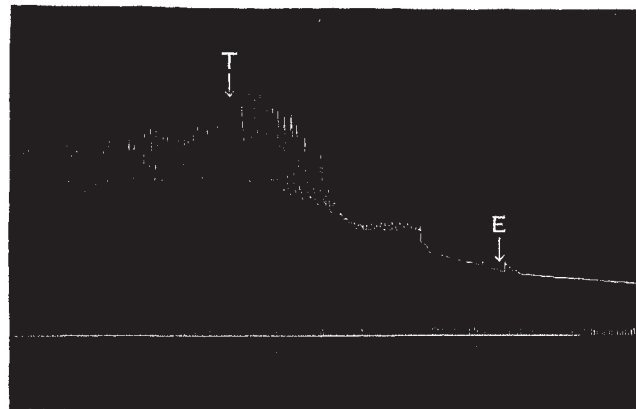
Kaninchen, 1,3 kg. Um 12^h 15' mitt. getötet. Temperatur der Lösung 37°C.

Ein Stück Jejunum von 3 cm Länge wird eingespannt. Um 12^h 20' beginnt der Hebel in ziemlich regelmässigem Rhythmus seine Bewegung aufzuschreiben. Um 12^h 30' 3 ccm Typhustoxin zugesetzt, sofort tritt Verstärkung der Pendelbewegung ein, aber keine Tonuszunahme. Nach 8' erreicht die Amplitudenzunahme ihr Maximum und nimmt dann allmählich ab. Diese Verstärkung der Pendelbewegung dauert wenigstens 15 Minuten lang, dann kehrt sie allmählich zur Norm zurück.

Bei Einwirkung einer grösseren Menge von Toxin wird die normale Darmbewegung (Pendelbewegung) immer kleiner und seltener und ist von einem allmählichen Tonusabfall begleitet. Die Pendelbewegungen erlöschen schliesslich ganz. Eine gewisse Disposition des Darmes scheint für den Verlauf von Bedeutung zu sein. Bald kommt ein rascher völliger Stillstand der Bewegung vor, bald aber tritt selbst nach der Einwirkung von hohen Giftkonzentrationen keine komplette Hemmung der Bewegung auf. Bisweilen fällt eine eigenartige Erscheinung auf: es treten Remissionen in der Wirkung zutage, indem nach kurz dauernder Ruhestellung wieder verstärkte Bewegungen mit verlangsamtem Rhythmus einsetzen, um abermals zu verschwinden. Unmittelbar nach Einwirkung einer grossen

Menge von Typhustoxin sehen wir, bevor die Hemmung der Darmbewegungen eintritt, meistens eine vorübergehende Tonus- und Amplitudenzunahme, bisweilen aber nur Amplitudenzunahme. Durch Ausspülung mit frischer Ringer'scher Lösung erholen sich Tonus und Amplitude bald wieder.

Fig. 3.



T.....7 ccm Toxin hinzugesetzt.

E.....3 mg Eserin hinzugesetzt.

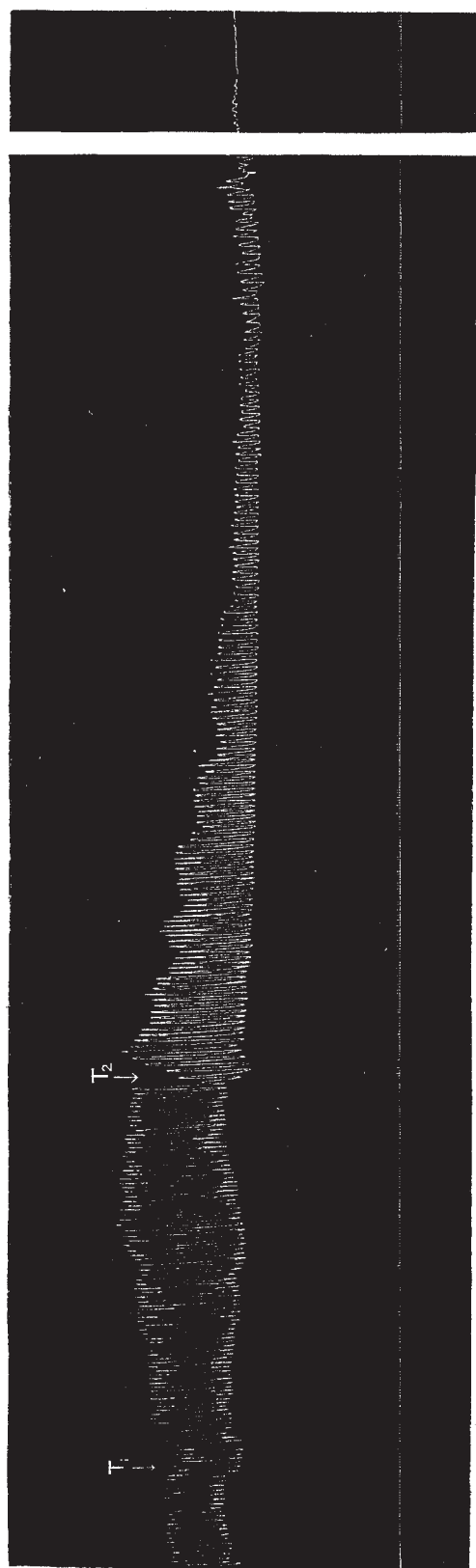
Versuchsbeispiel III (Fig. 3). 13. X. 17.

Kaninchen, 1,7 kg. Tötung um 3^h 30' nachm. Temperatur der Lösung 38°C.

Ein Stück von Jejunum wird zur Registrierung eingespannt. Um 3^h 50' wird 7,0 ccm Typhustoxin gegeben. Zunächst erfolgen einige starke Ausschläge, bald aber tritt ein Sinken des Tonus und Verminderung der Pendelbewegung, sogar totale Ruhestellung ein. Nach Zusatz von 0,3 ccm 1% Eserin kehren Pendelbewegung und Tonus nicht zurück.

Denselben Wirkungscharakter beobachtet man auch am nicht isolierten, in situ bleibenden Darm, hierbei ist die Amplitudenzunahme häufig ausgeprägter als am isolierten Darm. In diesen Versuchen habe ich, wie früher beschrieben, einen Teil des Dünndarms aus dem geöffneten Bauch in die Tyrode'sche Lösung herausgezogen und die Bewegung nach Magnus'scher Ringmuskelmethode graphisch dargestellt. Typhustoxin wird dieser Tyrode'schen Lösung zugesetzt.

Fig. 4.



T₁..... 3 ccm Toxin hinzugesetzt.
 T₂..... 12 ccm Toxin hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel IV
 (Fig. 4). 4. XII. 17.

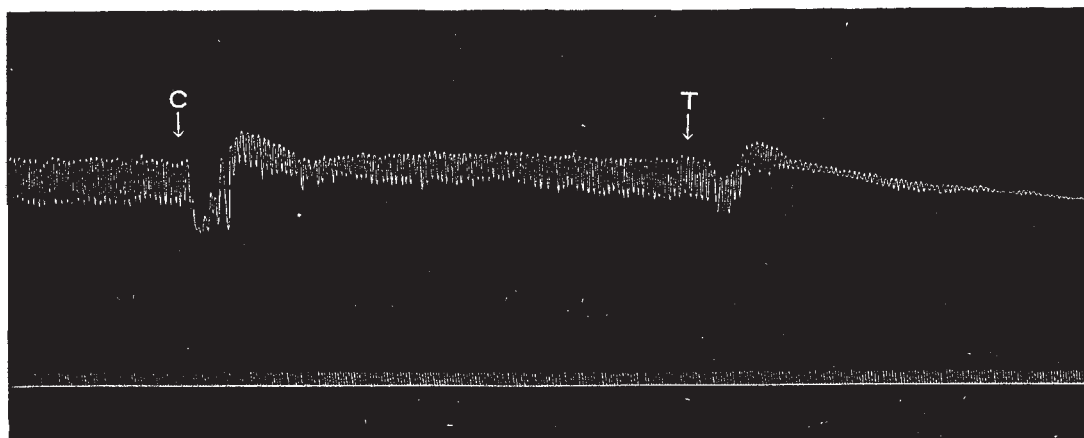
Kaninchen, 2,0 kg. Um
 11^h 20' vorm. operiert.

Ein Teil des Dünndarms
 wird in die Tyrode'sche Lö-
 sung, deren Temperatur 38°C
 beträgt, herausgezogen; er be-
 ginnt sich sofort lebhaft zu
 bewegen. Um 11^h 30' 3 ccm
 Typhustoxin der Tyrode's-
 chen Lösung zugesetzt, sofort
 tritt Verstärkung der Pendel-
 bewegung ein. Nach 2/40'' 12
 ccm Typhustoxin zugesetzt. Die
 Pendelbewegung vermindert sich
 allmählich.

Werden drei ver-
 schiedene Darmabschnitte,
 Duodenum, Jejunum und
 Ileum, ein und desselben
 Tieres gleichzeitig unter-
 sucht, so sehen wir, dass
 die Wirkung des Toxins
 am Ileum am stärksten
 und am Duodenum am
 schwächsten auftritt. Bei
 Anwendung der zwei an-
 deren Typhusbazillen-
 stämme habe ich ein ana-
 loges Resultat bekommen.
 Freilich ist die Empfind-
 lichkeit des Darmes für
 Toxin im Sommer viel
 ausgeprägter als im Win-
 ter. Als zweckmässige
 Konzentration, um eine
 ausgeprägte Tonus- und
 Amplitüdenerhöhung her-
 beizuführen, erwies sich
 eine Verdünnung des
 Toxins von 3 oder 4 : 80.

Der Effekt der Erregung lässt sich aber noch bei weit niedrigeren Konzentrationen wie 1:80 konstatieren. Bei einer Verdünnung von 5:100 scheint die Pendelbewegung in vielen Fällen maximal zu sein. Der Effekt der Hemmung beginnt erst bei einer Konzentration von 8:80. Zur Kontrolle führte ich analoge Versuche mit Coli-, Dysenterie- und einigen anderen Bakterientoxinen aus. Durch Colitoxin erfolgt keine bestimmte und deutliche Wirkung, wie wir sie beim Typhustoxin gesehen haben; durch Einwirkung einer grösseren Menge von Toxin tritt nur unbedeutende Amplitudenabnahme auf, aber kleine Toxinmengen bleiben ganz wirkungslos. Sehr interessant ist es, dass die durch Colitoxin nicht veränderte Bewegung eines überlebenden Darms auf Zusatz von Typhustoxin sofort eine typische Wirkung zeigt.

Fig. 5.



C.....10 ccm Colitoxin hinzugesetzt.

T..... 6 ccm Typhustoxin hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel V (Fig. 5). 6. VIII. 17.

Kaninchen, 1,2 kg. Tötung um 2^h 50' nachm. Temperatur der Lösung 37°C.

Ein Stück von 3 cm Länge wird zur Beobachtung genommen. Es bewegt sich nicht so gut; erst ein zweites Stück liefert bessere Resultate. In raschem Tempo folgen gleichmässige Pendelbewegungen aufeinander. Um 3^h 30' wird 10 ccm Colitoxin zugesetzt. In kürzester Frist steigt die Höhe der Ausschläge etwas, kehrt aber bald zur Norm zurück. Colitoxin ist auf die Darmbewegung fast wirkungslos. Als die Pendelbewegung zur Norm zurückkehrt, wird 6,0 ccm Typhustoxin hinzugesetzt. Jetzt tritt eine deutliche Abschwächung in der Intensität der Ausschläge auf.

Alle die oben beschriebenen Veränderungen der Darmbewegung

konstatierte ich auch am Katzendarm, obwohl sich der Katzendarm im allgemeinen durch Typhustoxin etwas schwächer beeinflussen lässt als der Kaninchendarm.

Die Wirkung des Typhustoxins ist je nach der gebrauchten Toxinmenge eine entgegengesetzte: Beförderung der Darmbewegungen (Tonus und Amplitude) durch kleinere Mengen und Hemmung durch grössere Mengen.

C. Einfluss der anderen Gifte auf die Wirkung des Typhustoxins.

Nun liegt es auf der Hand, die Herkunft und Natur der oben beschriebenen Erscheinungen eingehend zu untersuchen. Beim Angriffspunkte einer kleineren Menge von Typhustoxin kann es sich um eine Erregung der parasympathischen Nervenendigungen, etwa im Sinne der Pilocarpinwirkung, handeln, oder um eine Lähmung der hemmenden Sympathikusendorgane, analog der Wirkung des Apocodeins, oder aber um eine Reizung des Auerbach'schen Plexus, analog der Wirkung des Nicotins. Beim Angriffspunkt einer grösseren Menge von Typhustoxin kann es sich um eine Lähmung der Vagusendigungen, wie bei der Atropinwirkung, handeln oder um eine Reizung der hemmenden Sympathikusendorgane, analog der Wirkung des Adrenalins. Ferner ist bei beiden Dosierungen die direkte Muskelwirkung nicht ohne weiteres auszuschliessen. Zur Entscheidung dieser Frage beobachtete ich den gegenseitigen Einfluss der Wirkungen von Typhustoxin und anderen pharmakologischen Giften.

1. Bei Anwendung einer kleineren Menge von Toxin.

Atropin und Pilocarpin.—An dem durch Pilocarpin oder Physostigmin in mässige Erregung versetzten Darm führt Typhustoxin eine weitere Erregung herbei, aber die durch Pilocarpin oder Physostigmin maximal in Erregung versetzten Darmbewegungen lassen sich durch das Typhustoxin nicht weiter steigern. An dem durch Typhustoxin in Erregung versetzten Darm ruft Pilocarpin oder Physostigmin weitere Tonus- und Amplitudenzunahme hervor, dagegen an dem durch Typhustoxin maximal erregten Darm können wir keine weitere Erregung durch Pilocarpin oder Physostigmin erzielen. Die durch Typhustoxin erregte Darmbewegung wird durch Atropin vollständig gehemmt, und die durch Atropin in Ruhestel-

lung versetzte Darmbewegung kann sich durch Typhustoxinzusatz nicht mehr erholen. Die durch eine kleine Menge von Atropin erregte Darmbewegung wird durch Zusatz einer kleinen Menge von Toxin in weitere Erregung versetzt. Die durch eine kleine Menge von Typhustoxin herbeigeführte Tonus- und Amplitudenzunahme wird durch Einwirkung einer kleinen Menge von Atropin noch ausgeprägter.

Versuchsbeispiel VI. 3. VIII. 17.

Kaninchen, 1,6 kg. Tötung um 1^h 20' nachm. Temperatur 38°C.

Ein Stück vom Jejunum wird eingespannt. Die Bewegungen sind nicht sehr bedeutend und erzeugen geringe Ausschläge des Hebels. Um 1^h 30' wird 0,3 ccm 1% Pilocarpin der Lösung zugesetzt. Schon nach kurzer Frist nimmt die Pendelbewegung zu, bald darauf wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt, dann nehmen Tonus und Pendelbewegung weiter an Intensität zu.

Versuchsbeispiel VII.

Dasselbe Tier wie beim Versuch VI.

Nachdem die Lösung ausgehebert und frisch eingefüllt ist, wird um 2^h 18' ein neues Darmstück eingespannt, das anfangs keine Bewegung zeigt, sich aber bald erholt. Um 2^h 35' wird 3 ccm Typhustoxin gegeben. Dann tritt eine Zunahme des Tonus und Vermehrung der Pendelbewegung ein. Darauf wird 0,3 ccm 1% Pilocarpin zugesetzt. Pendelbewegung und Tonus nehmen weiter zu.

Versuchsbeispiel VIII. 2. IX. 17.

Kaninchen, 1,4 kg. Tötung um 4^h 10' nachm. Temperatur 38,2°C.

Ein Stück vom Jejunum wird eingespannt. Der in der Tyrode'schen Lösung befindliche Darm bewegt sich lebhaft. Ein Stück von 3 cm Länge wird zur Registrierung eingespannt.

Um 4^h 25' wird 3 ccm, um 4^h 27' 2 ccm und um 4^h 29' 1 ccm Typhustoxin gegeben. Dabei erreicht die Tonus- und Amplitudenzunahme ihr Maximum; um 4^h 30' 0,5 ccm Toxin zugesetzt, aber keine weitere Tonus- oder Amplitudenzunahme. Um 4^h 32' wird 0,4 ccm 1% Pilocarpin hinzugesetzt, man sieht aber weder weitere Tonus- noch Amplitudenzunahme.

Versuchsbeispiel IX.

Dasselbe Tier wie beim Versuch VIII.

Nachdem die Lösung ausgehebert und frisch eingefüllt ist, wird um 5^h ein neues Darmstück eingespannt. Die Darmbewegung ist sehr lebhaft. Um 5^h 12' wird 0,3 ccm 1% Pilocarpin zugesetzt, dann tritt Tonuszunahme ein. Um 5^h 15' wird 0,2 ccm 1% Pilocarpin zum zweiten Male hinzugesetzt, da tritt weitere Zunahme der Pendelbewegung auf. Weiter wird 0,1 ccm Pilocarpin gegeben, aber es vermag keinen weiteren Einfluss mehr auszuüben. Um 5^h 18' wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt, aber es ruft keine Veränderung der durch Pilocarpin maximal erregten Darmbewegung hervor.

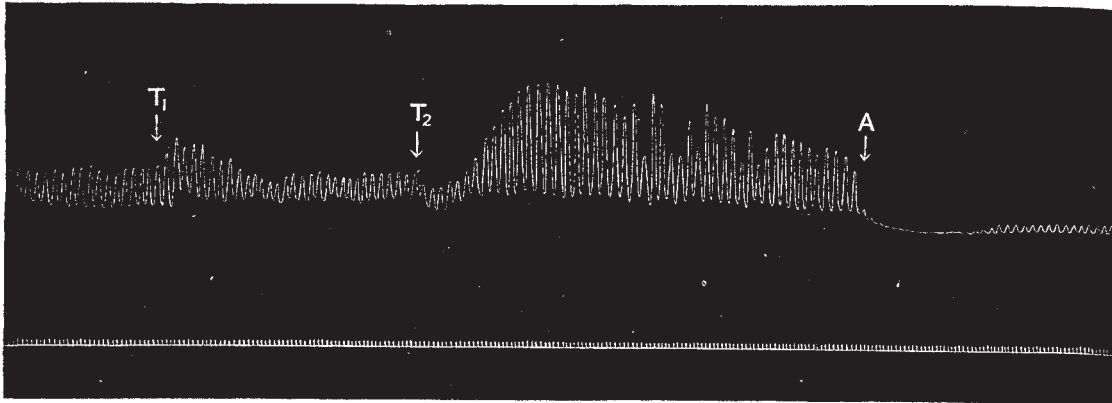
Versuchsbeispiel X (Fig. 6). 26. XII. 17.

Kaninchen, 1,2 kg. Tötung um 12^h 18' mitt. Temperatur der Lösung 38°C.

Das eingespannte Stück vom Jejunum bewegt sich lebhaft in der Lösung, um 12^h 27' wird 1 ccm, um 12^h 29' 2 ccm Typhustoxin eingeträufelt. Nach kurzer Zeit tritt

eine Verstärkung der Pendelbewegung ein. Die Amplitude erreicht eine mehr als 4 fache Höhe. Um 12^h 32' wird 0,3 ccm 1% Atropin zugesetzt. Sofort tritt ein Sinken des Tonus und Ausschaltung der Pendelbewegung ein. Nach einigen Minuten erholt sich die Pendelbewegung, zeigt aber nur geringe Intensität.

Fig. 6.



T₁.....1 ccm Toxin hinzugesetzt.
 T₂.....2 ccm Toxin hinzugesetzt.
 A.....0,3 ccm 1 proz. Atropin hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel XI. 25. I. 17.

Kaninchen, 1,3 kg. Tötung um 2^h 30' nachm. Temperatur der Lösung 38°C.

Ein Stück von 3 cm Länge wird zur Registrierung eingespannt. Um 2^h 45' beginnt der Hebel in ziemlich regelmässigem Rhythmus seine Bewegungen aufzuschreiben, wenngleich die Höhe der Ausschläge nicht bedeutend ist. Um 2^h 55' wird 0,1 ccm 0,1% Atropin gegeben, dann tritt Vermehrung der Pendelbewegung ein. Um 2^h 57' wird noch 0,5 ccm Atropin gegeben, da zeigt sich weitere Vermehrung der Pendelbewegung. Um 2^h 58' wird noch 0,3 ccm Atropin gegeben, aber erfolglos. Um 3^h wird 3 ccm Typhustoxin gegeben, danach erfolgt noch weitere Vermehrung der Pendelbewegung mit Tonuszunahme.

Versuchsbeispiel XII.

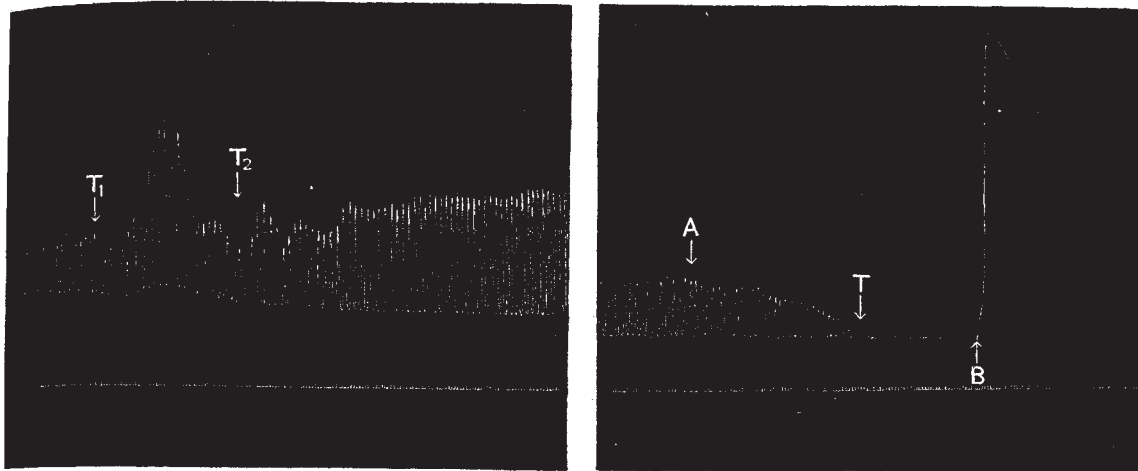
Dasselbe Tiere wie beim Versuch XI.

Nachdem die Lösung ausgehebert und frisch eingefüllt ist, wird um 3^h 20' ein neues Darmstück eingespannt. Nach 7' beginnt es sich ziemlich lebhaft zu bewegen.

Um 2^h 30' wird 3 ccm Typhustoxin gegeben. Zunahme der Pendelbewegung. Um 2^h 33' wird noch 1 ccm Toxin gegeben, bleibt aber ganz wirkungslos. Um 2^h 35' wird 0,5 ccm 0,1% Atropin gegeben. Sofort tritt eine noch weitere Vergrösserung der Amplitude auf.

Die Darmbewegung, welche einmal durch Atropin gehemmt ist und sich durch eine kleine Menge von Typhustoxin nicht mehr beeinflussen lässt, reagiert auf Baryt prompt und stark.

Fig. 7.



(1) T₁.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.
T₂.....2 ccm Toxin hinzugesetzt.

(2) A.....1 ccm 1% Atropin hinzugesetzt.
T.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.
B.....0,1 g Chlorbarium hinzugesetzt.

Versuchsbeispiel XIII (Fig. 7, 1). 3. III. 17.

Kaninchen 1,6 kg. Tötung um 2^h 05' nachm. Temperatur der Lösung 37°C.

Ein 3 cm langes Stück wird um 2^h 12' eingespannt. In rascher Aufeinanderfolge schnellst der Hebel auf und nieder und gibt die Pendelbewegungen und Tonusschwankungen an, die abwechselnd an- und abschwellen. Um 2^h 20' werden 3 ccm Typhustoxin eingeträufelt, nach einigen Minuten weitere 2 ccm. Verstärkung der Pendelbewegung tritt ein. Um 2^h 38' wird 3 ccm Toxin zugesetzt, dadurch zeigt die Pendelbewegung Neigung zu geringer Abnahme.

Versuchsbeispiel XIV (Fig. 7, 2).

Dasselbe Tier wie beim Versuch XIII.

Nachdem die Lösung ausgehebert und frisch eingefüllt ist, wird um 3^h 30' ein neues Darmstück eingespannt, das von Anfang an lebhaftere Bewegung zeigt. Um 3^h 35' wird 1 ccm 1% Atropin gegeben, dann vermindert sich die Pendelbewegung allmählich. Als die Pendelbewegung auf Null gesunken, wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt, aber ganz erfolglos. Die Pendelbewegung ist endlich ganz verschwunden. Aber Chlorbarium zeigt starke Wirkung.

Nicotin.—Der durch Toxinwirkung vermehrte Tonus und Amplitude der Darmbewegung werden durch eine kleine Menge von Nicotin weiter gesteigert. Durch Typhustoxin wird der durch Nicotin in Erregung versetzte Darm noch weiter erregt.

Versuchsbeispiel XV. 26. I. 18.

Kaninchen, 1,1 kg. Tötung um 1^h 40' nachm. Temperatur der Lösung 37°C.

Ein Stück von 3 cm Länge wird eingespannt. Von 1^h 45' an normale Darmbewegungen. Um 1^h 57' wird 2 ccm und um 1^h 59' 2 ccm Typhustoxin eingeträufelt; die Pendelbewegung wird durch Typhustoxin erheblich verstärkt. Um 2^h 02' wird

0,2 ccm 0,02% Nicotin zugesetzt, da tritt eine noch stärkere Pendelbewegung mit Tonuszunahme ein.

Versuchsbeispiel XVI.

Dasselbe Tier wie beim Versuch XV.

Ein neues Stück von 3 cm Länge wird eingespannt. Von 2^h 20' an normale Darmbewegungen. Um 2^h 23' wird 0,2 ccm 0,02% Nicotin zugesetzt; sofort tritt eine Verstärkung der Pendelbewegung auf, nach 1' noch 0,2 ccm Nicotin zugesetzt, aber wirkungslos. Nach 3' wird 3 ccm Typhustoxin eingeträufelt, dann zeigt der Hebel noch weitere mehr oder weniger grosse Zunahme der Amplitude der Darmbewegung.

Adrenalin.—Die durch Adrenalin gehemmte Darmbewegung erholt sich wieder durch Zusatz von Typhustoxin.

Eine kleine Menge von Adrenalin kann die durch Typhustoxin gesteigerte Pendelbewegung nicht komplett hemmen; sie wird erst durch Zusatz einer grossen Menge von Adrenalin gehemmt.

Versuchsbeispiel XVII. 30. I. 18.

Kaninchen, 1,3 kg. Tötung um 1^h 10' nachm. Temperatur der Lösung 37°C.

Ein Stück von 3 cm Länge wird zur Registrierung eingespannt. Um 1^h 25' beginnt der Hebel in ziemlich regelmässigem Rythmus seine Bewegungen aufzuschreiben. Um 1^h 30' wird 0,3 ccm 0,1% Adrenalin eingeträufelt. Der Effekt ist ein Nachlassen des Tonus und Verschwinden der Pendelbewegungen. Nach kurzer Zeit wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt, darauf erholt sich die Darmbewegung wieder, obwohl sie nicht zur Norm zurückkehrt. Um 1^h 40' wird abermals 0,1 ccm Adrenalin gegeben, worauf auch die Hemmung der Darmbewegung auftritt.

2. Bei Anwendung einer grösseren Menge von Typhustoxin.

Atropin, Pilocarpin und Physostigmin.—Die Darmbewegung, die einmal durch eine grössere Menge von Typhustoxin gehemmt worden ist, kehrt durch Pilocarpin oder Eserin niemals zur Norm zurück; Pilocarpin oder Eserin kann die Typhustoxin-hemmung nicht beseitigen. (Hierzu vergleiche man Versuchsbeispiel III, Fig. 3, S. 221.)

Versuchsbeispiel XVIII. 2. X. 17.

Kaninchen 1,2 kg. Tötung um 1^h 30' nachm. Temperatur der Lösung 38°C.

Ein Stück von 3 cm Länge wird eingespannt und beginnt bald in unregelmässige, kräftigste Kontraktionen zu verfallen, die jedoch um 1^h 50' in gesetzmässige Form übergehen.

Um 1^h 54' wird 2 ccm, nach einigen Minuten 5 ccm Toxin zugesetzt. Nach kurzer Zeit tritt Tonusabnahme und Abschwächung der Pendelbewegung ein. Um 1^h 57' wird 0,5 ccm 1% Eserin eingeträufelt, aber wir sehen keinen Einfluss auf Tonus und Amplitude der Darmbewegung.

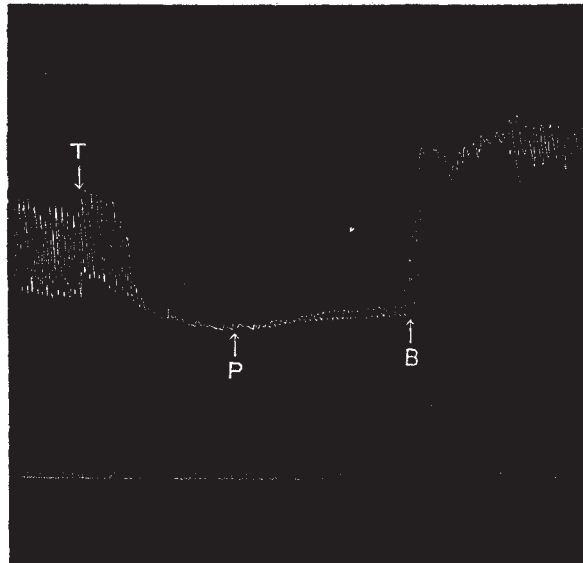
Versuchsbeispiel XIX (Fig. 8). 2. X. 17.

Kaninchen, 1,6 kg. Tötung um 10^h 20' vorm.

Der Darm bewegt sich sofort lebhaft in der Lösung; das eingespannte Stück zeigt

auch relativ lebhafte Pendelbewegungen. Um 10^h 30' wird 6 ccm Typhustoxin eingeträufelt. Nach kurzer Zeit tritt ein Nachlassen des Tonus und starke Abschwächung der Pendelbewegungen ein, die fast auf Null zurückgehen. 0,5 ccm 1% Pilocarpin wird gegeben, aber ganz wirkungslos, dagegen ruft Chlorbariumzusatz eine starke Kontraktion hervor.

Fig. 8.



T.....6 ccm Toxin hinzugesetzt.
 P.....0,5 ccm 1 proz. Pilocarpin hinzugesetzt.
 B.....0,1 g Chlorbarium hinzugesetzt.

Die durch Atropin gehemmte Darmbewegung zeigt keine Veränderung durch Zusatz einer grösseren Menge von Toxin. An dem durch Toxin gehemmten Darm können wir mittelst Zusatz einer kleinen Menge von Atropin eine schwache Erholung erzielen.

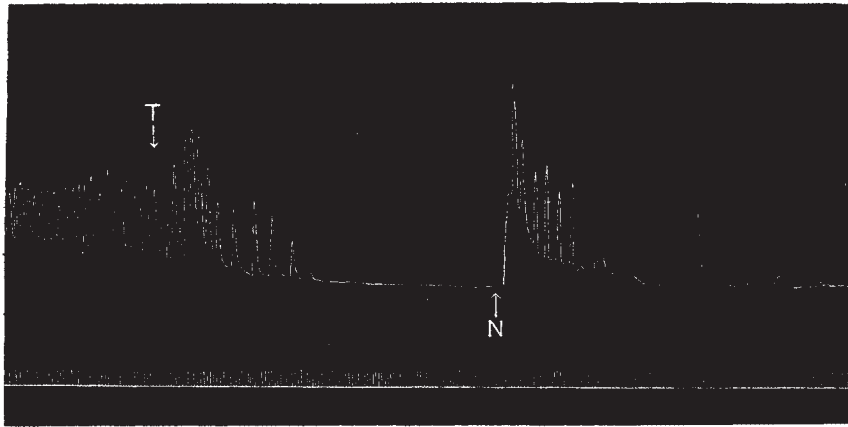
Versuchsbeispiel XX.

Dasselbe Tier wie beim Versuch XIX.

Um 2^h 10' wird ein neues Darmstück eingespannt. Um 2^h 17' wird 3 ccm Typhustoxin gegeben. Ein Sinken des Tonus und Verminderung der Pendelbewegung tritt ein. Nach einigen Minuten wird 0,5 ccm 0,1% Atropin gegeben. Da erholt sich der Darm wieder etwas.

Nicotin.—Die durch Typhustoxin eingetretene Ruhestellung des Darmes wird durch Zusatz von Nicotin prompt beseitigt. Die Darmbewegung beginnt sofort auf Nicotinzusatz.

Fig. 9.



T.....7,5 ccm Toxin hinzugesetzt.

N.....0,3 ccm 0,02 proz. Nicotin hinzugetzt.

Versuchsbeispiel XXI (Fig. 9). 27. VIII. 17.

Kaninchen, 1,2 kg. Tötung um 4^h nachm. Temperatur der Lösung 37°C.

Der Darm bewegt sich sofort lebhaft in der Lösung; das eingespannte Stück vom Jejunum zeigt auch relativ lebhafte Pendelbewegungen. Um 4^h 10' wird 7,5 ccm Typhustoxin zugesetzt. Nach kurzer Zeit tritt ein Nachlassen des Tonus und starke Abschwächung der Pendelbewegungen ein, die auf Null zurückgehen. Um 4^h 14' wird 0,3 ccm 0,02% Nicotin gegeben, wonach prompt eine starke Pendelbewegung eintritt, aber nach einigen Minuten lässt sie wieder nach.

Adrenalin und Apocodein.—Die Darmbewegung, die durch Adrenalin total gehemmt worden ist, zeigt keine Veränderung auf Zusatz von Typhustoxin in grösserer Menge.

Die durch Typhustoxin herbeigeführte Erregung der Darmbewegung nimmt durch Zusatz von Apocodein weiter an Intensität zu. Die durch Apocodein in Erregung versetzte Darmbewegung wird durch Zusatz von Typhustoxin in kleiner Menge weiter erregt, und zwar viel stärker als beim Zusatz von Typhustoxin allein.

Versuchsbeispiel XXII. 5. II. 18.

Kaninchen, 1,4 kg. Tötung um 2^h 15' nachm. Temperatur der Lösung 38°C.

Das eingespannte Stück vom Jejunum zeigt lebhafte Bewegungen. Um 2^h 25' wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt. Verstärkung der Pendelbewegung. Nach kurzer Zeit wird 0,5 ccm 0,5% Apocodein gegeben. Weitere Verstärkung der Bewegung tritt ein.

Versuchsbeispiel XXIII (Fig. 10). 5. II. 18.

Dasselbe Tier wie beim Versuchsbeispiel XXII.

Um 2^h 40' wird ein neues Darmstück eingespannt. Es zeigt lebhafte Pendel-

Fig. 10.



A.....0,5 ccm 0,5 proz. Apocodein
hinzugesetzt.

T.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.

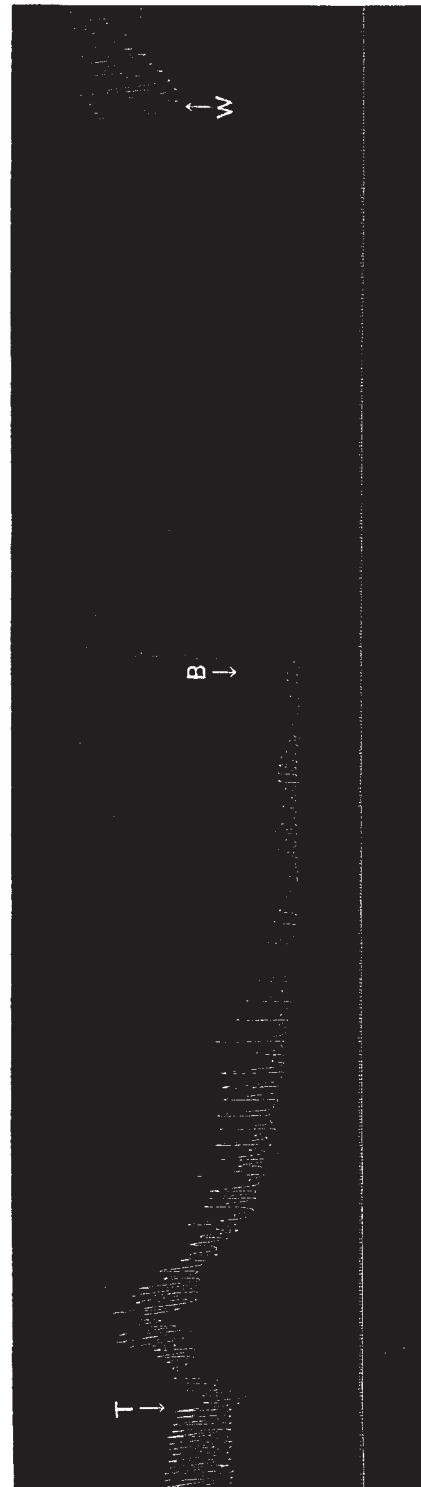
bewegungen. Um 2^h 50' wird 0,5 ccm 0,5% Apocodein eingeträufelt. Eine geringe Zunahme der Pendelbewegung tritt ein. Bald darauf wird 3 ccm Typhustoxin zugesetzt. Prompt nimmt der Tonus zu, und nach einigen Sekunden tritt abnorme Vergrößerung der Amplitude auf, so gross, dass die ganze Kontraktionshöhe nicht auf dem Papier graphiert werden kann.

Baryt.—Die durch Typhustoxin gehemmte Darmbewegung erholt sich durch Zusatz von Chlorbarium mit starker Kontraktion sehr prompt.

Versuchsbeispiel XXIV
(Fig. 11). 2. III. 18.

Kaninchen, 1,1 kg. Tötung um 3^h 10' nachm. Temperatur der Lösung 37,5°C.

Fig. 11.



W.....Auswaschen.

B.....0,1 g Chlorbarium hinzugesetzt.

T.....6 ccm Toxin hinzugesetzt.

Ein Stück von 3 cm Länge wird zur Beobachtung genommen. In raschem Tempo folgen gleichmässige Pendelbewegungen aufeinander. Um 3^h 30' wird 6 ccm Typhustoxin gegeben. Nach vorübergehender Tonuszunahme gehen die Ausschläge auf ein Minimum zurück. Sie bleiben klein, doch verschwinden sie nicht vollständig. Um 3^h 36' wird 0,1 g Chlorbarium zugesetzt. Prompt reagiert der Darm mit starker Kontraktion.

D. Der Angriffspunkt des Typhustoxins am Darm.

Sowohl bei der befördernden (kleine Menge) als hemmenden (grosse Menge) Wirkung des Typhustoxins auf die Darmbewegungen kommen für den Angriffspunkt des Giftes in Betracht: der Sympathikus und Parasympathikus, sowie der Auerbach'sche Plexus und der Darmmuskel. Bezüglich der befördernden Wirkung des Toxins kann man von diesen vier denkbaren Angriffspunkten zuerst den Auerbach'schen Plexus ausschliessen. Bekanntlich übt Nicotin auf den Auerbach'schen Plexus des Darmes eine Reizwirkung aus und verstärkt die Darmbewegung. Auch bei dem durch Nicotin in starke Erregung versetzten Darm führt Typhustoxin in derselben Weise wie beim Normaldarm eine weitere Verstärkung der Darmbewegung herbei. Der Darm, welcher sich infolge des Typhustoxins sehr lebhaft bewegt, erfährt durch Nicotin eine weitere Verstärkung der Bewegung. Ähnlich wie Nicotin wirkt Atropin in kleiner Menge auf den Auerbach'schen Plexus reizend. Es zeigt gegenüber Typhustoxin ein ganz analoges Verhalten: Typhustoxin verstärkt noch die Darmbewegung, die schon durch die Reizung des Auerbach'schen Plexus durch Atropin in kleiner Menge sehr lebhaft geworden ist. Alle diese Tatsachen weisen darauf hin, dass Typhustoxin am Darm einen anderen Angriffspunkt als Nicotin und Atropin in kleiner Menge hat.

Ferner ist bei den durch Typhustoxin erregten Darmbewegungen die Lähmung der sympathischen Nervenendigungen auszuschliessen, weil die durch Toxin erregte Darmbewegung durch eine gewisse Menge von Adrenalin prompt gehemmt wird. Sehr interessant ist das Verhältnis von Toxin zum Apocodein. Die Darmbewegung, die durch Typhustoxin in hohem Masse erregt worden ist, wird durch Apocodeinzusatz in weitere Erregung versetzt. Diese Tatsache beweist, dass nach Typhustoxinzusatz die sympathische Erregbarkeit noch normal erhalten ist.

Nun bleibt noch die Möglichkeit der Toxinwirkung auf die

parasympathischen Endigungen zu erörtern übrig. Wir haben bereits gesehen, dass die Reizwirkung des Typhustoxins am atropinisierten Darm nicht auftritt. Weiter konnten wir beobachten, dass nach maximalem Pilocarpintetanus, auf den weitere Pilocarpindosen unwirksam bleiben, die erregende Wirkung des Typhustoxins nicht mehr zum Ausdruck kommt, und dass nach maximaler Typhustoxin-erregung Pilocarpin nicht mehr erregend einwirkt. Die durch Atropin gehemmte Darmbewegung wird durch Typhustoxin nicht wieder hergestellt. Aus diesen Tatsachen lässt sich als sehr wahrscheinlich schliessen, dass die Verstärkung der peristaltischen Darmbewegung infolge Typhustoxins auf die Reizung der Vagusendigungen zurückzuführen ist.

Die Angriffsweise des Typhustoxins in grösserer Menge steht in Analogie zu der des Toxins in kleiner Menge, aber in entgegengesetztem Sinne. Hierbei möchte ich zunächst darauf hinweisen, dass die Ruhestellung des Darms infolge einer grossen Dose Typhustoxins eine reversible ist. Nach Beseitigung des Typhustoxins durch Tyrode-Spülung tritt Rückkehr der normalen Bewegungsform ein, die durch eine neue Dose von Typhustoxin wieder in der früheren Weise beeinflusst wird. Die Erholung verläuft rasch und ist unabhängig von der verwandten Giftkonzentration und der Dauer der Einwirkung, wie nach den meisten leichtlöslichen Salzen von Alkaloiden und des Adrenalins, bei denen die Erholung fast momentan erfolgt. Für das Verständnis des Hemmungsmechanismus ist ferner die Tatsache von besonderer Bedeutung, dass im Stadium der Ruhestellung die Erregbarkeit der Darmmuskulatur erhalten bleibt. Mechanische Reize werden je nach ihrer Stärke prompt mit einer mehr oder weniger starken Kontraktion beantwortet. Selbst nach relativ hohen Giftdosen sehen wir prompte und ausgiebige Reaktionen. Auch Chlorbarium, dessen spezifische Affinität zur glatten Muskulatur Magnus begründet hat, ruft in geringer Lösungsmenge am vergifteten Darm einen energischen Tonusanstieg hervor. Diese Beobachtung lässt eine Lähmung der Muskulatur durch die angewandte Typhustoxinmenge als völlig ausgeschlossen erscheinen.

Unsere Beobachtungen weisen also darauf hin, die Ursache der hemmenden Toxinwirkung in einem neurogenen Prinzip zu suchen. Nun können wir mit Sicherheit sagen, dass die Lähmung des Auerbach'schen Plexus hier nicht in Betracht kommt, weil die durch Toxin gehemmte Darmbewegung durch Einwirkung von

Nicotin fast momentan in Erregung versetzt wird und Atropin in kleiner Menge auf die Ruhestellung des vergifteten Darms denselben Einfluss ausüben kann. Ferner übt, während ein Sympathikusreizgift, Adrenalin, am atropinisierten überlebenden Kaninchendarm stets eine weitere Tonussenkung erzeugt, eine grosse Menge von Typhustoxin am atropinisierten Darm keinen solchen Einfluss aus, was darauf hindeutet, dass die Angriffsweise einer grossen Menge von Toxin und des Adrenalins am atropinisierten Darm eine verschiedene ist.

Bei meinen vielen Versuchen konnte ich bemerken, wie Hirz²⁴⁾ schon geschildert, dass zwischen parasympathischer Erregung (Pilocarpin) und sympathischer Hemmung (Adrenalin) ein labiles Gleichgewicht besteht, das sich durch eine gesetzmässige Dosierung bald nach der einen, bald nach der anderen Seite verschieben lässt. Durch fortgesetzte Störung des Gleichgewichts lässt sich ein Wechselspiel von Hemmung und Bewegung erzeugen. Aber an dem durch Atropin in Ruhestellung versetzten Darm kann Pilocarpin niemals Tonussteigerung oder Amplitudenzunahme hervorrufen. In ganz ähnlicher Weise besteht niemals an dem durch Typhustoxin gehemmten Darm Wirksamkeit des Pilocarpins; Pilocarpin kann die hemmende Kraft des Typhustoxins nicht aufheben. Diese Tatsache wirft weiter ein Licht auf das Wesen der Typhustoxin-hemmung. Daraus erhellt, dass der Angriffspunkt des Typhustoxins in grosser Menge nicht in den Hemmungsapparaten des Darmes, sondern wahrscheinlich in den motorischen Elementen liegt, d.h. dass es auf die parasympathischen Endigungen des Darmes lähmend einwirkt.

Von Interesse ist, dass die durch Apocodein lebhaft gewordenen Darmbewegungen durch Typhustoxinzusatz in kleiner Dosierung weiter stärker erregt werden. Dies beruht darauf, dass die Vagusendigung im Darm, dessen sympathisches Endorgan durch Apocodein ausgeschaltet ist (Dixon²⁵⁾), durch eine kleine Menge Typhustoxins als Synergismus abnorm stark erregt wird.

Die Untersuchungen über die Wirkungsweise des Typhustoxins haben zu folgenden Ergebnissen geführt.

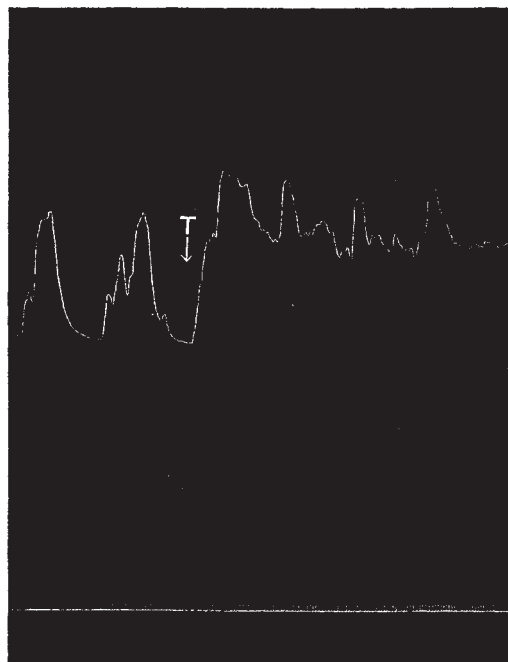
1. Eine kleine Menge von Typhustoxin ruft die Tonus- und Amplitudenzunahme am überlebenden Darm hervor. Dies beruht auf einer Reizung der Vagusendigung im Darm.

2. Eine grosse Menge von Typhustoxin erzeugt Tonus- und Amplitüdenabnahme oder komplette Hemmung der Darmbewegung. Dies ist auf die Lähmung der Vagusendigung im Darm zurückzuführen.

Kap. IV. Die Wirkung des Typhustoxins auf den überlebenden Kaninchenuterus.

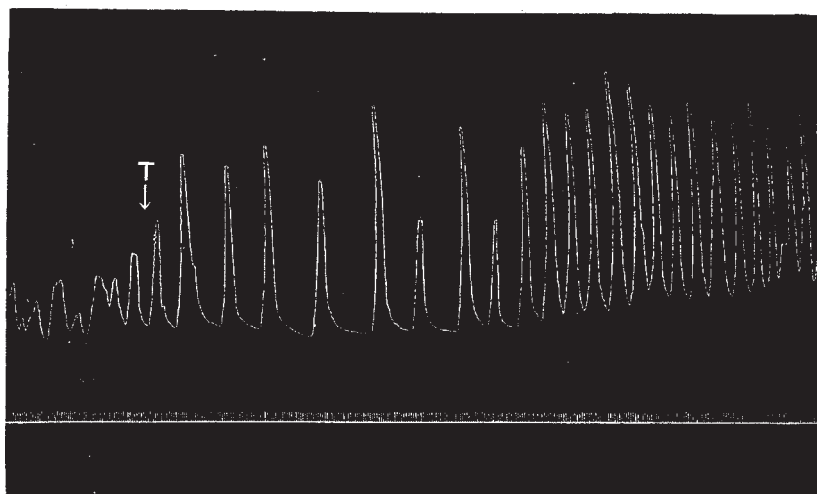
Ein überlebendes Uterusstück eines schwachträchtigen Kaninchens wird in Tyrode'scher Lösung in der Einrichtung nach Magnus eingespannt und seine Bewegungen zur Registrierung gebracht. Nach einigen Minuten treten regelmässige Pendelbewegungen ein. Jetzt wird Typhustoxin zugesetzt. Durch eine kleine Menge von Toxin nimmt die Amplitude der Pendelbewegung zu, während durch eine grosse Menge von Toxin eine starke Kontraktion hervorgerufen wird. (Fig. 12 u. 13)

Fig. 12.



T.....10 ccm Toxin hinzugesetzt.
(80 ccm Nährflüssigkeit)

Fig. 13.



T.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.
(80 ccm Nährlüssigkeit)

Kap. V. Die Wirkungen des Typhustoxins auf die Herzbewegung.

A. Krötenherz.

Zum Studium der Herzwirkung des Typhustoxins führte ich zuerst Untersuchungen am isolierten Krötenherzen aus, nicht bloss, um extrakardiale Einflüsse auszuschalten, sondern auch zum Zweck einer sichereren und genaueren Dosierung des Giftes.

Methodik: Ich benutzte die Suspensionsmethode von W. Straub²⁶⁾ und zwar in der nach Prof. Yagi abgeänderten Versuchsanordnung.

Zu diesen Versuchen wird das ganze Herz herauspräpariert und ein kleiner künstlicher Kreislauf hergestellt. Ein kleines zylindrisches Glasgefäß, $2\frac{1}{2}$ –3 cm hoch, mit entsprechend gebogenem Ansatzrohr, wird durch die Vena cava bis zum Venensinus, und eine andere Kanüle durch den linken Aortenbogen in den Truncus arteriosus eingeführt, so dass die Semilunarklappen funktionsfähig bleiben; letztere Glasröhre wird mit ihrem gebogenen oberen Teil an erstere herangerückt. Man bindet den rechten Schlagaderbogen ab. Das erste zylindrische Glasgefäß wird etwa zu $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ mit Ringer'scher Lösung gefüllt. Nach jeder Ventrikelkontraktion strömen durch die zweite Kanüle etwa 2 bis 5 Tropfen in das Glasgefäß zurück. Der ganze Inhalt dieses kleinen Kreislaufes beträgt 10 bis 15 ccm Perfusionsflüssigkeit. Der Druck, den das Herz bei dieser Anordnung zu überwinden hat, ist bei der geringen Höhe der Wassersäule und den verhältnismässig geringen Reibungswiderständen unbedeutend.

Die Registrierung auf einem Kymographion erfolgt mittels eines Hebels, indem eine Herzklammer an der Ventrikelspitze angebracht wird. Als Verbindungsfäden zwischen Hebel und Herzklammer dienen Seidenfäden.

Um das Herz vor dem Trockenwerden zu schützen, wird aus einem oberhalb des Herzens befindlichen langen, bürettenartigen Glasrohr mit Hilfe einer dünnen Ansatzröhre unter Regulierung durch eine Klemmschraube von Zeit zu Zeit automatisch ein Tropfen Ringer'sche Lösung auf das Herz geträufelt.

Wirkung des Typhustoxins auf das Krötenherz.

Das erste charakteristische Merkmal im Verlauf der Typhus-toxinvergiftung beim Krötenherzen ist eine fast ganz fehlende Latenzzeit zwischen der Giftzufuhr und dem ersten Auftreten der Vergiftungssymptome. Der Ausbruch der Vergiftungserscheinungen setzt, besonders bei stärkeren Konzentrationen, meist plötzlich ein. Bei grosser Menge tritt rapid und bei kleiner Menge relativ langsam Pulsverlangsamung oder darauf folgender diastolischer Stillstand ein. Besonders intensive Vergiftung bewirkt blitzartigen Stillstand, während bei weniger intensiver Vergiftung dem Eintritt des Stillstandes einige abnehmende Systolen vorangehen. Die Dauer des diastolischen Stillstandes ist verschieden, einige Sekunden lang bis zu 3 oder 4 Minuten. Während dieses diastolischen Stillstandes ist der Ventrikel künstlich reizbar wie im normalen Zustande. Nach 30-40 Sekunden oder einigen Minuten tritt spontane Erholung auf, und die Pulszahl sowie das Schlagvolum kehren zur Norm zurück. Wirkungen geringeren Grades äussern sich mehr in der Abnahme der Pulszahl mit oder ohne Verminderung der Zuckungshöhe. Durch Entleerung und Erneuerung des Herzinhaltes erholt sich die Herzbewegung allmählich.

Fig. 14.



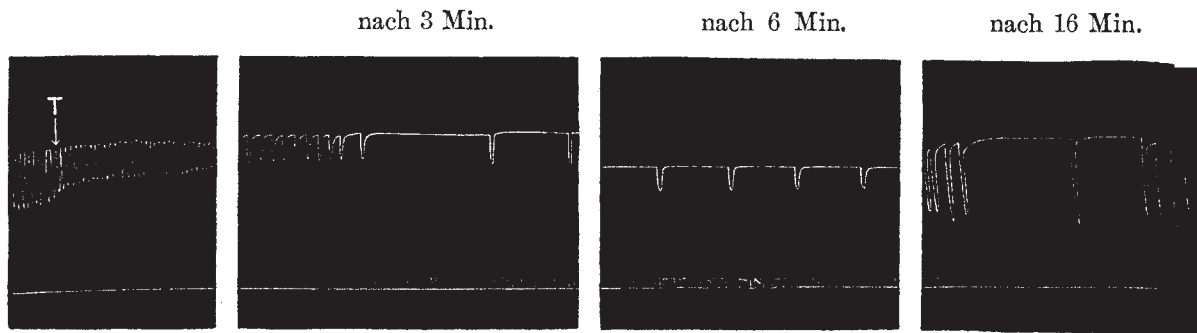
T.....1,5 ccm Toxin hinzugesetzt.

13. VIII. 18. (Fig. 14) Zimmertemperatur 30°C.

Menge der Ringer'schen Lösung 15 ccm. Zugesetzte Toxinmenge 1,5 ccm. Schlagzahl vor Toxinzusatz 54 pro Min. Nach 90'' diastolischer Stillstand. Nach 3'30'' spontane Erholung.

Manchmal tritt nur Pulsverlangsamung ein, aber Stillstand wird nicht hervorgerufen.

Fig. 15.



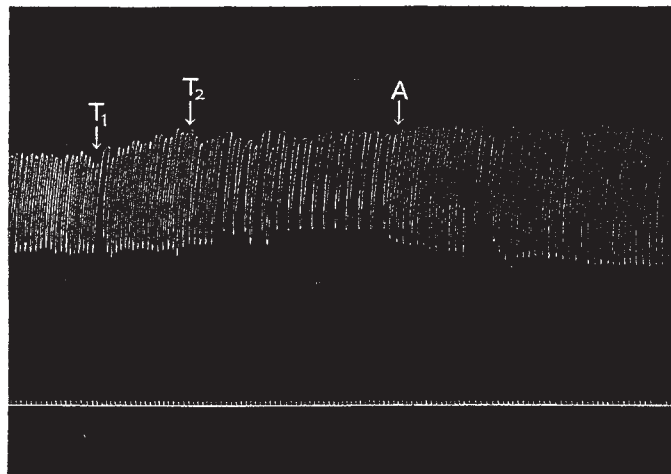
T.....2,5 ccm Toxin hinzugesetzt.

8. II. 19. (Fig. 15) 17°C.

Die Menge der Ringer'schen Lösung 15 ccm. Pulszahl vor Toxinzusatz 30 pro Min. Toxinmenge 2,5 ccm. Pulszahl nach ca. 1½' 18 pro Min.; nach ca. 3½' 12 pro Min.; nach ca. 4' hochgradige Verlangsamung, welche über 10 Minuten dauerte. Dann Unregelmässigkeit der Schlagzahl.

In einzelnen Fällen wird die Schlagzahl bedeutend herabgesetzt, während das Schlagvolum ziemlich normal bleibt, in anderen wieder bleibt die Zahl annähernd gleich, aber die Systolen werden sehr unvollkommen.

Fig. 16.



T₁.....0,5 ccm Toxin hinzugesetzt.

T₂.....1,5 ccm Toxin hinzugesetzt.

A.....0,001 g Atropin hinzugesetzt.

Aufhebung der Toxinwirkung durch Atropin.

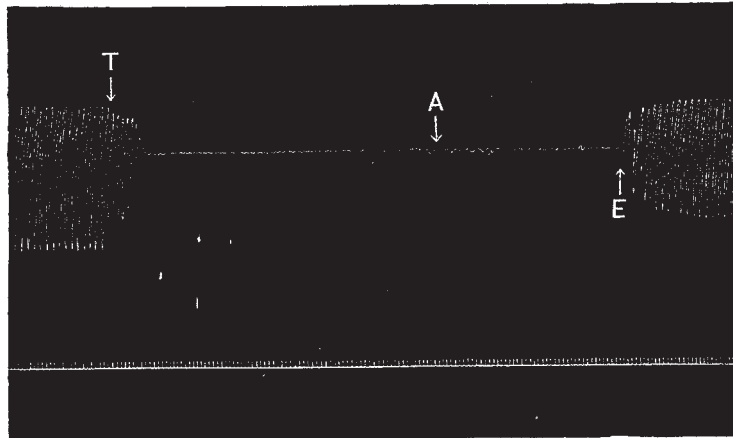
Diese Wirkungen des Typhustoxins, Pulsverlangsamung und Schlagvolumverminderung, werden durch die kleinsten Dosen von Atropin prompt aufgehoben. Das Herz beginnt nach Resorption minimaler Atropinmengen wieder ganz wie ein normales zu schlagen.

20. XI. 18. (Fig. 16) 18°C.

Ringer-Gehalt 15 ccm. Toxin zuerst 0,5 ccm, dann 1,5 ccm zugesetzt; Frequenz der Herzschläge vermindert sich auf $\frac{2}{3}$. Durch Atropineinwirkung (0,001g) erholt sie sich prompt.

Wenn das Herz durch Toxineinwirkung im diastolischen Stillstande stehen bleibt, erholt es sich allmählich durch Atropinzusatz und darauf folgenden mechanischen oder elektrischen Reiz.

Fig. 17.



T.....3 ccm Toxin hinzugesetzt.
A.....0,001 g Atropin hinzugesetzt.
E.....Elektrische Reizung.

12. XII. 18. (Fig. 17) 21°C.

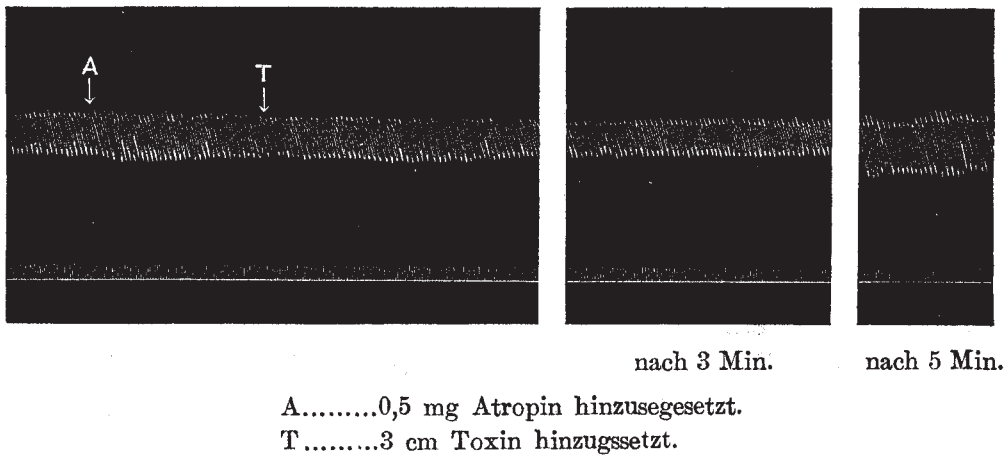
Ringer-Gehalt 15 ccm. Durch Einwirkung von 3 ccm Toxin tritt nach 10'' diastolischer Stillstand ein. Atropin (0,001g) zugesetzt und dann faradisch gereizt. Herzschlagzahl und -volum erholen sich. Ein Stillstand ist niemals wieder eingetreten.

Die vorherige Anwendung von Atropin verhindert das Auftreten des Toxineffektes; es kommt weder Pulsverlangsamung noch diastolischer Stillstand vor.

24. XI. 18. (Fig. 18) 22°C.

Ringer-Gehalt 15 ccm. Mit 0,0005 g Atropin vorbehandelt. Dann 3 ccm Typhus-
toxin zugesetzt. Die Pulszahl vor dem Toxinzusatz 36 pro Min., gleich nach dem
Toxinsatz 34 bis 36 pro Min., nach 17' 36 pro Min.

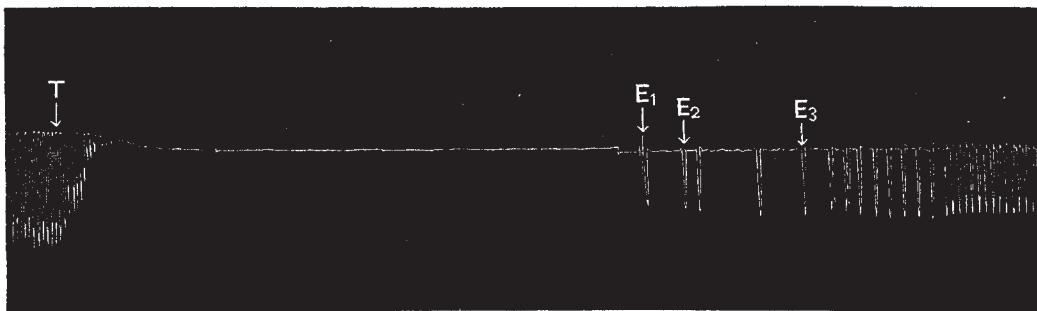
Fig. 18.



Einfluss des Typhustoxins auf den Herzmuskel und Akzelerans.

Beim Herzen bewirken, wie schon geschildert, intensive Vergiftungen blitzartigen Stillstand. Während dieses diastolischen Stillstandes ist das Herz aber künstlich (mechanisch oder faradisch) prompt reizbar wie das normale Herz. Die Erregbarkeit der motorischen Apparate und das Kontraktionsvermögen des Muskels sind gut erhalten.

Fig. 19.



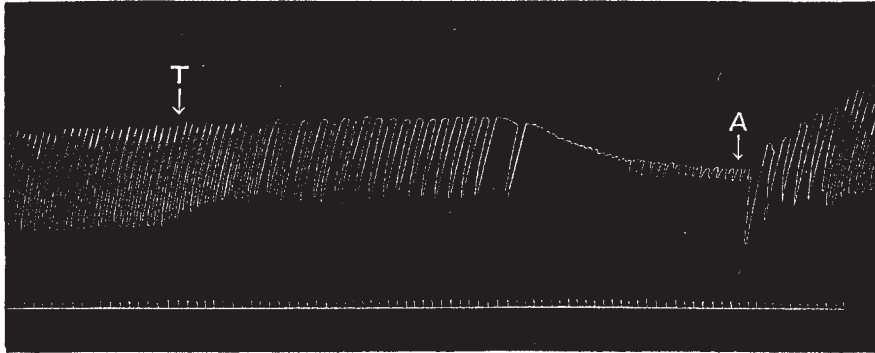
25. X. 18. (Fig. 19) 19°C.

Ringer-Gehalt 15 ccm. Durch 4 ccm Toxin tritt diastolischer Stillstand ein. Der Herzmuskel kontrahiert prompt und kräftig auf faradischen Reiz.

Der Herzschlag, der durch Toxineinwirkung verlangsamt und verkleinert worden ist, nimmt an Zahl und Grösse plötzlich zu, wenn

man dem vergifteten Herzen Adrenalin gibt und dadurch die Sympathikusendorgane reizt.

Fig. 20.



T.....2 ccm Toxin hinzugesetzt.

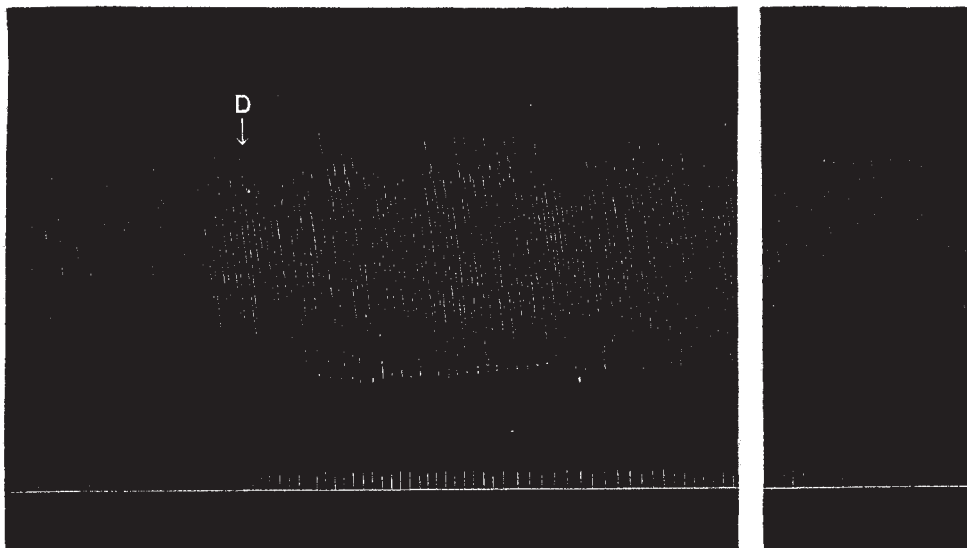
A.....0,1 ccm 1% Adrenalin.

7. II. 19. (Fig. 20) 16°C.

Ringer-Gehalt 15 ccm. Pulszahl vor der Toxineinwirkung 36 pro Min. 2 ccm Typhustoxin zugesetzt. Bald darauf vermindert sich die Zahl der Herzschläge auf 16 pro Min., endlich diastolischer Stillstand. 0,1 ccm 1% Adrenalin hydrochl. gegeben, sofort Vermehrung der Herzschlagzahl und Verstärkung der Kontraktionsgrösse.

Aus den Versuchen erhellt, dass das Typhustoxin weder den Herzmuskel noch den Akzelerans angreift.

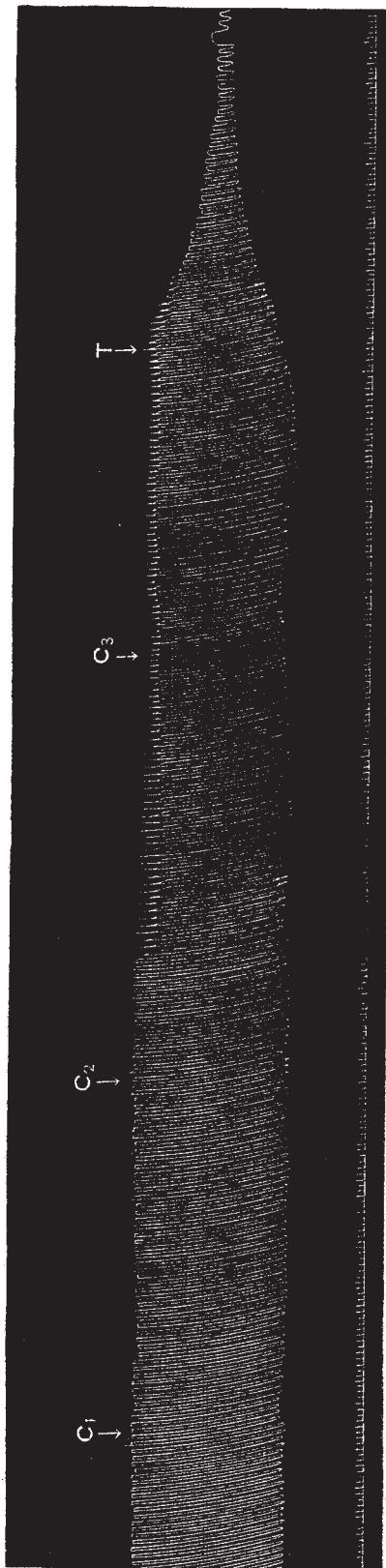
Fig. 21.



D.....2,5 ccm Dysenterietoxin.

nach 5 Min.

Fig. 22.



C₁.....1 ccm Colitoxin.
 C₂.....1,5 ccm Colitoxin.
 C₃.....1 ccm Colitoxin.
 T1 ccm Typhustoxin.

Einwirkung des Dysenterie- und Colitoxins.

Mittels derselben Versuchsanordnung wie beim Typhustoxin beobachtete ich die Wirkung des Ruhrtoxins, das ich aus den von Patienten frisch kultivierten Dysenteriebazillen dargestellt hatte, und ebenso die des Colitoxins.

7. XI. 18. (Fig. 21) 23°C.

Ringer-Gehalt 15 ccm.
Ruhrtoxin 2,5 ccm zugesetzt.
Keine Veränderung der Herzschlagzahl.

Aus den Versuchen ergibt sich, dass das Ruhrtoxin auf die Herzbewegung keine besondere Wirkung ausübt; es tritt weder Veränderung der Pulszahl noch der Kontraktionsgrösse ein.

18. II. 18. (Fig. 22) 20°C.

Ringer-Gehalt 20 ccm.
Coligift zuerst 1 ccm, dann 1,5 ccm und zuletzt 1 ccm zugesetzt; aber keine auffallende Veränderung. Durch weiteren Zusatz von 1,0 ccm Typhustoxin tritt sofortige Abnahme des Herzschlags ein.

Wir sehen also, dass auch Coligift auf die Herzbewegung keine besondere Wirkung ausübt.

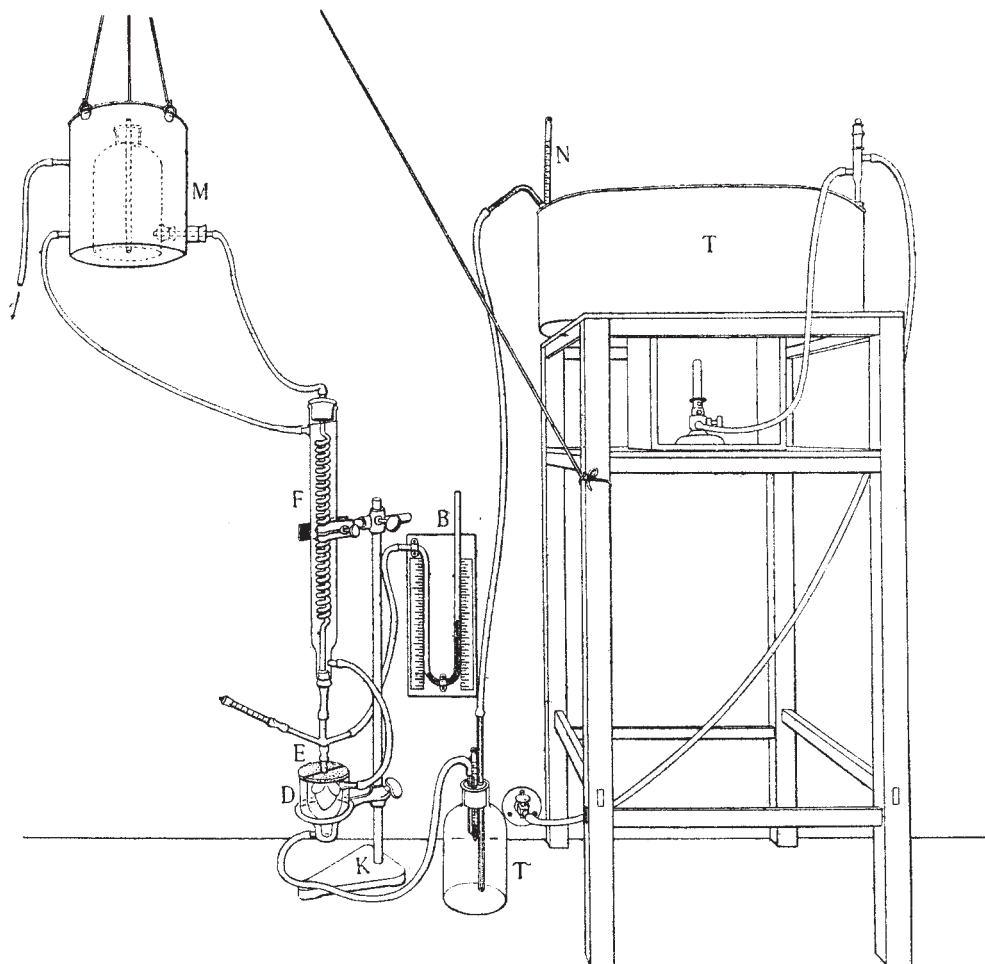
B. Säugetierherz.

Versuchsmethode. Zur Untersuchung der Toxinwirkung auf das Säugetierherz bediente ich mich isolierter Katzenherzen, welche nach Langendorff²⁷⁾ künstlich gespeist wurden.

Als Speiseflüssigkeit des Herzens wurde das aus den Karotiden gewonnene, von Faserstoff befreite Blut desselben Tieres gebraucht, dessen Herz benutzt werden sollte, mit der gleichen Menge warmer Locke'scher Lösung gemischt.

Der von uns benutzte modifizierte Langendorff'sche Apparat ist, wie folgt. (Fig. 23)

Fig. 23.



Unsere Einrichtung zur künstlichen Speisung des isolierten Herzens besteht aus Herzrezipient, Blutflasche, Wanne und Glasspirale. Der Rezipient für das Herz besteht aus einer gläsernen, doppelwandigen, an ihrer Wölbung mit einem kurzen, weiten Tubulus versehenen Glocke (D), die in einem vom Stativ (K) getragenen

Ringe hängt. Eine Schale dient zum Auffangen des aus dem rechten Vorhof des Herzens abfließenden Koronargefäßblutes. (E) ist eine vierschenklige Kreuzkanüle. In einem seitlichen Schenkel steckt ein kleines Thermometer, dessen dünnwandiges, kurzes, zylindrisches Quecksilbergefäß so in die Mitte der Kreuzröhre zu liegen kommt, dass es allseitig von dem durchfließenden Blut bespült wird. Der andere seitliche Schenkel ist mit dem Kontaktmanometer (B) verbunden. Der untere senkrechte Schenkel des Kreuzrohrs ist durch Gummischlauch mit der Herzkanüle und der obere senkrechte Schenkel mit der Blutzuleitungsglasspirale verbunden. (F) besteht aus einer gläsernen Spiralaröhre, durch die das Blut aus der Blutflasche nach unten geleitet wird, und einem weiteren sie umgebenden Glasgefäß. Zwischen beiden strömt das aus der Wasserwanne (T) geleitete warme Wasser aufwärts in eine hängende Wanne (M), in welche die Blutflasche eingebettet ist. Das gläserne Spiralrohr wird durch den Zuleitungsschlauch, welcher eine Schraubklemme hat, deren Einstellung den Blutstrom zu verstärken und zu vermindern erlaubt, mit der Blutflasche verbunden. (T) ist eine grosse, bis zum Rand mit Wasser gefüllte Wanne; diese steht auf Füßen und wird durch eine mit Gasregulator geregelte Bunsenflamme geheizt. Das Thermometer (N) gibt die in der Regel auf 40 bis 43°C gehaltene Wasserwärme an.

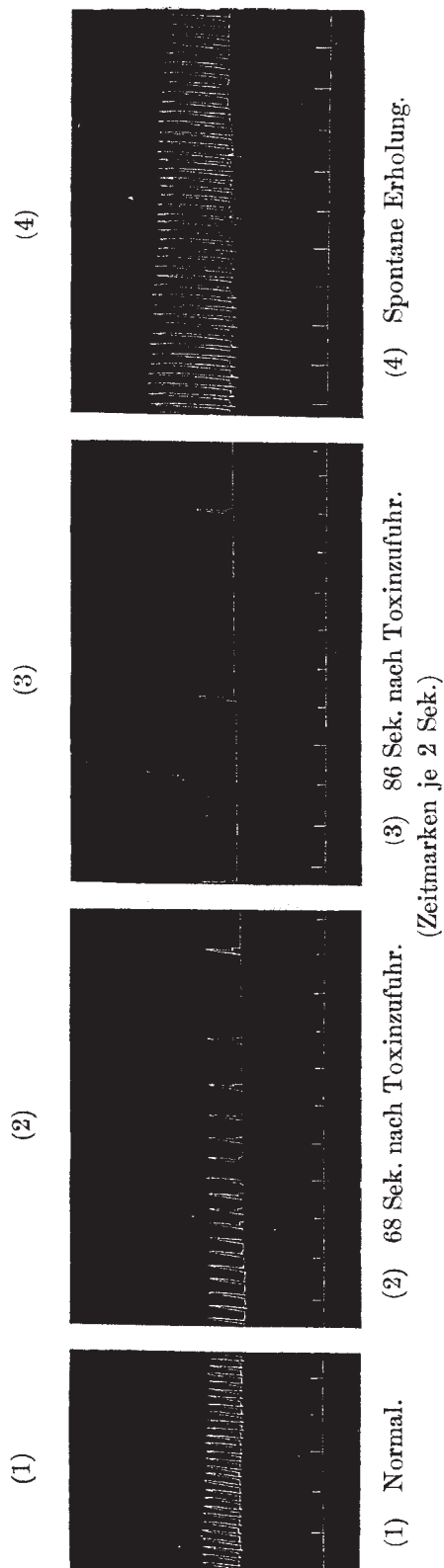
Wanne T, Flasche T', Herzflasche D, ein die Glasspirale umgebendes Glasgefäß und die die Blutflasche enthaltende Wanne M sind durch Verbindungsschlauch verbunden. Das gewärmte Wasser wird fortwährend aus der Wanne T durch T', D und F in M zugeleitet und fließt durch eine Öffnung nach aussen. Das gewärmte, mit Luft geschüttelte Blut fließt unter einer bestimmten, gleichmässigen Wärme durch das Spiralrohr und die Kreuzkanüle in die Aorta hinein. Der Blutzufluss wird mit Hilfe der Schraubenklemme so geregelt, dass das aus dem rechten Vorhof resp. aus den kurzen Hohlvenenstümpfen abfließende Blut nicht im Strahl, sondern schnell tropfend herauskommt. Hat man das Herz mit der Kanüle verbunden und den Blutstrom passend geregelt, so wird in die Herzspitze, d.h. in das unterste Ende der linken Kammer und eventuell auch in die Wand des Vorhofs das Metallhäkchen des Schreibapparates eingestossen, dann das Herz schnell in die warme Herzflasche gebracht und mit Hebel und Faden zur Registrierung verbunden.

Der Druck, unter dem das Blut in die Herzgefäße einströmt, wird auf ungefähr 90 bis 100 mm Hg eingestellt. Die Injektion des Typhusgiftes wird vorsichtig am Verbindungsschlauch zwischen Kreuzrohr und Spiralrohr mit einer bestimmten Schnelligkeit ausgeführt: 1 ccm pro Minute.

Wirkung des Typhustoxins.

Die Ergebnisse der Beobachtungen über Typhustoxinwirkung am Säugetierherzen stimmen mit denen am Krötenherzen überein. Das Katzenherz kommt gleichfalls während des Einströmens des Toxins zur Pulsverlangsamung und Pulsverkleinerung und endlich zum diastolischen Stillstand. Aber die spontane Erholung der Herzbewegung tritt relativ früh ein, weil das in die durch strömende Nährflüssigkeit injizierte Toxin nur ganz vorübergehend das Herz angreift. Die bestehende Toxinwirkung (Pulsverlangsamung oder diastolischer Stillstand) wird hier auch durch Waschen des Herzhaltens sofort unterbrochen.

Fig. 24.



Versuchsbeispiel I (Fig. 24).
28. VIII. 18.

Katze, 2,5 kg. Um 1^h 45' nachm. getötet.

Temperatur der Nährlösung 38°C. Pulszahl 150 pro Min. Ventrikel wird zur Registrierung gebracht. Um 2^h 15' wird 5 ccm Typhustoxin injiziert. Pulszahl nach 10'' 11, nach 30'' 9, nach 80'' 7. Dann tritt spontane Erholung ein, und das Herz bewegt sich mit grosser Energie wieder schnell.

Versuchsbeispiel II 21.
VIII. 18.

Katze, 3,6 kg. Um 3^h 10' nachm. getötet.

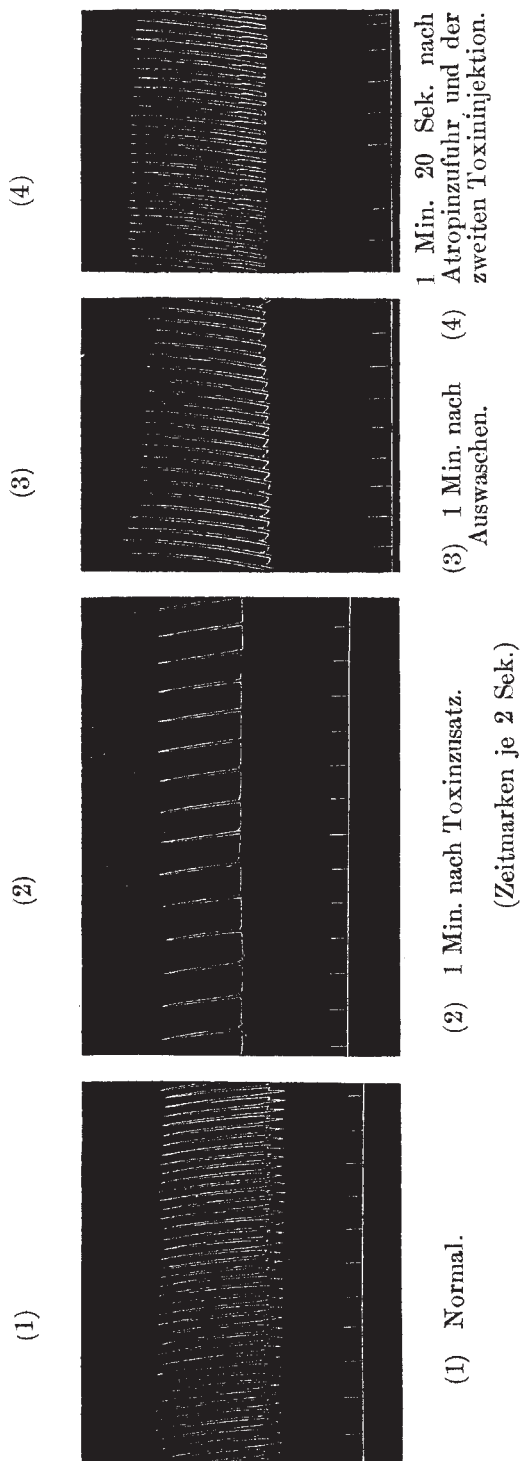
Temperatur der Nährlösung 38,2°C. Pulszahl 150 pro Min. Ventrikel und Vorhof werden zur Registrierung gebracht. Um 3^h 20' wird 5 ccm Typhustoxin injiziert. Pulszahl nach 44'' 80 pro Min., nach 84'' 50, nach 100'' 50.

Zur Kontrolle werden das Kondenswasser im Kulturreagenzglas und die NaCl-Lösung injiziert, aber ohne Wirkung.

Der Antagonismus zwischen Typhustoxin und Atropin.

Der Effekt des Toxins auf das Herz: Typhustoxinstillstand oder -pulsverlangsamung mit Abnahme der Schlaghöhe wird durch Atropinisierung aufgehoben. Am atropinisierten Herzen besteht keine Typhustoxinwirkung, weder Pulsverlangsamung noch Abschwächung der Schlaghöhe.

Fig. 25.



Versuchsbeispiel III

26. IX. 18.

Katze, 2,5 kg. Um 2^h 15' nachm. getötet.

Temperatur der Nährlösung 37,5°C. Die Ventrikelbewegung wird zur Registrierung gebracht. Pulszahl 140 pro Min. Um 2^h 23' 3 mg Atropin und 4 ccm Toxin injiziert. Pulszahl nach 10'' 150, nach 30'' 160, nach 60'' 180. Über 15' lang nach der Toxininjektion tritt keine Veränderung der Herzbewegung ein.

Versuchsbeispiel IV

(Fig. 25). 20. IX. 18.

Katze 3,2 kg. Um 1^h 40' nachm. getötet.

Temperatur der Nährlösung 38°C.

Die Ventrikelbewegung wird zur Registrierung gebracht. Pulszahl 110 pro Min. Um 1^h 50' 3 ccm Toxin injiziert, nach 23'' rapide Pulszahlabnahme, ca. 40 bis 20 pro Min. Durch Waschen des Herzinhalts erholt sich die Herzbewegung prompt und erreicht eine Pulszahl von 90 bis 100 pro Min. 5 mg Atropin injiziert und unmittelbar darauf 3 ccm Typhustoxin, aber wirkungslos. Nach 64'' wieder 1 ccm Toxin injiziert, Pulszahl nach 100'' 100, nach 30'' 130. Es zeigt sich keine Abnahme der Pulszahl.

Versuchsbeispiel V

9. XI. 18.

Katze, 3,3 kg. Um 3^h 05' nachm. getötet.

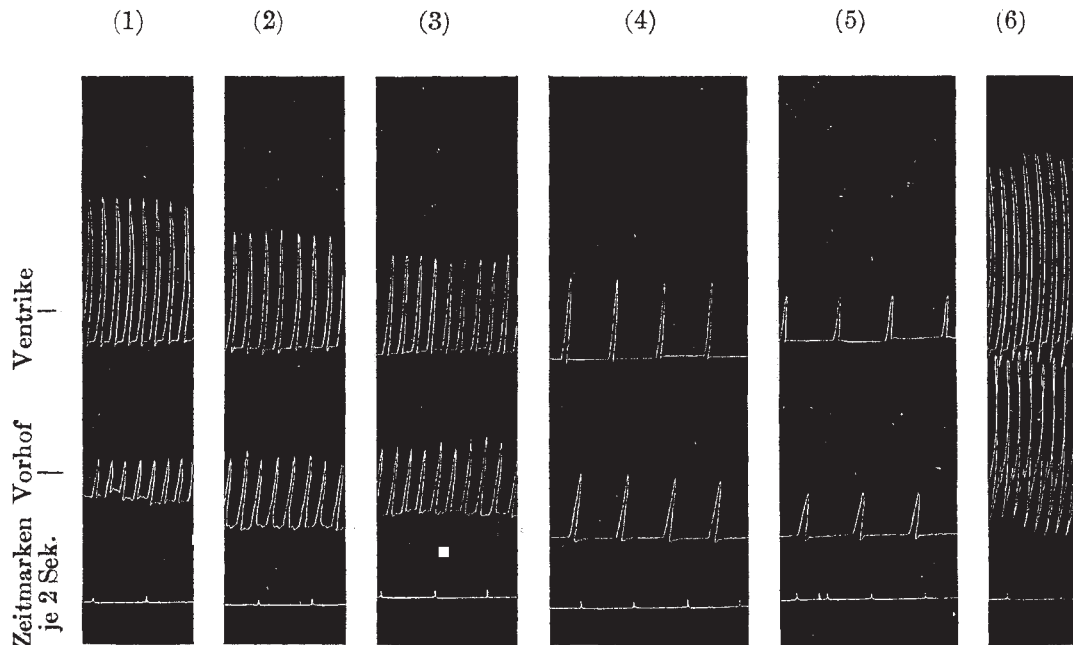
Ventrikel und Vorhof zur Registrierung gebracht. Temperatur der Nährlösung 38°C. Pulszahl 150 pro Min. Durch Injektion von 3 ccm Toxin

tritt Abnahme von Pulszahl und Schlagvolum ein. Der diastolische Stillstand dauert 4-5'' lang. Durch 3 mg Atropin nimmt die Herzschlagzahl zu und wird regelmässig. Nach weiteren 2 mg Atropin nimmt die Zahl und Höhe des Herzschlags bedeutend zu.

Wirkung des Coli- und Ruhrtoxins.

Mit derselben Versuchsanordnung, wie beim Typhustoxinversuch, beobachteten wir die Wirkung des Ruhrtoxins, welches aus den vom Patienten frisch kultivierten Dysenteriebazillen dargestellt war, und die des Colitoxins.

Fig. 26.



- (1) Normal.
- (2) 40 Sek. nach II. Injektion des Colitoxins.
- (3) 1 Min. nach Auswaschen, 15 Sek. vor Typhustoxinzusatz.
- (4) 20 Sek. nach Typhustoxinzusatz.
- (5) 40 Sek. nach Typhustoxinzusatz.
- (6) Auswaschen.

Versuchsbeispiel VI (Fig. 26). 13. IX. 18.

Katze, 2,5 kg. Tötung um 1^h 50' nachm. Temperatur der Nährlösung 37,7°C. Vorhof und Ventrikel werden zur Registrierung gebracht. Pulszahl 90 pro Min.

Um 1^h 58' 3 ccm Colitoxin injiziert, aber ohne Wirkung, nur etwas arhythmisch, dann wieder 1 ccm Colitoxin gegeben, auch wirkungslos. Herzhalt erneuert, dann 2 ccm Typhustoxin injiziert, nach 20'' Pulszahl rapid abgenommen, ca 30. Durch Erneuerung des Herzhalt und Druckerhöhung erholte sich der Herzschlag.

stolischen Stillstand stehen gebliebene Herzmuskel kontrahiert auf mechanischen Reiz prompt und kräftig, wie wir das beim normalen Herz sehen. Atropin steht zum Typhustoxin in antagonistischer Beziehung; es hebt die Typhustoxinbradycardie oder den diastolischen Stillstand auf, und auf ein atropinisiertes Herz ist das Typhustoxin ganz wirkungslos. Daraus ergibt sich der Schluss, dass Typhustoxin niemals eine unmittelbare Schädigung des Muskels hervorruft, und dass Typhustoxin die Vagusendigung des Herzens angreift. Hierbei wird die Sympathikusendigung nicht betroffen, weil eine kleine Menge von Adrenalin Typhusbradycardie aufheben kann.

Bei höheren Tieren sind die Resultate ganz analog. Durch Erneuerung des Herzinhaltes erholt sich die Herzbewegung. Am atropinisierten Herzen bleibt Typhustoxin ganz wirkungslos, und Atropin kann die Toxinwirkung total aufheben; dies zeigt, dass auch am Säugetierherzen Typhustoxin auf die Vagusendigung wirkt.

Solche Wirkungen bemerkt man nicht beim Coli- oder Ruhrtoxin. Es zeigt sich dabei keine bestimmte und ausgeprägte Wirkung auf die Herzbewegung. Daraufhin lässt sich wohl behaupten, dass die Herzwirkung des Typhustoxins eine spezifische ist.

Kap. VI. Einwirkung des Typhustoxins und gleichzeitiger Vagusreizung auf die Herzbewegung.

Die vorliegenden Versuche gehen von dem Gesichtspunkte aus, dass Typhustoxin (bei Ausschaltung des Zentralnervensystems) die hemmenden Apparate des Vagus, wie beim Darm, angreifen.

A. Methodik.

Für diese Versuche nahm ich Kröten mittlerer Grösse. Ich schaltete das Zentralnervensystem vollständig aus durch Dekapitierung vom Rachen aus hinter den Augen und durch Ausbohrung des Rückenmarkes. Dann legte ich das Herz frei und entfernte die Extremitäten samt allen Eingeweiden. Es bleiben im Präparat nur noch das Herz, die Leber mit unversehrter Gallenblase, die Lungen und der knöcherne Brustteil der Kröte übrig. Sorgfältig präparierte ich beide Vagi heraus und löste sie so weit ab, dass ich unter jeden eine Elektrode schieben konnte. Ferner öffnete ich den Herzbeutel, durchschnitt nach Unterbindung die Plica pro vena bulbi auf der Rückseite des Herzens, so dass das Herz unten frei beweglich war. Dann wurde eine Kanüle in die Vena cava inf. eingebunden, um von hier aus das Herz künstlich zu ernähren und so am überlebenden Krötenherzen einen kräftigen und guten Herzschlag zu erhalten. Die Nährflüssigkeit wurde in eine kleine Mariott'sche Flasche von

ca. 100 ccm Inhalt gebracht, die mittelst eines Schlauchs mit der Kanüle in Verbindung stand. Von grossem Vorteil war bei dieser Methode, dass ich genau dosierte Mengen von Toxin der Nährflüssigkeit zufügen konnte. Als Nährflüssigkeit benutzte ich Ringer'sche Lösung.

Die zugeführte Nährflüssigkeit konnte durch eine Klemme beliebig reguliert und auf gleicher Zufuhrmenge gehalten werden, so dass der Herzschlag ein konstant gleichmässiger war. Durch Zuklemmung wurde die Leitung unterbrochen und durch einen Abfluss entleert, so dass ich ganz nach Belieben Ringer oder Ringer plus Typhustoxin zu gewollten Zeiten einwirken lassen konnte. Durch diese Vorkehrungen gelang es mir, ohne jede Dislozierung des Herzens und überhaupt des Präparates die verschiedenen Toxindosen auf das Herz einwirken zu lassen. Die zugeführten Nährlösungen hatten Zimmertemperatur, die ungefähr zwischen 18° und 22°C lag. Ferner reizte ich, um den Einfluss des Typhustoxins auf den Reizeffekt des Vagus zu beobachten, vermittelst Induktionsapparates den Vagus, bis Herzstillstand auftrat. Ich musste natürlich verschiedene Reizstärken ausprobieren, bis ich zu dem Grenzwerte kam, wo das Herz bei Reizung gerade noch stillstand.

Bei meinen Versuchen sah ich von jeder graphischen Aufzeichnung des Herzens ab, weil ich meine ganze Aufmerksamkeit auf die Veränderung der Erregbarkeit des Vagus konzentrieren wollte, und eine Verlangsamung des Herzschlages durch Toxin ebenso gut durch genaues Zählen festzustellen war. Ich zählte den Herzschlag eine Minute lang.

Einen weiteren Vorteil bot diese genaue Beobachtung des Herzschlages insofern, als das Herz in seiner natürlichen Lage blieb und ganz frei von jeder äusseren mechanischen Einwirkung, die bei graphischer Aufzeichnung unvermeidlich gewesen wäre, bei Ringer-Durchleitung kräftig und gut schlug. Ausserdem liess sich die Wirkung auf jede einzelne Abteilung ungestört beobachten.

B. Einfluss verschieden konzentrierter Typhustoxinlösungen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit.

1. Einwirkung starker Toxindosen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit.

In dieser Versuchsreihe machte ich die Experimente mit originaler Toxinflüssigkeit. Bei dieser starken Toxinkonzentration bekam ich fast momentan Stillstand von Kammer und Vorhof. Die Giftwirkung des Toxins auf das Herz war eine sichtbare und schnell eintretende. Bei sofortiger Ringer-Durchleitung fing zuerst die Kammer, dann der Vorhof wieder an zu schlagen, und nach 10 Minuten langer Ringer-Durchspülung war das Herz wieder auf die Norm zurückzubringen und zeigte wieder seine frühere Frequenz und Kräftigkeit. Es kann sich hier wohl um eine Wirkung des Typhustoxins auf die nervösen Apparate handeln, denn sonst würde der Puls nicht durch die Ringer-Durchspülung so rasch und fast momentan auf die frühere Frequenz und Kraft gebracht.

Versuchsbeispiel I.

11. Nov. 18. Zimmertemp. 13°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ¹⁰			
	3 ²⁵	28	20	Stillstand
	3 ²⁸	29	23	"
	3 ³⁰	29	25	kein Stillstand
	3 ³³	28		
Toxin I	3 ³⁵	30		
	3 ^{35,5}	11		
	3 ³⁶	0		
Ringer	3 ³⁷	0		
	3 ³⁸	28		
	3 ⁴⁰	29		

In anderen Fällen wird der Herzschlag nicht ganz aufgehoben, sondern das Herz schlägt mit Verschlechterung und Verlangsamung weiter. Auf zwei Vorhofskontraktionen kam gewöhnlich nur eine Kammerkontraktion, und dann schlugen die einzelnen Teile des Herzens allmählich unabhängig voneinander. Dann trat hie und da ein unregelmässiges Wogen des Herzens ein. Man hatte den Eindruck, dass das Herz in heftigem Krampfe war. Aber es war durch Ringer-Ausspülung auf seine frühere Stärke und Frequenz zurückzubringen.

Nach dem Eintreten des Stillstandes kann der Herzmuskel auf elektrische Reize noch gut und prompt reagieren.

Versuchsbeispiel II.

15. Nov. 18. Zimmertemp. 13°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	1 ²⁵			
	1 ³⁵	44	30	Stillstand
	1 ³⁷	44	33	kein Stillstand
	1 ³⁹	44	31	Stillstand
Toxin I	1 ⁴⁵			
	1 ^{45,5}	44		
	1 ⁴⁶	19	20	Stillstand
	1 ⁴⁷	0		
Herzmuskel kontrahiert gut auf faradischen Reiz (20 cm R.A.)				
Ringer	1 ⁵⁵			
	1 ⁵⁶	38		
	1 ⁵⁸	47		
	2 ⁰⁰	45		
	2 ⁰¹	44		

Das Herz, das einmal in diastolischen Stillstand gebracht worden war, erholte sich trotz dauernder Toxinwirkung nach 3–5 Minuten spontan und wurde endlich wieder zur Norm zurückgebracht. Aber der Vagus wurde dabei vollständig ausgeschaltet, und seine Erregbarkeit zeigte sich gänzlich erloschen.

Versuchsbeispiel III.

18. Nov. 18. Zimmertemp. 21°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	11 ⁵⁹			
	12 ⁰⁰	34	20	Stillstand
	12 ⁰²	36	25	"
	12 ⁰⁴	36	30	kein "Stillstand
	12 ⁰⁶	36	26	Stillstand
	12 ⁰⁸	36	27	"
Toxin I	12 ¹⁰	36	—	—
	12 ^{10,5}	4	—	—
	12 ¹¹	0	—	—
(Zuerst stand die Kammer still, dann einige Sekunden später der Vorhof. Nach 3 Min. erholte sich zuerst Vorhof, dann Kammer.)				
Toxin I	12 ¹⁵			
	12 ¹⁶	34	20	kein Stillstand
	12 ¹⁸	34	10	"
	12 ¹⁹	—	0,5	"
	12 ²⁰	36	10	"
Ringer	12 ²²			
	12 ^{24,5}	36	0,5	Stillstand
	12 ²⁶	—	7	"
	12 ²⁸	36	10	kein "Stillstand
	12 ³⁰	36	10	Stillstand

Versuchsbeispiel IV.

23. Nov. 18. Zimmertemp. 19°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	11 ¹⁴			
	11 ¹⁶	36	30	Stillstand
	11 ¹⁹	36	35	kein Stillstand
	12 ²²	36	30	Stillstand
	12 ²⁶	36	32	"
	13 ⁰	38	33	kein "Stillstand
Toxin I	13 ²	36	—	—
	13 ^{2,5}	9	—	—
	13 ³	0	—	—
(Nach 4 Min. erholte sich zuerst Vorhof mit Wogen, dann Kammer.)				

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.
137	6	—
140	28	30 kein Stillstand
143	34	20 "
146	36	10 "
150	36	0,5 "
Ringer 153	—	—
157	38	0,5 Stillstand
200	36	5 "
203	36	10 kein " Stillstand
205	—	8 "
207	36	8 Stillstand
209	36	10 "
211	36	15 kein " Stillstand
213	—	13 Stillstand

Aus diesen Versuchen ersehen wir, dass durch Einwirkung des Typhustoxins in grosser Menge der Herzschlag prompt ganz aufgehoben wird, sich aber nach einigen Minuten spontan erholt. Bei diesem Stillstand ist der Herzmuskel auf elektrischen resp. mechanischen Reiz gut reagierbar, und wir können keine unmittelbare Schädigung des Muskels nachweisen. Nach erfolgter spontaner Erholung des Herzschlags wird der Vagus aber ganz ausgeschaltet; es zeigt sich Lähmung der Vagusendigung durch Typhustoxin. Danach ist es sehr wahrscheinlich, dass die Aufhebung des Herzschlags auf der Reizung der Vagusendigung durch Toxin und seine nachherige spontane Erholung auf ihrer Lähmung, die der anfänglichen Erregung folgt, beruht.

2. Einwirkung von mittelgrossen Toxindosen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit.

Als mittelgrosse Typhustoxinkonzentration gebrauchte ich eine Toxinlösung, die durch Verdünnung der originalen Toxinlösung mit 2–3 oder mehrfacher Ringer'scher Lösung dargestellt wird. Die Toxinlösung mit einer Verdünnung von 1:2 wird Toxin II genannt, und die mit einer Verdünnung von 1:3 Toxin III u.s.w. Bei diesen Versuchen liess ich, wie immer, zuerst Ringer einwirken, um einen guten Herzschlag zu erhalten. Dann probierte ich mit dem Induktionsapparat diejenige Reizstärke aus, die gerade noch einen Herzstillstand ergab. Hierauf stellte ich durch Losschrauben der Klemme die andere Leitung wieder her und liess nun Toxinlösung einwirken. Dieses Auswechseln der Nährflüssigkeit konnte bei einiger Übung innerhalb einer Minute ausgeführt werden. Wie vorher bei

Ringer bestimmte ich auch bei der Toxineinwirkung durch elektrische Reizung den Grenzwert, bei dem ich gerade noch Herzstillstand erzielte. Ebenso zählte ich, wie früher, mehrmals den Herzschlag und sah dann, ob eine Verlangsamung des Pulses eintrat. Dann liess ich wieder Ringer einwirken, und der gleiche Versuchsvorgang wiederholte sich. So konnte ich 2-3 und 4 mal auf das gleiche Herz das Typhustoxin einwirken lassen und feststellen, ob ich immer die gleichen Resultate bekam. Wie sich nun die Erregbarkeit des Vagus und der Herzschlag bei Einwirkung des Typhustoxins in mittelgrossen Dosen verhalten, zeigen uns folgende Versuche.

Versuchsbeispiel V.

21. Nov. 18. Zimmertemp. 20°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	925			
	927	39	30	kein Stillstand
	929	38	25	Stillstand
	931	38	27	"
	933	38	26	"
	935	38	25	"
	937	38	27	kein " Stillstand
Toxin III	938			
	940	38	30	Stillstand
	942	20	35	"
	945	22	40	"
	947	21	45	"
	949	—	43	"
Ringer	950	40	35	kein Stillstand
	953	38	30	Stillstand
	955	38	35	kein Stillstand
	957	—	30	"
	959	36	28	"
	1000	—	27	Stillstand
Toxin III	1001			
	1002	36	—	Stillstand
	1004	32	35	"
	1006	22	40	"
	1007	20	—	—
	1009	22	—	—
	1012	20	43	Stillstand
	1014	—	45	kein Stillstand
Ringer	1015			
	1016	32	—	—
	1018	38	30	kein Stillstand
	1020	—	25	"
	1023	36	15	Stillstand
	1025	36	20	"
	1029	38	30	kein " Stillstand

Versuchsbeispiel VI.

23. Nov. 18. Zimmertemp. 19°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ⁰⁸			
	3 ¹⁴	36	35	Stillstand
	3 ¹⁷	36	37	"
	3 ²⁰	38	40	"
	3 ²⁴	36	45	kein Stillstand
	3 ²⁷	36	43	Stillstand
	3 ³⁰		45	kein Stillstand
Toxin III	3 ³¹			
	3 ³³	16	45	Stillstand
	3 ³⁶	14	47	"
	3 ⁴⁰	12	50	"
	3 ⁴²	12	52	kein Stillstand
Ringer	3 ⁴³			
	3 ⁴⁸	38	47	kein Stillstand
	3 ⁵¹	40	45	"
	3 ⁵³	38	43	Stillstand
	3 ⁵⁶	36	45	kein Stillstand
Toxin III	3 ⁵⁸			
	4 ⁰²	16	47	Stillstand
	4 ⁰⁵	18	50	"
	4 ⁰⁸	16	52	"
	4 ¹⁶	18	60	"
	4 ¹⁸	—	65	"
	4 ²¹	16	68	kein Stillstand
	4 ²⁴	—	65	Stillstand
Ringer	4 ²⁵			
	4 ³⁰	30	48	Stillstand
	4 ³³	34	45	kein Stillstand
	4 ³⁹	34	46	Stillstand
	4 ⁴⁰	36	50	"

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass bei solcher Toxinkonzentration Herzstillstand nicht eintritt, aber die Pulszahl nach 10 Minuten um etwa $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{2}$ Schläge abnimmt. Auffallend ist es, wie rasch durch Ringer die frühere Pulsfrequenz wieder erlangt wird. Ebenso schnell kehrt die frühere Kräftigkeit des Herzschlages zurück. Es kann sich hier nur um eine Wirkung des Toxins auf die nervösen Apparate handeln, denn sonst würde der Puls nicht so rasch und fast momentan auf seine frühere Frequenz und Kraft gebracht.

Die Erregbarkeit des Vagus nimmt durch Einwirkung des Toxins merklich zu und erreicht manchmal etwa die doppelte Stärke wie früher, wird aber durch Ringer-Durchspülung wieder auf seine frühere Erregbarkeit zurückgebracht.

Versuchsbeispiel VII.

14. Nov. 18. Zimmertemp. 22°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	4 ⁰⁵			
	4 ¹⁰	40	33	kein Stillstand
	4 ¹²	40	33	„
	4 ¹⁴	41	—	—
	4 ¹⁶	40	28	Stillstand
	4 ¹⁸	40	29	kein Stillstand
Toxin IV	4 ²⁰			
	4 ²⁵	35	29	Stillstand
	4 ²⁷	33	35	„
	4 ²⁹	34	38	„
	4 ³¹	30	40	kein Stillstand
	4 ³³	32	34	Stillstand
Ringer	4 ³⁴			
	4 ³⁶	40	30	kein Stillstand
	4 ³⁸	40	29	Stillstand
	4 ⁴⁰	40	30	kein Stillstand

Beim mit 6 facher Ringer'scher Lösung verdünnten Typhus-toxin sieht man keine solche merkliche Veränderung.

Versuchsbeispiel VIII.

14. Nov. 18. Zimmertemp. 23°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ³³			
	3 ³⁵	35	26	kein Stillstand
	3 ³⁷	34	24	„
	3 ⁴⁰	34	19	Stillstand
	3 ⁴²	34	18	kein Stillstand
Toxin VI	3 ⁵⁰			
	3 ⁵³	36	19	Stillstand
	3 ⁵⁵	32	18	„
	3 ⁵⁷	34	19	„
	3 ⁵⁹	34	20	kein Stillstand
Ringer	4 ⁰¹			
	4 ⁰²	36	25	„
	4 ⁰⁴	34	20	„
	4 ⁰⁶	34	18	Stillstand
	4 ⁰⁸	34	19	„

3. Einwirkung von kleinen Toxindosen auf Pulszahl und Vaguserregbarkeit.

Weiter wurden die folgenden Versuche ausgeführt, um zu sehen, ob ganz schwache Toxindosen eine Vermehrung des Pulses ergeben.

Zu diesem Zweck gebrauchte ich die mit 9 facher Ringer'scher Lösung verdünnte Toxinlösung.

Versuchsbeispiel IX.

6. Dez. 18. Zimmertemp. 18°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	20 ²			
	20 ³	40	20	Stillstand
	20 ⁶	40	21	kein Stillstand
	20 ⁹	42	20	Stillstand
	21 ¹	40	21	kein "
	21 ³	40	22	kein Stillstand
Toxin IX	21 ⁴			
	21 ⁶	42	22	Stillstand
	21 ⁸	42	23	kein Stillstand
	22 ⁰	40	21	Stillstand
	22 ²	40	22	kein "
	22 ⁵	40	23	kein Stillstand
Ringer	22 ⁶			
	22 ⁸	42	22	Stillstand
	23 ⁰	40	—	—
	23 ²	40	23	kein Stillstand
	23 ⁴	38	23	"
	23 ⁶	38	22	Stillstand
Toxin IX	23 ⁸			
	23 ⁹	40	23	kein Stillstand
	24 ²	38	22	"
	24 ⁶	40	21	Stillstand
	24 ⁹	38	22	kein Stillstand
	30 ³	36	21	Stillstand

Versuchsbeispiel X.

14. Dez. 18. Zimmertemp. 20°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	10 ⁰⁰			
	10 ⁰³	36	23	Stillstand
	10 ⁰⁵	36	26	"
	10 ⁰⁶	38	28	kein Stillstand
	10 ⁰⁸	38	26	Stillstand
	10 ¹⁰	38	27	kein Stillstand
Toxin IX	10 ¹¹			
	10 ¹²	38	30	kein Stillstand
	10 ¹⁴	38	29	"
	10 ¹⁷	38	26	Stillstand
	10 ²⁰	36	27	kein Stillstand
	10 ²¹	38	26	Stillstand
	10 ²³	36	27	kein Stillstand

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	10 ²⁴			
	10 ²⁶	36	30	kein Stillstand
	10 ²⁷	38	29	"
	10 ²⁹	38	28	"
	10 ³¹	36	27	"
	10 ³³	38	26	Stillstand
Toxin IX	10 ³⁴			
	10 ³⁵	36	26	Stillstand
	10 ³⁷	36	27	kein Stillstand
	10 ⁴⁰	36	—	—
	10 ⁴³	36	27	kein Stillstand
	10 ⁴⁵	36	28	"
Ringer	10 ⁴⁷			
	10 ⁴⁹	36	26	Stillstand
	10 ⁵¹	36	27	kein Stillstand
	10 ⁵⁸	38	26	Stillstand
	10 ⁵⁹	38	26	kein Stillstand

Also bewirken sehr geringe Toxindosen keine Vermehrung des Pulses.

Zusammenfassung.

1. Mittelstarke Toxindosen verlangsamten den Herzschlag und vermehren die Vaguserregbarkeit; diese Toxinvergiftung wird aber durch Durchleitung von Ringer wieder aufgehoben.

2. Noch stärkere Toxindosen rufen fast momentan Stillstand des Herzen hervor und heben nach einigen Minuten die Erregbarkeit der Vagusendigung auf; der Herzschlag kehrt spontan zur Norm zurück.

3. Ganz schwache Toxindosen zeigen keinen Einfluss auf die Pulszahl und Vaguserregbarkeit.

4. Diese Veränderung der Pulszahl und Vaguserregbarkeit beruht auf Einwirkung von Typhustoxin auf die Vagusendigung

C. Analogie der Typhustoxin- und Muskarinwirkung.

Nachdem gezeigt worden, dass mittelstarke Typhustoxindosen auf den nervösen, hemmenden Mechanismus des Herzens einwirken, schien es angebracht, nun zur Kontrolle einige Versuche folgen zu lassen, die erweisen sollten, ob Muskarin, welches auf den Vagus

erregend wirkt, ähnlich wie Typhustoxin eine Phase erhöhter Erregbarkeit des Vagus bei seiner direkten Reizung erkennen liess. (Es sei mir hier gestattet, Herrn Prof. Dr. S. Yagi, der mir gütigst von ihm dargestellte Muskarinlösung* überliess, meinen wärmsten Dank auszusprechen).

Bei diesen Untersuchungen war die Versuchsanordnung genau die gleiche wie bei denen mit Typhustoxin.

Versuchsbeispiel XI.

30. Nov. 18. Zimmertemp. 19°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	11 ⁴⁵			
	11 ⁵⁰	40	40	kein Stillstand
	11 ⁵³	38	30	"
	11 ⁵⁶	38	25	"
	11 ⁵⁹	38	20	Stillstand
	12 ⁰²	38	23	kein Stillstand
	12 ⁰⁵	38	20	Stillstand
Muskarin 0,001 ccm	12 ⁰⁸			
	12 ¹⁰	30	—	—
	12 ¹³	—	25	Stillstand
	12 ¹⁶	28	33	kein Stillstand
	12 ¹⁹	30	30	Stillstand
	12 ²¹	28	33	"
	12 ²⁴	26	35	kein " Stillstand
Ringer	12 ²⁶			
	12 ²⁹	36	33	kein Stillstand
	12 ³²	38	25	Stillstand
	12 ³⁵	38	20	"
	12 ³⁸	38	23	kein Stillstand
Muskarin 0,001 ccm	12 ⁴⁰			
	12 ⁴²	36	25	Stillstand
	12 ⁴⁴	36	30	kein Stillstand
	12 ⁴⁷	30	30	Stillstand
	12 ⁵⁰	32	35	kein Stillstand
	12 ⁵³	28	33	"
	12 ⁵⁶	—	21	Stillstand
Ringer	12 ⁵⁹			
	1 ⁰⁰	36	33	Stillstand
	1 ⁰³	36	30	kein Stillstand
	1 ⁰⁶	38	25	"
	1 ⁰⁹	38	20	Stillstand
	1 ¹²	36	23	kein Stillstand
	1 ¹⁵	38	20	Stillstand

* Diese Muskarinlösung hat solche Giftigkeit, dass sie bei subkutaner Injektion von 0,01 ccm das Herz einer Rana esculenta von mittlerer Grösse innerhalb 5 Minuten in diastolischen Stillstand zu bringen vermag.

Versuchsbeispiel XII.

30. Nov. 18. Zimmertemp. 19°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	2 ²⁰	30	10	Stillstand
	2 ²⁵	—	15	„
	2 ²⁸	28	20	„
	2 ³²	30	25	„
	2 ³⁵	30	35	kein Stillstand
	2 ³⁹	30		
	2 ⁴²	30	30	„
0,0243 ccm Muskarin:		Nach etwa 7' tritt Stillstand, zuerst der Kammer, dann des Vorhofs ein.		

Aus diesen Versuchen ergibt sich nun, dass Muskarin in verdünnten Dosen ähnlich wie mittelstarke Typhustoxinkonzentrationen eine Phase erhöhter Erregbarkeit des Vagus erzeugt. Ebenso wird der Herzschlag herabgesetzt. Durch neue Ringer-Durchleitung wird der Herzschlag fast momentan wieder so kräftig wie früher. Es ist also durch die oben angeführten Versuche bewiesen, dass Muskarin, welches den Vagus erregt, auch die Erregbarkeit des Vagus für künstliche Reize erhöht.

Eine grosse Menge von Muskarin ruft Stillstand der Herzbewegung hervor.

D. Die antagonistische Wirkung des Typhustoxins und Atropins.

I. Atropin-Toxinversuch.

Es ist schon lange bekannt, dass Muskarin und Atropin den gleichen nervösen Hemmungsapparat des Vagus angreifen, und dass Muskarinvergiftungen durch Atropin aufgehoben werden können. Umgekehrt dagegen kann eine Atropinvergiftung nicht durch Muskarin aufgehoben werden. Deshalb ist es sehr wichtig, zu untersuchen, ob Typhustoxin, welches ja eine Wirkung wie Muskarin zeigt, indem es, wie wir gesehen haben, auch eine erregende Wirkung auf den Hemmungsapparat des Vagus ausübt, irgendeinen Einfluss auf eine Atropinvergiftung hat.

Für diese Untersuchungen war die Versuchsanordnung ebenso wie früher. Genau bekannte Atropindosen wurden bestimmten Ringer-Mengen zugesetzt und diese Lösung durchs Herz geleitet. Es ist bekannt, dass schon ganz kleine Atropindosen den Vagus

vollständig ausschalten, indem sie ihn lähmen. Ich fand dabei ganz kleine Dosen heraus, bei denen ich eine starke Abnahme der Erregbarkeit des Vagus, nicht aber seine Ausschaltung erzielte. In den folgenden Versuchen sah ich die Einwirkung von Typhustoxin auf ein leicht atropinisiertes Herz. Hierbei schicke ich zunächst einen Versuch voraus, in dem ich auf das Herz abwechselnd Ringer und Atropin plus Ringer einwirken liess, um dann Beispiele der Atropin-Toxinversuche anzuführen.

Versuchsbeispiel XIII.

28. Nov. 18. Zimmertemp. 19°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ⁴⁷		30	Stillstand
	3 ⁵⁰	38	35	kein Stillstand
	3 ⁵⁵	38	32	"
	3 ⁵⁸	38	30	Stillstand
	4 ⁰⁵	36	32	kein Stillstand
	4 ⁰⁷	—	30	Stillstand
	4 ¹⁴	36	30	Stillstand
Atropin 0,000000008g	4 ¹⁶		20	kein Stillstand
	4 ¹⁷	34	15	Stillstand
	4 ²⁰	34	14	kein Stillstand
	4 ²³	36	10	"
	4 ²⁶	—	7	Stillstand
	4 ²⁷	—		
Ringer	4 ²⁸		10	kein Stillstand
	4 ²⁹	32	10	Stillstand
	4 ³¹	32	20	"
	4 ³³	34	25	kein " Stillstand
	4 ³⁵	32	25	"
	4 ⁴¹	32	25	Stillstand
	4 ⁴⁵	—	23	"
	4 ⁴⁸	34	28	"
	4 ⁵¹	34	30	kein " Stillstand
	4 ⁵⁷	32	28	Stillstand
	5 ⁰⁰	32		
Atropin 0,000000008g	5 ⁰³	32	28	kein Stillstand
	5 ⁰⁸	—	20	Stillstand
	5 ¹²	32	—	—
	5 ¹³	32	20	kein Stillstand
	5 ¹⁶	32	15	"
	5 ¹⁸	—	10	Stillstand
Ringer	5 ¹⁹		15	kein Stillstand
	5 ²⁰	33	17	Stillstand
	5 ²³	—	20	"
	5 ²⁶	32	25	kein " Stillstand
	5 ²⁹	—	23	Stillstand
	5 ³⁴	34	25	kein Stillstand
	5 ³⁸	32		

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Atropin	5 ⁴⁰	34		
0,000000008g	5 ⁴²	34	20	kein Stillstand
	5 ⁴⁶	—	15	Stillstand
	5 ⁴⁹	32	15	"
	5 ⁵³	32	17	kein " Stillstand
	5 ⁵⁵	—	15	Stillstand
	5 ⁶⁰	34	15	kein Stillstand
Ringer	6 ⁰¹	—	15	"
	6 ⁰³	—	15	Stillstand
	6 ⁰⁶	36	25	kein Stillstand
	6 ⁰⁹	—	—	—
	6 ¹²	34	23	Stillstand
	6 ¹⁵	34	25	kein Stillstand
Atropin	6 ¹⁹			
0,000000008g	6 ²¹	32	23	kein Stillstand
	6 ²⁴	32	20	"
	6 ²⁷	34	15	"
	6 ³⁰	—	5	Stillstand
Ringer	6 ³¹			
	6 ³²	32	15	Stillstand
	6 ³⁵	—	15	"
	6 ³⁸	34	20	kein " Stillstand
	6 ⁴²	34	17	"
	6 ⁴⁵	34	20	Stillstand
	6 ⁴⁸	32	23	"

Versuchsbeispiel XIV.

10. Dez. 18. Zimmertemp. 12°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ⁴³			
	3 ⁴⁵	36	20	Stillstand
	3 ⁴⁹	36	23	"
	3 ⁵²	—	25	"
	3 ⁵⁴	—	27	"
	3 ⁵⁶	36	28	kein " Stillstand
	3 ⁵⁹	36	27	Stillstand
Atropin	4 ⁰¹			
0,000000008g	4 ⁰²	38	27	kein Stillstand
	4 ⁰⁴	36	20	Stillstand
	4 ⁰⁷	—	20	kein Stillstand
	4 ¹⁰	38	18	"
	4 ¹²	—	15	"
	4 ¹⁵	—	14	Stillstand

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.
Ringer 4 ¹⁷	38	20 kein Stillstand
4 ¹⁸	—	20 „
4 ²⁰	—	20 „
4 ²³	36	20 „
4 ²⁶	—	14 Stillstand
4 ²⁹	—	20 „
4 ³²		
Atropin 4 ³⁴		
0,000000008g 4 ³⁵	36	20 kein Stillstand
4 ³⁸	34	20 „
4 ⁴¹	36	15 „
4 ⁴³	38	14 Stillstand
4 ⁴⁵	—	15 kein Stillstand
4 ⁴⁸	—	14 Stillstand
Toxin IV 4 ⁵⁰		
4 ⁵¹	34	20 Stillstand
4 ⁵³	—	23 „
4 ⁵⁶	34	25 „
4 ⁵⁸	36	27 kein Stillstand
5 ⁰⁰	—	27 Stillstand
5 ⁰³	34	30 „
5 ⁰⁵	—	33 kein Stillstand
5 ⁰⁸	—	34 „
5 ¹²	32	33 Stillstand

Versuchsbeispiel XV.

14. Dez. 18. Zimmertemp. 20°C.

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.
Ringer 1 ⁰⁵		
1 ⁰⁸	34	25 kein Stillstand
1 ¹⁰	—	23 Stillstand
1 ¹²	34	20 „
1 ¹⁴	36	25 kein Stillstand
Atropin 1 ¹⁵		
0,000000008g 1 ¹⁶	36	23 „
1 ¹⁸	—	20 „
1 ²¹	38	15 „
1 ²³	—	10 „
1 ²⁶	38	18 „
1 ²⁸	—	6 Stillstand
Toxin III 1 ²⁹	—	10 „
1 ³¹	34	15 „
1 ³²	—	18 „
1 ³³	34	23 „
1 ³⁵	32	25 „

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	1 ³⁶		23	
	1 ³⁷	34	25	"
	1 ³⁹	36	—	"
	1 ⁴³	36	—	—
Atropin 0,000000008g	1 ⁴⁴		23	kein Stillstand
	1 ⁴⁵	—	23	"
	1 ⁴⁷	36	15	"
	1 ⁵⁰	38	8	"
	1 ⁵³	36	6	"
	1 ⁵⁵	—	5	"
	1 ⁵⁷	36	5	Stillstand
Ringer	1 ⁵⁸		8	kein Stillstand
	1 ⁵⁹	—	6	Stillstand
	2 ⁰⁰	36	10	kein Stillstand
	2 ⁰²	38	8	Stillstand
	2 ⁰⁴	—	10	"
	2 ⁰⁶	36	15	kein Stillstand
	2 ⁰⁸	36	13	Stillstand
	2 ¹⁰	—		

Versuchsbeispiel XVI.

14. Dez. 18. Zimmertemp. 22°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	10 ²⁶		20	kein Stillstand
	10 ²⁸	34	17	Stillstand
	10 ²⁹	—	18	kein Stillstand
	10 ³¹	36	17	Stillstand
	10 ³³	36		
Atropin 0,000000008g	10 ³⁴		17	kein Stillstand
	10 ³⁵	36	15	"
	10 ³⁸	38	10	"
	10 ⁴⁰	—	5	Stillstand
	10 ⁴²	38	8	kein Stillstand
	10 ⁴⁴	—	5	"
	10 ⁴⁶	38	3	Stillstand
	10 ⁴⁸	—		
Ringer	10 ⁴⁹		5	Stillstand
	10 ⁵¹	38	10	kein Stillstand
	10 ⁵³	—	10	"
	10 ⁵⁵	38	9	"
	10 ⁵⁷	—	10	Stillstand
	10 ⁵⁹	38	12	"
	11 ⁰¹	—	15	kein Stillstand
	11 ⁰³	38		

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Atropin 0,000000008g	11 ⁰⁴			
	11 ⁰⁶	38	12	kein Stillstand
	11 ⁰⁸	—	10	"
	11 ¹⁰	38	5	"
	11 ¹²	—	3	"
	11 ¹⁴	—	2	Stillstand
Muskarin $\frac{1}{500}$ ccm	11 ¹⁵			
	11 ¹⁶	38	10	kein Stillstand
	11 ¹⁷	—	7	Stillstand
	11 ¹⁹	36	10	"
	11 ²²	—	15	"
	11 ²⁴	36	20	kein Stillstand
	11 ²⁶	—	18	Stillstand

Hier habe ich das Herz vorsichtig gerade nur so stark atropinisiert, dass ich noch einen Stillstand des Herzens bei starker elektrischer Reizung bekam. Sobald ich Ringer oder Toxin einwirken liess, nahm die Erregbarkeit des Vagus zu. Wie ein Blick auf diese Versuchsreihen zeigt, nimmt dabei die Erregbarkeit des Vagus nach Toxin viel schneller und intensiver zu als nach Ringer. Wir können auf Grund dieser Versuchsergebnisse mit aller Wahrscheinlichkeit behaupten, dass Typhustoxin den nervösen Hemmungsapparat des Vagus angreift wie Atropin. Eine analoge Tatsache bemerke ich auch im Versuch XVI mit Muskarin: die Erregbarkeit des Vagus, der durch Atropin angegriffen worden ist, nimmt durch Muskarin viel schneller und intensiver zu als durch Ringer. Typhustoxin, Atropin und Muskarin müssen also, nach diesen Tatsachen zu urteilen, an gleichem Orte oder in gleicher Weise angreifen.

Eine andere Versuchsreihe bringt den weiteren Beweis, dass Typhustoxin in antagonistischer Weise an dem nervösen Hemmungsapparat angreift wie Atropin. Ich stellte nämlich Untersuchungen darüber an, ob Typhustoxin nach vollständiger Ausschaltung des Vagus durch Atropin auch eine Veränderung in bezug auf Frequenz des Herzschlages und der Vaguserregbarkeit zeigen würde. Wie wir früher gesehen, erzeugte Typhustoxin beim nicht atropinisierten Krötenherzen eine deutliche Herabsetzung der Pulsfrequenz und Zunahme der Vaguserregbarkeit. Ob diese Beobachtung auch hier gilt, zeigen die folgenden Versuche.

Versuchsbeispiel XVII.

3. Dez. 18. Zimmertemp. 19,°5C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	3 ⁴²			
	3 ⁴⁴	46	25	Stillstand
	3 ⁴⁶	44	30	kein Stillstand
	3 ⁴⁹	44	27	Stillstand
Atropin 0,000001g	3 ⁵⁰			
	3 ⁵¹	44	15	kein Stillstand
	3 ⁵³	44	10	"
	3 ⁵⁶	46	5	"
	3 ⁵⁸	46	0,5	"
Toxin II	3 ⁵⁹			
	4 ⁰¹	46	—	—
	4 ⁰²	48	0,5	kein Stillstand
	4 ⁰⁴	46	—	—
	4 ⁰⁶	46	0,5	kein Stillstand
Ringer	4 ⁰⁸			
	4 ⁰⁹	42	—	—
	4 ¹¹	44	0,5	kein Stillstand
	4 ¹³	44	—	—
	4 ¹⁶	46	0,5	kein Stillstand
Atropin 0,000001g	4 ¹⁷			
	4 ¹⁸	46	0,5	kein Stillstand
	4 ¹⁹	48	—	—
	4 ²⁰	48	0,5	kein Stillstand
Toxin II	4 ²¹			
	4 ²²	48	—	—
	4 ²⁵	46	0,5	kein Stillstand
	4 ²⁸	48	—	—
	4 ³¹	48	0,5	kein Stillstand
	4 ³³	48	0,5	"
Ringer	4 ³⁴			
	4 ³⁵	46	0,5	kein Stillstand
	4 ³⁶	48	—	—
	4 ³⁸	46	0,5	kein Stillstand
	4 ⁴⁰	46	0,5	"
Atropin 0,000001g	4 ⁴¹			
	4 ⁴²	46	—	—
	4 ⁴⁵	48	0,5	kein Stillstand
Toxin III	4 ⁴⁶			
	4 ⁵⁰	48	—	—
	4 ⁵³	46	0,5	kein Stillstand

Versuchsbeispiel XVIII.

4. Dez. 18. Zimmertemp. 18°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	11 ²⁸			
	11 ³¹	32	25	Stillstand
	11 ³³	34	30	"
	11 ³⁹	34	33	kein Stillstand
	11 ³⁸	34	31	Stillstand
Atropin 0,000001g	11 ³⁹			
	11 ⁴⁰	36	31	kein Stillstand
	11 ⁴²	36	25	"
	11 ⁴⁵	34	20	"
	11 ⁴⁸	36	10	"
	11 ⁵⁰	36	0,5	"
Toxin I	11 ⁵³			
	11 ^{53,5}	36	—	—
	11 ⁵⁴	38	0,5	kein Stillstand
	11 ⁵⁵	35	—	—
	11 ⁵⁶	34	0,5	kein Stillstand
	11 ⁵⁸	38	—	—
	12 ⁰⁰	38	0,5	kein Stillstand
Ringer	12 ⁰²			
	12 ⁰³	39	0,5	kein Stillstand
	12 ⁰⁵	38	—	—
	12 ⁰⁶	38	0,5	kein Stillstand

In diesen Versuchen ist der Vagus durch Atropin vollständig ausgeschaltet resp. gelähmt. Bei solchem Herzen bekommen wir durch Toxineinwirkung weder diastolischen Stillstand noch Pulsverlangsamung wie beim nicht atropinisierten Herzen. Auch eine grosse Menge von Toxin, die genügt, diastolischen Stillstand des Herzens hervorzurufen, kann keinen Einfluss auf die Pulszahl ausüben. Es ist daher klar, dass Typhustoxin, das erregend auf den Vagus wirkt, keine Einwirkung auf das Herz ausüben kann, wenn der Vagus vorher durch Atropin ausgeschaltet ist, und dass also Typhustoxin den Hemmungsapparat des Vagus in antagonistischer Weise zum Atropin angreift.

2. Toxin-Atropinversuch.

Es ist schon bekannt, dass Typhustoxin in mittelstarken Dosen den Herzschlag verlangsamt und die Erregbarkeit des Vagus erhöht. Wie die Erregbarkeit des Vagus und der Herzschlag sich zueinander verhalten, wenn wir Atropin auf ein mit Typhustoxin vergiftetes

Herz geben, habe ich in der folgenden Versuchsreihe beobachtet. Die Versuchsanordnung ist im Prinzip die gleiche wie früher. In einer Reihe von Versuchen gebrauche ich in Ringer'scher Lösung gelöstes Atropin, in einer anderen Reihe in Typhustoxinlösung gelöstes Atropin.

Versuchsbeispiel XIX.

25. Jan. 19. Zimmertemp. 16°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R. A.	
Ringer	11 ²⁷			
	11 ³⁰	30	25	kein Stillstand
	11 ³²	—	20	Stillstand
	11 ³⁴	30	23	kein Stillstand
	11 ³⁷	30	20	Stillstand
	11 ⁴⁰	30	22	kein Stillstand
Atropin 0,00000001g	11 ⁴¹			
	11 ⁴²	30	20	kein Stillstand
	11 ⁴³	28	15	"
	11 ⁴⁵	30	10	"
	11 ⁴⁶	30	5	Stillstand
	11 ⁴⁸	—	7	kein Stillstand
Ringer	11 ⁴⁹			
	11 ⁵⁰	30	5	Stillstand
	11 ⁵²	28	7	kein Stillstand
	11 ⁵⁵	23	7	Stillstand
	11 ⁵⁹	30	10	kein Stillstand
	12 ⁰²	—	10	"
	12 ⁰⁴	30	10	Stillstand
	12 ⁰⁷	32	13	"
	12 ⁰⁹	30	15	"
	12 ¹¹	—	16	kein Stillstand
Toxin III	12 ¹²			
	12 ¹³	28	—	—
	12 ¹⁵	26	26	Stillstand
	12 ¹⁶	26	25	"
	12 ¹⁸	22	30	"
	12 ²⁰	22	35	"
	12 ²²	20	40	"
	12 ²⁴	—	45	kein Stillstand
	12 ²⁷	20	43	Stillstand
Atropin 0,000001g	12 ²⁸			
	12 ²⁹	28	30	kein Stillstand
	12 ³¹	30	25	"
	12 ³³	32	20	"
	12 ³⁶	30	20	"
	12 ³⁸	30	15	"
	12 ⁴⁰	—	10	"
	12 ⁴²	30	5	"
	12 ⁴⁵	30	3	"

Somit bekommt man bei mit Typhustoxin vergifteten Herzen durch Atropineinwirkung sehr schnell die frühere Stufe der Pulszahl wieder. Dies beruht darauf, dass der durch Typhustoxin erregte Vagus infolge des Atropins sofort ausgeschaltet wird.

Ferner habe ich in einer anderen Versuchsreihe den Einfluss des gleichzeitigen Zusetzens von Atropin und Typhustoxin auf das vorher mit Toxin vergiftete Herz beobachtet.

Versuchsbeispiel XX.

10. Feb. 19. Zimmertemp. 18°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	2 ³⁸			
	2 ⁴¹	40	20	Stillstand
	2 ⁴³	40	25	kein Stillstand
	2 ⁴⁴	—	25	"
	2 ⁴⁶	40	22	Stillstand
	2 ⁴⁸	40	23	kein Stillstand
Toxin III	2 ⁴⁹		—	—
	2 ⁵⁰	38	—	—
	2 ⁵²	32	24	Stillstand
	2 ⁵⁴	30	35	"
	2 ⁵⁶	28	40	kein Stillstand
	2 ⁵⁷	28	36	Stillstand
Atropin (0,00000001g)-				
Toxin III	2 ⁵⁸			
	2 ⁵⁹	30	20	kein Stillstand
	3 ⁰²	32	15	"
	3 ⁰³	40	13	"
	3 ⁰⁵	42	10	"
	3 ⁰⁷	42	5	Stillstand
	3 ⁰⁹	44	5	kein Stillstand
Toxin III	3 ¹⁰			
	3 ¹¹	42	5	kein Stillstand
	3 ¹³	40	—	—
	3 ¹⁵	42	5	kein Stillstand
	3 ¹⁸	44	—	—
	3 ²⁰	44	5	Stillstand

Versuchsbeispiel XXI.

1. Feb. 19. Zimmertemp. 21°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	1 ⁴⁸			
	1 ⁵⁰	42	20	Stillstand
	1 ⁵²	44	22	
	1 ⁵⁴	42	23	kein "Stillstand
	1 ⁵⁶	44	25	"
	1 ⁵⁸	44	22	Stillstand
	1 ⁵⁹	44	—	—
Toxin III	2 ⁰¹	32	—	—
	2 ⁰³	26	30	Stillstand
	2 ⁰⁶	24	35	"
	2 ⁰⁸	22	40	kein "Stillstand
	2 ¹⁰	22	37	Stillstand
	2 ¹¹	22	40	"
	2 ¹³	24	42	kein "Stillstand
Atropin (0,00000005g)-				
Toxin III	2 ¹⁴			
	2 ^{14,5}	40	—	—
	2 ¹⁵	44	20	kein Stillstand
	2 ¹⁶	44	10	"
	2 ¹⁸	46	7	"
	2 ²⁰	46	5	"
	2 ²²	44	—	—
	2 ²⁴	46	3	kein Stillstand
Ringer	2 ²⁵			
	2 ²⁶	44	5	kein Stillstand
	2 ²⁸	44	—	—
	2 ³⁰	42	5	kein Stillstand
	2 ³²	44	—	—
	2 ³⁴	41	10	kein Stillstand

Wenn man also auf das durch Typhustoxin vergiftete Herz Typhustoxin, welches mit einer geringen Menge von Atropin gemischt wird, einwirken lässt, so kehrt die frühere Pulsfrequenz zurück, und die Erregbarkeit des Vagus wird herabgesetzt oder sogar total ausgeschaltet. Dieses Zurückkehren des Pulsschlags beruht auf der Lähmung des Vagus, der durch Typhustoxin gereizt worden ist.

Als Kontrollversuch stellte ich Muskarin-Atropinversuche an, wobei ich bemerkte, dass dieselben ganz analog wie die Toxin-Atropinversuche ausfielen.

Versuchsbeispiel XXII.

18. Feb. 19. Zimmertemp. 17°C.

Zeit		Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer	2 ²⁸	40		
	2 ³⁰	40	25	kein Stillstand
	2 ³²	40	20	Stillstand
	2 ³³	40	—	—
	2 ³⁴	40	23	Stillstand
Muskarin 0,0075 ccm	2 ³⁵			
	2 ³⁶	36	—	—
	2 ³⁷	36	25	Stillstand
	2 ⁴⁰	30	25	"
	2 ⁴²	28	40	kein Stillstand
	2 ⁴⁴	28	37	Stillstand
Muskarin-Atropin { M 0,0075 ccm A 0,00000008 g	2 ⁴⁵	32	30	kein Stillstand
	2 ⁴⁶	36	—	—
	2 ⁴⁸	40	10	kein Stillstand
	2 ⁵⁰	40	15	"
	2 ⁵²	36	5	"

 E. Der Einfluss der Erwärmung auf die
Toxinwirkung.

Besonders in klinischer Beziehung ist es von hohem Interesse, zu untersuchen, wie das Typhustoxin bei Erwärmung auf den Herzschlag und den Vagus einwirkt, und zwar aus folgenden Gründen. Erstens bewirkt die Wärme eine Beschleunigung des Herzschlages, also genau das umgekehrte wie Typhustoxin. Es war deshalb zu untersuchen, ob wirklich irgendeine antagonistische Beziehung zwischen Typhustoxin und Wärme existiere. Einen weiteren Grund zur Untersuchung bietet die bekannte klinische Erscheinung, dass der Herzschlag bei manchen fieberhaften Infektionskrankheiten, insbesondere bei Typhus abdominalis, im Stadium hoher Körpertemperatur eine relative Bradycardie zeigt.

Meine diesbezügliche Versuchsanordnung war im Prinzip der früheren ganz gleich. Das Zentralnervensystem der Kröte wurde zerstört, die Vagi wurden freigelegt und mittelst Platinnadel elektrisch gereizt. Das Herz wurde wie früher künstlich ernährt durch eine in die Vena cava inf. eingebundene Kanüle. Etwas Neues bei den Versuchen war, dass das ganze Krötenherz erwärmt wurde. Zu diesem Zwecke brachte ich das Krötenherzpräparat in ein Bad von physiologischer Kochsalzlösung, das, langsam erwärmt, auf konstanter Temperatur erhalten wurde. Das Krötenpräparat wurde mit Stecknadeln auf einer Holzplatte befestigt. Dabei befanden sich nur die Nervi vagi mit den Elektroden über dem Flüssigkeitsspiegel. Bei meinen Versuchen habe ich die Temperatur auf 28°C bis 34°C eingestellt.

Versuchsbeispiel XXIII.

6. Dez. 19. Zimmertemp. 21°C.

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer (18°C)			
10 ²⁰	36	30	kein Stillstand
10 ²³	34	25	Stillstand
10 ²⁵	34	26	"
10 ²⁷	34	27	kein Stillstand
Ringer (34°)			
10 ³⁰	48	26	kein Stillstand
10 ³¹	48	28	Stillstand
10 ³³	46	27	kein Stillstand
10 ³⁵	50	—	—
10 ³⁶	58	26	Stillstand
Toxin III (34°C)			
10 ³⁸	40	27	kein Stillstand
10 ⁴⁰	32	26	Stillstand
10 ⁴³	34	29	"
10 ⁴⁴	34	—	—
10 ⁴⁵	34	35	Stillstand
10 ⁴⁶	32	38	"
10 ⁴⁹	32	40	kein Stillstand
Ringer (34°C)			
10 ⁵²	32	35	kein Stillstand
10 ⁵⁴	34	30	"
10 ⁵⁵	38	—	—
10 ⁵⁷	45	30	Stillstand
10 ⁵⁹	56	25	"

Versuchsbeispiel XXIV.

7. Dez. 18. Zimmertemp. 18°C.

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.	
Ringer (16°C)			
10 ²⁵			
10 ³⁰	32	30	kein Stillstand
10 ³²	32	25	Stillstand
10 ³⁵	34	28	kein Stillstand
10 ³⁶	32	25	Stillstand
10 ³⁸	34	26	Stillstand
Ringer (28°C)			
10 ⁴¹	36	25	Stillstand
10 ⁴³	38	26	"
10 ⁴⁵	46	28	kein Stillstand
10 ⁴⁸	46	30	"
10 ⁵⁰	48	35	Stillstand

Zeit	Puls	Reizeffekt cm R.A.
Toxin III (28°C)		
10 ⁵²	32	25 Stillstand
10 ⁵⁴	26	30 "
10 ⁵⁷	28	35 "
10 ⁵⁹	28	40 "
11 ⁰⁰	30	43 kein " Stillstand
Ringer (28°C)		
11 ⁰²	40	30 Stillstand
11 ⁰⁶	44	40 kein Stillstand
11 ⁰⁹	46	35 "
11 ¹²	46	30 Stillstand
11 ¹⁵	46	33 kein Stillstand

Aus diesen Versuchen erhellt, dass durch Erwärmen des ganzen Herzens die Vaguserregbarkeit nicht wesentlich verändert wird. Der Herzschlag nimmt durch Erwärmen zu, aber durch Toxindurchleitung wieder ab und kehrt auf seinen früheren Stand, als das Herz noch nicht erwärmt worden war, zurück. Dies zeigt, dass hohes Fieber bei Typhuskranken die Toxinwirkung nicht befördert.

F. Schluss.

Die Resultate der in diesem Kapitel beschriebenen Versuchsreihen fasse ich folgendermassen zusammen.

1. Minimale Typhustoxindosen haben keinen Einfluss auf Herzschlag und Vaguserregbarkeit.
2. Mittelstarke Toxindosen verlangsamen den Herzschlag und erhöhen die Vaguserregbarkeit.
3. Starke Toxindosen heben den Herzschlag sehr rasch auf und rufen diastolischen Herzstillstand hervor. Nach einigen Minuten erholt sich der Herzschlag spontan wieder, aber die Vaguserregbarkeit bleibt ganz ausgeschaltet.
4. Der durch Typhustoxin verlangsamte oder aufgehobene Herzschlag wird durch Ringer-Durchspülung wieder auf die frühere Stufe gebracht.
5. Eine kleine Menge von Muskarin verlangsamt den Herzschlag und erhöht die Vaguserregbarkeit wie das Typhustoxin. Eine grosse Menge führt Herzstillstand herbei.
6. Die durch Atropin verminderte Vaguserregbarkeit

erholt sich durch Einwirkung von Typhustoxin sehr rasch wieder, und zwar ist die Erholung schneller und intensiver als bei Ringer-Spülung.

Wenn die Vagusendigung durch Atropin ganz ausgeschaltet wird, dann kann das Typhustoxin den Herzschlag nicht verlangsamen oder Herzstillstand nicht hervorrufen.

7. Beim Erwärmen des ganzen Herzens nimmt der Herzschlag zu, aber durch Einwirkung von Typhustoxin wieder bis auf den früheren Stand ab. Die Erwärmung hat keinen Einfluss auf die Vaguserregbarkeit. Das Erwärmen steigert die Toxinwirkung nicht.

Kap. VII. Einwirkung des Typhustoxins auf den Sympathikusstamm.

Wir haben schon gesehen, dass Typhustoxin auf die Vagusendigung des Darms lähmend und reizend wirkt und auf die Sympathikusendigung keinen Einfluss ausübt. Wie aber wirkt es denn auf den Stamm von Vagus und Sympathikus? Um diese Frage beantworten zu können, führte ich einige Versuche aus.

Als Versuchstier diente eine Katze von ca. 1800 bis 2500 g Körpergewicht. Das Tier wurde unter Äthernarkose aufgebunden, tracheotomiert, und die Narkose durch die Trachealkanüle mittelst Alkohol-Chloroform-Äther-Gemisch in gleichmässiger Tiefe erhalten. Nun isolierte ich die beiden Halssympathici in genügender Länge und schnitt sie im möglichst peripheren Teil durch, präparierte sie mit Vorsicht ab, insbes. wurden die die Nervenscheide umgebenden Bindegewebe sehr sorgfältig entfernt. Dann wurden beide Sympathici an einer bestimmten Stelle elektrisch gereizt und ihre Erregbarkeit bestimmt. Zur Reizung diente ein Schlitteninduktorium, dessen Primärkreis 324 Windungen, der Sekundärkreis 3626 Windungen hat, und dessen Stromquelle ein Akkumulator ist. Die Dauer jeder einzelnen Reizung war etwa 10 Sek. Die ganze Versuchsdauer hindurch wurden die Nerven mit genügender Wärme und Feuchtigkeit versorgt.

Ich bestimmte sorgfältig die Reizschwelle des Sympathikus für die eben noch merkliche Pupillenerweiterung und bezeichnete sie mit dem Rollenabstand in mm.

Dann wurde der Nerv auf einer Seite mit in Typhustoxinlösung eingetauchter Watte und auf der anderen Seite mit in Kontrollflüssigkeit eingetauchter Watte umwickelt und 3mal in Intervallen von 20 Minuten auf seine Reizschwelle hin geprüft. Hierbei wurde die Watte jedesmal erneuert. Ich benutzte als Typhustoxin bei diesen Versuchen 3fach konzentriertes Toxin, welches von 18stündigen Agarkulturen stammte, die mit 10 ccm 0,8% Kochsalzlösung pro 1 Agar abgeschwemmt waren. Als Kontrollflüssigkeit wurde toxinfreie, unter denselben Bedingungen dargestellte Agarkondenswasser-Kochsalzlösung verwendet.

Im folgenden sind die wichtigsten Daten aus diesem Versuche tabellarisch aufgestellt. Die Zahlen in Klammern geben die Reizschwelle auf der Kontrollseite an.

Nr. des Versuchs	Reizschwelle vor Toxinverwendg (mm R.A.)	nach 20 Min.	nach 40 Min.	nach 1 St.	Unterschied vor und nach (1 St.)
I	70 (74)	70 (64)	70 (70)	69 (72)	1 (2)
II	65 (63)	58 (63)	55 (60)	55 (60)	10 (3)
III	68 (65)	56 (55)	56 (56)	56 (55)	12(10)
IV	65 (57)	65 (57)	65 (57)	65 (57)	0 (0)
V	74 (77)	75 (77)	74 (77)	75 (76)	-1 (1)
VI	67 (69)	67 (69)	64 (65)	64 (65)	3 (4)
VII	75 (70)	75 (70)	75 (70)	76 (70)	-1 (0)
VIII	43 (21)	43 (21)	42 (20)	42 (20)	1 (1)
IX	115(114)	115(114)	115(115)	115(114)	0 (0)
X	25 (35)	24 (36)	24 (35)	23 (33)	2 (2)

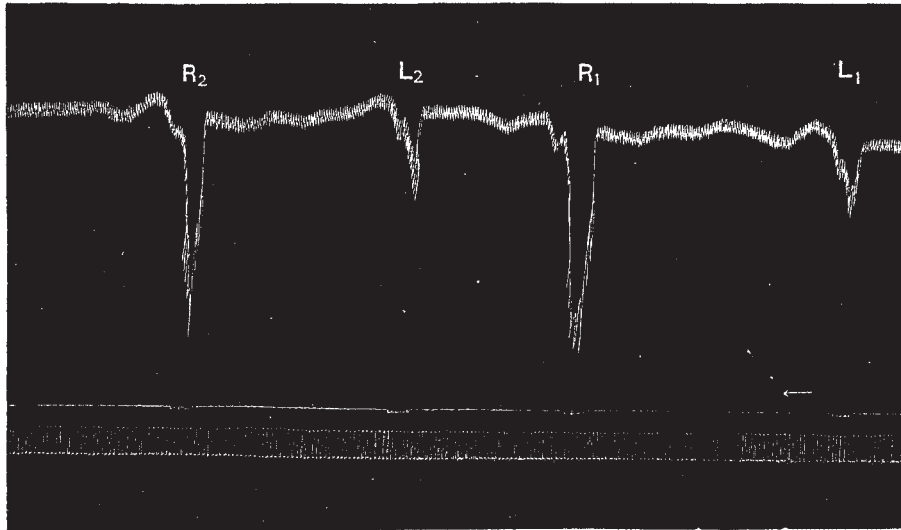
Aus diesen Versuchen ersehen wir, dass Typhustoxin auf den Sympathikusstamm keine besondere Wirkung ausübt. Es gab nur zwei Ausnahmefälle, in denen Typhustoxin auf den Sympathikus eine leichtgradige lähmende Wirkung ausübte.

Kap. VIII. Wirkung des Typhustoxins auf den Vagusstamm.

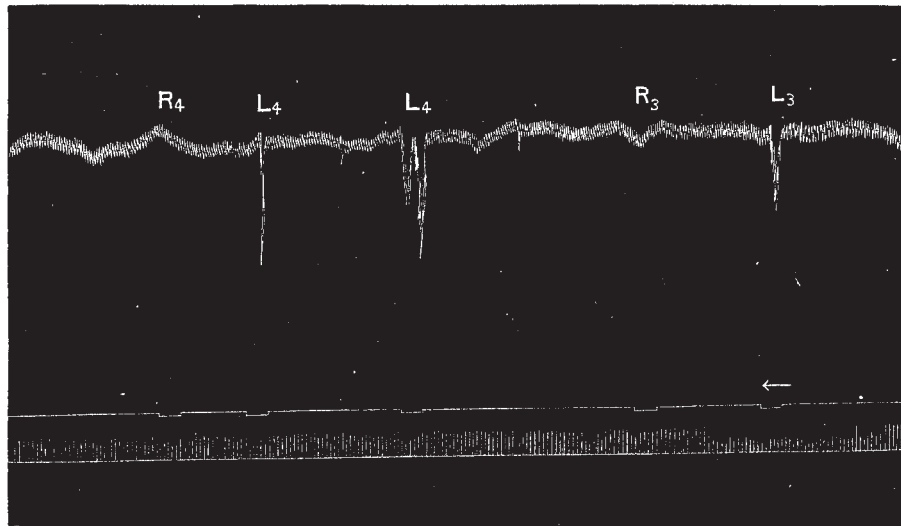
Bei allen Versuchen benutzte ich gleichfalls Katzen. Das verwandte Toxin und die Kontrolle waren wie beim Sympathikusversuch. Um die Wirkung des Toxins auf den Vagusstamm zu studieren, habe ich ganz ähnliche Versuche angestellt, wie ich es bei den Versuchen auf den Sympathikusstamm im vorigen Kapitel ausführlich beschrieben habe. Der Halsabschnitt beider Vagi wurde sorgfältig isoliert, möglichst im zentralen Teil abgeschnitten und an einer bestimmten Stelle mittelst eines Schlitteninduktoriums in einem bestimmten Rollenabstand gereizt, um die dadurch erzeugte Blutdrucksenkung vor und nach der Applikation der Toxinlösung am Vagus zu vergleichen. Dabei fand ich, dass sowohl das Toxin als auch das Agarkondenswasser, welches zur Kontrolle diente, auf den Vagus eine lähmende Wirkung ausübten und die durch die Vagusreizung bedingte Blutdrucksenkung gewissermassen hemmten. Aber

zwischen beiden bestand eine grosse Differenz inbezug auf diese Wirkung, und zwar zu Gunsten des Vagus auf der Seite, wo Typhus-toxin appliziert wurde.

Fig. 28 (Kurve von rechts nach links)



(1) Vor der Toxineinwirkung.



(2) Nach der Toxineinwirkung.

Versuchsbeispiel (Fig. 28). 16. VI. 18.

Katze, Gew. 2,7 kg. Äther-Narkose.

Beginn der Operation 1 Uhr 30 Min. nachm. Um 2 Uhr 20 Min. Operation vollendet und A. femoralis mit Quecksilbermanometer verbunden. Reizstärke 20 mm R.A.

- 2²⁸ Rechter Vagus gereizt, Blutdruck von 118 mm auf 30 mm gesunken.
 2³² Linker Vagus gereizt, Blutdruck von 124 mm auf 90 mm gesunken.
 2³⁵ Vagus mit Toxin- und Kontrollwatte umwickelt, rechts mit Toxin-, links mit Kontrollwatte.
 3⁰⁵ Linker Vagus gereizt, Blutdruck von 116 mm auf 84 mm gesunken.
 3⁰⁸ Rechter Vagus gereizt, aber wirkungslos.
 3¹⁰ Linker Vagus gereizt, Blutdruck von 116 mm auf 104 mm gesunken.
 3¹⁵ Linker Vagus gereizt, Blutdruck von 114 mm auf 62 mm gesunken.
 3¹⁶ Rechter Vagus gereizt, aber ohne Effekt.
 3²⁶ Linker Vagus gereizt, Blutdruck von 116 mm auf 62 mm gesunken.
 3²⁷ Rechter Vagus gereizt, aber erfolglos.

Kap. IX. Zusammenfassung der Resultate.

1. Lässt man nach der von Magnus ausgearbeiteten Methodik auf einen überlebenden Dünndarm eine kleine Menge von Typhus-toxin einwirken, so tritt die Tonuszunahme des Darmmuskels mit verstärkter Pendelbewegung ein. Durch eine grosse Menge von Typhustoxin hingegen nimmt der Tonus ab, die Pendelbewegung wird schwächer, oder es tritt sogar ihre totale Hemmung ein. Dies rührt daher, dass das Toxin in kleiner Menge die Vagusendigung im Darm reizt, in grosser Menge aber sie lähmt. Dieselbe Erscheinung beobachten wir auch am nicht isolierten Dünndarm.

2. Diese Wirkung des Typhustoxins tritt an allen Abschnitten des Dünndarms auf, aber am stärksten am Ileum und am schwächsten am Duodenum.

3. Dem Coli- oder Ruhrtoxin kommt solche Wirkung nicht zu. Sie ist nur dem Typhustoxin spezifisch.

4. Wirkt eine kleine Menge von Typhustoxin auf ein überlebendes Uterusstück ein, so nimmt die Amplitude der Pendelbewegung zu.

5. Wenn man Typhustoxin auf das isolierte Krötenherz mittelst Suspensionsmethode nach W. Straub und Yagi einwirken lässt, so tritt die Verlangsamung der Herzschläge oder diastolischer Stillstand ein. Dies beruht, wie bei der Darmbewegung, auf der Reizwirkung des Toxins auf die Vagusendigung des Herzens. Bei grossen Dosen des Toxins tritt spontane Erholung der Herzbewegung ein, da das Typhustoxin in grosser Menge auf die Vagusendigung lähmend wirkt.

6. Dasselbe Phänomen beobachtet man auch an dem nach Langendorff künstlich gespeisten überlebenden Katzenherzen.

7. Bei Coli- und Ruhrtoxin sehen wir niemals solche Herzerscheinungen.

8. Zeigt das mit Typhustoxin vergiftete Herz Bradykardie, so findet man eine deutliche Zunahme der Erregbarkeit des Herzvagus. Wenn spontane Erholung der Herzschläge eintritt, dann ist die Vaguserregbarkeit durch das Toxin total ausgeschaltet.

9. Diese Bradykardie wird durch Atropinzusatz prompt beseitigt. Bei atropinisiertem Herzen tritt Bradykardie oder Stillstand durch das Typhustoxin niemals ein.

Die Vaguserregbarkeit des atropinisierten Herzens erholt sich durch Typhustoxinausspülung viel schneller und intensiver als durch Ringer-Ausspülung.

10. Sowohl aus dem Darm- als auch aus dem Herzversuch ergibt sich, dass Typhustoxin in kleiner Menge die Vagusendigung reizt und in grosser Menge sie lähmt.

11. Typhustoxin in grosser Menge wirkt auch auf den Vagusstamm lähmend, während sich der Sympathikusstamm dadurch nicht beeinflussen lässt.

Kap. X. Pharmakologische Betrachtungen über die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen erweisen, dass den Bakteriengiften eine eigentliche pharmakologische Wirkung zukommt. Wie die Bakteriengifte für die Bildung ihrer Gegengifte eine Spezifität zeigen, so ist ihre pharmakologische Wirkung der Bakterienart wohl ziemlich spezifisch. Ich habe das bei der Wirkung des Typhustoxins auf den überlebenden Darm sicher nachgewiesen. Eine kleine Menge von Toxin reizt die Vagusendigung und ruft eine Abnahme von Tonus und Amplitude hervor. Eine grosse Menge von Toxin wirkt dagegen lähmend auf die Vagusendigung und bedingt Tonusabnahme und Hemmung der Pendelbewegung. Bei Toxinen anderer Bakterien, wie Coli commune, Dysenteriebazillen u.a. vermisst man solche Wirkung. Eine grosse Menge von Cholera-toxin lähmt direkt den Darmmuskel²⁹⁾, während das Typhustoxin in grosser Menge ihn nicht angreift.

Am isolierten Säugetier- oder Krötenherzen bemerkt man ebenfalls eine Spezifität einzelner Bakterienwirkungen; Ruhrtoxin und Colitoxin haben keinen Einfluss auf die Herzbewegung, während

das Typhusgift durch seine reizende Wirkung auf die Vagusendigung Pulsverlangsamung oder diastolischen Stillstand hervorruft. Wie Typhustoxin kann auch Pneumotoxin diastolischen Herzstillstand hervorrufen, aber die Wirkungsweise beider Toxine ist doch nicht gleich²⁸⁾. Der Angriffspunkt des ersteren ist die Vagusendigung, während der des letzteren der automotorische Apparat des Herzens ist. Die Herzbewegung wird durch Einwirkung von Streptotoxin beschleunigt und verstärkt²⁹⁾.

Ferner möchte ich hier die elektive Wirkung des Typhustoxins auf den Parasympathikus betonen, die ich am Herzen und Darm nachgewiesen habe. Merkwürdigerweise greift das Typhustoxin elektiv nur den Vagus an, während der Sympathikus, Auerbach'sche Plexus und glatte Muskel ganz verschont bleiben.

Des weiteren besteht zwischen Bakterientoxinen und Alkaloiden eine antagonistische Beziehung. Ich finde sie auch zwischen Atropin und Typhustoxin in kleiner Menge, dann zwischen Eserin oder Muskarin und Typhustoxin in grosser Menge. Dieses antagonistische Verhältnis sieht man auch zwischen Kampfer und Pneumotoxin²⁸⁾ und zwischen Nikotin und Ruhrtoxin²⁹⁾; ersteres habe ich am Herzversuch und letzteres am Darmversuch nachgewiesen.

Tritt in einen vergifteten Organismus, statt indifferenten Blutes, mit Gegengift beladenes ein, d. h. mit einem Stoffe, der zu den ergriffenen Organbestandteilen die gleichartige Affinität besitzt, so wird das Gift verdrängt, die Entgiftung beschleunigt, und es kommt etwa eine erregende antagonistische Wirkung des an die Stelle eines lähmenden Stoffes getretenen Gegengiftes zur Geltung. Ein sehr lehrreiches Beispiel eines solchen Konkurrenzantagonismus bietet die von Meltzer und Auer³⁰⁾ entdeckte Gegenwirkung des Calciumsalzes gegen das narkotisierende Magnesiumsalz. Man findet diese Erscheinung auch zwischen Typhustoxin und Atropin. Ich atropinisierte, wie ich oben beschrieben habe, das Herz nur eben so stark, dass ich noch seinen Stillstand bei starker elektrischer Reizung erzielte. Sofort liess ich Ringer oder Toxin in kleiner Menge einwirken, und die Erregbarkeit des Vagus nahm zu. Wie ein Blick auf diesen Versuch zeigt, nimmt die Erregbarkeit des Vagus durch Toxin viel schneller und intensiver zu als durch Ringer. Diese Tatsache ist ein wichtiger Beweis für das antagonistische Verhältnis zwischen Toxin und Atropin.

Zwischen Typhustoxin und Apocodein bemerkte ich das Ver-

hältnis eines Synergismus. Wenn ich dem mit Apocodein vorbehandelten überlebenden Darm Typhustoxin zusetze, so tritt eine abnorm starke Pendelbewegung ein, so stark, wie man sie niemals bei dem nicht mit Apocodein vorbehandelten Darm sehen kann. Zur Erklärung dieser Erscheinung muss man hier den zwischen diesen beiden stattfindenden Synergismus hervorheben; d.h. die Toxinwirkung auf die Vagusendigung am Darm ist viel ausgeprägter, wenn der dem Vagus antagonisierende Sympathikus durch Apocodein, dessen Einwirkung auf den Sympathikus schon Dixon genau erforscht hat, vorher gelähmt worden ist. Dieselbe Erscheinung findet sich auch zwischen einzelnen Alkaloiden (Fühner)³¹⁾. Z.B. wenn man dem mit Cocain vorbehandelten Gefäss oder der Harnblase Adrenalin gibt, so tritt eine abnorm deutliche Reaktion auf Adrenalin ein (Fröhlich und Loewi)³²⁾. Es ist bemerkenswert, dass sich diese pharmakologische Eigenschaft nicht nur in den Alkaloiden, sondern auch in den Bakterientoxinen nachweisen lässt. Dies deutet auf die Verwandtschaft zwischen Alkaloiden und Bakterientoxinen hin und gibt einen vollgültigen Beweis für die von einigen Autoren angenommene Hypothese, dass Bakterientoxin nichts anderes als Alkaloid ohne Gegengiftbildung ist.

Ferner ist es von Interesse, zu studieren, ob wir eine sog. Entgiftungserregung, welche Neukirch³³⁾, Kuyer³⁴⁾, Straub³⁵⁾, Ando³⁶⁾ und Tashiro³⁷⁾ bei einigen Alkaloiden beobachtet haben, ebenso bei Bakterientoxin finden können. In dieser Hinsicht habe ich aus den Versuchen am Krötenherzen folgende Tatsachen feststellen können: die durch eine kleine Menge von Toxin gesteigerte Vaguserregbarkeit kehrt durch Ringer-Ausspülung wieder aufs Normale zurück, unmittelbar nach der Ausspülung aber wird die Vaguserregbarkeit niemals stärker als vor der Ringer-Ausspülung gesteigert. Mit anderen Worten: bei Typhustoxinentgiftung zeigt der Herzvagus keine besondere Zunahme der Erregbarkeit. Aber wir müssen es noch weiteren Untersuchungen überlassen, die Frage zu entscheiden, ob der negative Ausfall dieser Entgiftungserregung auf ungeeigneter Dosierung des angewandten Toxins beruht oder nicht.

Zum Schluss möchte ich hier nochmals darauf hinweisen, dass Typhustoxin, wie andere Gifte, auf den Parasympathikus je nach der Menge resp. Zeitdauer der einwirkenden Dosen zwei entgegengesetzte Wirkungen hat: eine lähmende und eine reizende. Die vorübergehende Zunahme des Tonus und Pendelbewegung, die ich beim

Darmversuch unmittelbar vor der Lähmungserscheinung bemerkt habe, muss man als eine vorübergehende Reizerscheinung auffassen, die direkt vor der Lähmung auftritt.

Kap. XI. Klinische Betrachtung über die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Zur Erklärung der beim Abdominaltyphus eintretenden relativen Bradykardie haben fast alle Autoren, wie schon erwähnt, den erhöhten Vagustonus angenommen, obwohl für diese Hypothese noch kein sicherer Beweis geliefert worden ist. Müssen wir sie der zentralen Vaguswirkung zuschreiben, wie Liebermeister³⁸⁾ behauptet, oder der peripherischen Vaguswirkung, die durch die im Blut kreisende giftige Substanz bedingt ist? Diese interessante Frage ist noch längst nicht zum Abschluss gebracht. Weitere, vielleicht experimentelle Untersuchungen darüber sind dringend notwendig.

Maris³⁹⁾ war der erste, der durch die von Eppinger und Hess ausgeführte Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems diese Frage zu lösen versucht hat. Er behauptet, dass Atropininjektion, welche bei gesunden oder nicht typhösen Kranken eine merkliche Pulsbeschleunigung erzeugt, bei Typhuskranken ohne Effekt bleibt. Er hat bei 98% unter 111 Typhuskranken diese negative Reaktion auf Atropin beobachtet und sie auf die zwischen Typhustoxin und Alkaloid bestehende antagonistische Wirkung zurückgeführt. Manson⁴⁰⁾ hat diesen Atropinversuch nachgeprüft und bei 56 unter 63 Typhuskranken ebenfalls eine negative Reaktion nachgewiesen und ist deshalb der Ansicht, dass dieser Atropinversuch eine viel sichere Stütze für die Typhusdiagnose gibt als die Widal'sche Reaktion.

Arlfeld und Friedländer⁴¹⁾ bestreiten hingegen diese Maris'sche Behauptung, wobei sie sich auf ihre Beobachtung stützen, dass diese Atropinreaktion bei 62 unter 170 gesunden Menschen und ziemlich ungleichförmigen Kranken ebenfalls negativ ausfiel. Sie bemerkten sogar bei Typhuskranken eine intensive Reaktion auf Atropin. Nach ihnen ist diese negative Reaktion auf Atropin nicht charakteristisch für Typhuskranken.

Nach Matsuo und Murakami⁴²⁾ reagiert die Mehrzahl der Typhuskranken auf Atropininjektion mit Pulsbeschleunigung; besonders intensiv ist die Reaktion bei solchen Kranken, die starke Bradykardie unter dem Bild der Vagotonie zeigen. Bei einigen

Typhösen haben sie das Bild der Sympathikotonie beobachtet, welches i. E. auf schlechten Ausgang hindeuten soll.

Fujii⁴³⁾ sah bei 4 unter 18 Typhuskranken keine Reaktion auf Atropin, aber auch bei 5 unter 8 nichttyphösen Kranken gleichfalls ein negatives Ergebnis. Ferner haben Isono, Sugita und Aoki⁴⁴⁾ bei 51,8% von 54 Typhuskranken negative Reaktion bekommen.

Wie schon erwähnt, stimmen die Resultate verschiedener Autoren in Bezug auf diese Atropinreaktion bei Typhuskranken nicht überein. Bei der ungemeinen Kompliziertheit der mannigfaltigen Bedingungen ist es mit grossen Schwierigkeiten verbunden, aus dem klinischen Material etwaige Schlüsse betr. des Verhaltens des Typhus-toxins gegen Atropin u.a. zu ziehen. Erst gründliche physiologische resp. pharmakologische Untersuchungen mit Tierversuchen können die Wirkung des Typhus-toxins eruieren.

Meine diesbezüglichen Untersuchungen sowohl am Darm als auch am Herzen haben bewiesen, dass eine kleine Menge von Typhus-toxin auf die Vagusendigung eine reizende Wirkung hat, und danach steht es ausser allem Zweifel, dass beim Vorkommen der Typhusbradykardie die direkte Wirkung des im Blut kreisenden Toxins auf den Herzvagus eine grosse Rolle spielt, obwohl hieraus die zentrale Vaguswirkung nicht absolut sicher gefolgert werden kann. Von hier aus möchte ich jetzt auf Grund der Ergebnisse meiner Untersuchungen nochmals kurz die Beziehungen zwischen Toxin und Atropin betrachten und die Maris'sche Atropinreaktion kritisieren. Die Maris'sche klinische Anschauung, dass zwischen Typhus-toxin und Atropin ein antagonistisches Verhältnis besteht, stimmt mit meinen Resultaten überein, aber es mit negativer Atropinreaktion nachweisen zu wollen, wie er es tut, ist pharmakologisch unbegründet. Steht Typhus-toxin mit Atropin in antagonistischer Beziehung, dann muss Toxin auf die Vagusendigung reizend wirken und die daraus entstandene Bradykardie, wie bei der Muskarinvergiftung, durch Atropin vollständig und prompt beseitigt werden. Die Maris'sche Anschauung widerspricht in diesem Punkte der pharmakologischen Regel. Ich konnte experimentell die durch Typhus-toxin herbeigeführte Bradykardie durch Atropin prompt beseitigen. Mit dieser Tatsache stimmt die von Matsuo und Murakami angeführte klinische Erwägung überein, dass die Typhusbradykardie durch Atropininjektion prompt auf die Norm zurückgebracht wird, und dass je ausgeprägter die Bradykardie, desto intensiver diese

Atropinreaktion ist. Aber andererseits könnte man den Fall annehmen, dass eine geringe Menge von Atropin auf den abnorm stark übererregten Vagustonus einen Einfluss ausüben kann und die Reaktion auf Atropin negativ ausfällt. In solchen Fällen kann die Maris'sche Annahme pharmakologisch zutreffen.

Von hohem Interesse ist es, dass nach Matsuo bei schweren Typhuskranken eine sympathikotonische Erscheinung auftritt und bei solchen Fällen der Ausgang sehr ungünstig ist. Ich habe festgestellt, dass Typhustoxin keine Einwirkung auf den Sympathikus ausübt, dass aber das Vorhandensein einer grossen Menge von Toxin eine Herabsetzung, sogar Ausschaltung der Vaguserregbarkeit zur Folge hat, die dem sympathikotonischen Bilde gleicht. Man kann daher den schlechten Ausgang bei den Typhuskranken mit sympathikotonischen Erscheinungen der hochgradigen Intoxikation mit Typhustoxin zuschreiben.

Weiterhin möchte ich das Verhältnis der pharmakologischen Wirkung des Typhustoxins zur klinischen Darmerscheinung erwähnen. Als Darmerscheinung kommt beim Abdominaltyphus Durchfall oder Verstopfung vor. Obduziert man das durch Injektion von Typhustoxin eingegangene Kaninchen, so findet man durchgängige Stühle im Dünndarm, insbesondere am unteren Teile des Ileums; trotzdem finden sich dort keine beträchtlichen anatomischen Veränderungen wie etwa Geschwürbildung. Beim Menschen sind mehrere Fälle berichtet worden, in denen die Darmerscheinung der anatomischen Veränderung nicht parallel geht; nicht selten kommt starker Durchfall ohne ausgeprägte Geschwürbildung vor. Der typhöse Durchfall kann nicht nur durch das mechanische Agens wie etwa Geschwürbildung erklärt werden; wir müssen hier auch eine direkt auf den motorischen Apparat des Darms ausgeübte Toxinwirkung annehmen.

Ferner ist zu bemerken, dass die auf den überlebenden Dünndarm ausgeübte Toxinwirkung am Ileum, wo die anatomische Veränderung bei Typhuskranken am ausgeprägtesten ist, auch viel stärker ist als an anderen Dünndarmteilen. Ob dies auf eine besondere Affinität des Toxins zum Ileum hinweist, müssten weitere Untersuchungen eruieren.

Zuletzt möchte ich das Resultat des Wärmeversuchs kurz berühren. Wie wir schon aus diesen Versuchen ansehen haben, nimmt der Herzschlag bei Erwärmung des ganzen Krötenherzens zu und

durch Einwirkung von Typhustoxin wieder bis zum alten Stand ab (relative Bradykardie). Dieses eigentümliche Verhalten von Puls und Temperatur ist ganz analog dem der Typhuskranken, das den Kurven, auf denen beide zugleich verzeichnet werden, das bekannte charakteristische Aussehen gibt. Wir sehen auch, dass Typhustoxin die febrile Tachykardie hemmen, das Fieber selbst aber bei Typhuskranken die Herzwirkung des Toxins nicht befördern kann.

Literatur.

- 1) Eppinger u. Hess, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Ztschr. f. kl. Med. 1909, Bd. 67, S. 345.
Dieselben, II. Mitteilung. Ebenda. 1909, Bd. 68, S. 205.
- 2) Falta, Neuburgh u. Nobel, Die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Ztschr. f. kl. Med. 1911, Bd. 72, S. 27.
- 3) Petrén u. Thorling, Untersuchungen über das Vorkommen von Vagotonus u. Sympathikotonus. Ztschr. f. kl. Med. 1911, Bd. 73, S. 27.
- 4) Bauer, Über Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. D. Arch. f. kl. Med. 1912, Bd. 107, S. 37.
- 5) Pötzl, Über Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems einiger Gruppen von Psychosen. W. kl. Woch. 1910, S. 1831.
- 6) Lehmann, Was leistet die pharmakologische Prüfung in der Diagnostik der Störung in vegetativem Nervensystem? Ztschr. f. kl. Med. 1914, Bd. 81, S. 569.
- 7) Deutsch u. Hoffmann, Untersuchungen über das Verhalten des vegetativen Nervensystems. D. Arch. f. kl. Med. 1914, Bd. 113, S. 607.
- 8) Wentzes, Zur pharmakodynamischen Prüfung des vegetativen Nervensystems. D. Arch. f. kl. Med. 1914, Bd. 113, S. 607.
- 9) Thies, Über die Differentialdiagnose abdominaler Erkrankungen auf Grund von Symptomen des vegetativen Nervensystems. Mitteil. a.d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir. 1914, Bd. 27, S. 389.
- 10) Ando (安藤), Über die Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Kyoto-Igaku-Zasshi. 1916, Bd. 13, Nr. 1. (jap.)
- 11) Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit u. ihre klinische Bedeutung. 1914 Leipzig u. Berlin.
- 12) Pfeiffer, Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. D. med. Woch. 1894, Nr. 48, S. 898.
- 13) Besredka, Études sur le bacille typhique. Ann. d. l'Institute Pasteur. 1905, Bd. 19, S. 471.
- 14) Conradi, Über die löslichen, durch aseptische Autolyse erhaltenen Giftstoffe von Ruhr- u. Typhusbazillen. D. med. Woch. 1903, Nr. 2, S. 26.
- 15) Hahn, Über die Cholera- u. Typhusendotoxine. M. med. Woch. 1900, Nr. 23, S. 1097.
- 16) Bäumer, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. 1887, Bd. 2, S. 110.
- 17) Chantemesse, Sur la toxine typhoïde soluble. C. R. Soc. de Biol. 1897, S. 96.

- 18) Moreschi, Sulla produzione di una tossina tifica solubile. Arch. per la sc. med. 1904, Bd. 24, S. 357.
- 19) Kraus u. Stenitzer, Über Gifte der Typhusbazillen und giftneutralisierende Eigenschaften des Immunserums. Ztschr. f. Imm.-Forsch. I. Teil. 1909, Heft 3, S. 646.
- 20) Fukuhara (福原) u. Ando (安藤), Über die Bakteriengifte, insbes. Bakterienleibgifte. Ztschr. f. Imm.-Forsch. 1913, Bd. 18, S. 350.
- 21) Arima (有馬), Über das Typhustoxin u. seine pathologische Wirkung. Centralbl. f. Bakteriologie. 1912, Bd. 63, Orig., S. 183.
- 22) Oda (小田), Über das Endotoxin von Typhusbazillen. Gun-Idan-Zasshi. 1912, Nr. 30, S. 1193. (jap.)
- 23) Magnus, Versuch am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflüger's Arch. 1904, Bd. 103, S. 123.
- 24) Hirz, Untersuchungen am überlebenden Darm. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 319.
- 25) Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special references to the alkaloid apocodeine. Journ. of Physiol. 1904, Bd. 30, S. 97.
- 26) Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspensierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 45, S. 346.
- 27) Langendorff, Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflüger's Arch. 1895, Bd. 61, S. 291.
- 28) Sogen (宗玄), Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Pneumotoxins auf den Kreislauf, insbesondere auf das Herz. Tohoku Journ. of exp. Med. 1920, 1920, Bd. 1, S. 287.
- 29) Sogen (宗玄), Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der verschiedenen Bakterientoxine auf die überlebenden Darmbewegungen. Tohoku Journ. of exp. Med. 1920, Bd. 1, S. 339.
- 30) Meltzer u. Auer, The antagonistic action of calcium upon the inhibitory effect of magnesium. Am. Journ. of Physiol. 1908, Bd. 21, S. 402.
- 31) Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. M. med. Woch. 1911, S. 179.
- 32) Fröhlich u. Loewi, Untersuchungen zur Physiologie u. Pharmakologie des vegetativen Nervensystems. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 62, S. 160.
- 33) Neukirch, Physiologische Wertbestimmung am Dünndarm. Pflüger's Arch. 1912, Bd. 147, S. 153.
- 34) Kuyer u. Wijsenbeek, Über Entgiftungserregung u. Entgiftungslähmung. Pflüger's Arch. 1913, Bd. 154, S. 16.
- 35) Straub, Chemische Kinetik der Muskarinwirkung u. des Antagonismus. Pflüger's Arch. 1905, Bd. 107, S. 123.
- 36) Ando (安藤), Weitere Untersuchung über die Kombination des Adrenalins und der lokalen Anästhetica, usw. Kyoto-Igaku-Zasshi. 1915, Bd. 12, S. 1. (jap.)
- 37) Tashiro (田代), Exodic stimulation and inhibition. Tohoku Igaku-Zasshi. 1918, Bd. 3, S. 434. (jap.)
- 38) Vierordt, H., Anatomische, physiologische u. physikalische Daten u. Tabellen zum Gebrauche für Mediziner. Jena 1893, 2. Aufl.
- 39) Maris, The use of atropine in the diagnosis of typhoid infections. Brit. med. Journ. 1916, Bd. 2, S. 717.
- 40) Manson, The value of atropin test in the diagnosis of typhoid fever. Arch.

of int. Med. 1918, Bd. 22, S. 1.

41) Arlfeld u. Friedländer, The atropin test in the diagnosis of typhoid infections. Journ. of Am. Med. Assoc. 1918, Bd. 70, Nr. 20.

42) Matsuo (松尾) u. Murakami (村上), Über die Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems bei Typhus abdominalis, insbes. über die Typhusbradycardie. Nisshin-Igaku. 1916, Bd. 5, S. 1671. (jap.)

43) Fujii, (藤井) Über den diagnostischen Wert der Maris'schen Methode, Naikagaku-Zasshi. 1918, Bd. 15, Nr. 3. (jap.)

44) Isono (磯野), Sugita (杉田) u. Aoki (青木), Über die Frühdiagnose des Abdominaltyphus mittelst Atropins. Igaku-Chuo-Zasshi. 1919, Bd. 16, S. 1547. (jap.)
