

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. F. BRÜCKE)

Einfluß des lokalen Wundstarrkrampfes auf die Kaliumfreisetzung aus der Skelettmuskulatur durch Acetylcholin

Von

W. KOBINGER, O. KRAUPP, H. STORMANN und P. H. CLODI

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Januar 1956)

Unser derzeitiges Wissen über den pathophysiologischen Mechanismus des lokalen Wundstarrkrampfes verdanken wir im wesentlichen den grundlegenden Arbeiten von ABEL^{1,2}, HARVEY³, GÖPFERT und SCHAEFER⁴ und SCHAEFER⁵, in denen vor allem die periphere Natur der lokalen Tetanuserkrankung sicher gestellt wurde. Der lokale Tetanus ist an die Funktionstüchtigkeit der motorischen Endplatte gebunden und besteht einerseits aus einem durch pathologisch verstärkte proprioceptive Reize ausgelösten reflektorisch-tonischen Anteil sowie andererseits aus einer im vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung auftretenden aktionsstromlosen rein muskulären Kontraktur. Außerdem sprechen eine Reihe von Beobachtungen für eine schwere Störung der neuromuskulären Erregungsüberleitung wie unter anderem Veränderungen des Endplattenaktionsstromes⁴, Herabsetzung der Reizschwelle für die Auslösung von Muskelaktionsströmen vom Nerven her, Herabsetzung der Kontraktionshöhe bei indirekter Einzelreizung⁵ und nicht zuletzt ein veränderter Kontraktionsablauf nach naher arterieller Injektion von Acetylcholin⁵.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, die nach Einwirkung von Tetanustoxin auftretenden Veränderungen der Reaktionen der neuromuskulären Endplattenmembran an Hand des Verlaufes der Kaliumfreisetzung aus der Muskulatur isoliert durchströmter Katzenextremitäten nach intraarteriellen Injektionen von Acetylcholin (ACh) einer näheren Untersuchung zu unterziehen.

Methodik

Die Versuche wurden an Katzen im Gewichte von 2—3 kg durchgeführt. An jedem Versuchstier wurde an einer Extremität durch multiple intramuskuläre Injektionen von Tetanustoxin ein lokaler Wundstarrkrampf der gesamten Extremitätenmuskulatur erzeugt. Als Toxin kam ein Präparat des

bundesstaatlichen serotherapeutischen Institutes Wien zur Anwendung, dessen letale Meerschweinchendosis mit 75 γ /kg angegeben wurde*. Von diesem Toxin wurden 1,35 mg/kg (— entspricht bei Berücksichtigung des Empfindlichkeitsverhältnisses Katze : Meerschweinchen³ ungefähr $\frac{1}{200}$ der Dosis letalis für Katzen —) in je 0,5 ml/kg physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und in Äthernarkose mittels einer feinen Intrakutannadel unter aseptischen Bedingungen durch 40—50 Einstichstellen in den Gastrocnemius-, tibialis- und quadriceps-Muskel sowie in die Beuger und Adduktoren des Oberschenkels möglichst gleichmäßig verteilt. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen (3—21 Tagen) nach der Injektion des Toxines für den Durchströmungsversuch herangezogen. Die isolierte Durchströmung der hinteren Extremität erfolgte in derselben Anordnung wie in ⁸, wobei als Durchströmungsflüssigkeit wieder eine Blut-Tyrode Verdünnung 1 : 5 (genaue Zusammensetzung siehe ⁸) verwendet wurde. Acetylcholinbromid wurde in stets konstantem Lösungsvolumen (1 ml) in den Aortenschlauch injiziert; da sich die in die Aorta injizierten Gesamtdosen im Verhältnis der jeweiligen Durchflußgrößen auf beide Extremitäten aufteilen, wurden die tatsächlichen ACh-Dosen für jede Extremität aus der Gesamtdosis und dem Durchflußverhältnis errechnet. Das aus beiden Venae femorales austretende Blut wurde getrennt in Sammelperioden zu je 2 min aufzufangen, zentrifugiert und der Kaliumgehalt in derselben Weise wie in ⁸ flammenphotometrisch bestimmt.

Versuchsergebnisse

1. Verlauf der Tetanuserkrankung an den Versuchstieren

24—48 Std nach der Toxinapplikation trat an der injizierten Extremität eine andauernde Starre der gesamten Muskulatur auf, die innerhalb der ersten Woche noch eine passive Beweglichkeit zuließ und durch Narkose weitgehend aufgehoben werden konnte. Von der zweiten Woche an ging auch die passive Beweglichkeit sowie die erschlaffende Wirkung der Narkose in zunehmendem Maße verloren, wobei eine extreme Streckstellung in Sprung-, Knie- und Hüftgelenk bestand. Dieser Zustand hielt bis zum Ende der Versuche unverändert an (längste Beobachtungsdauer: 21 Tage). Die unbehandelte Extremität zeigte innerhalb der ersten 5 bis 7 Tage keine grob sichtbaren Veränderungen. Als erstes Anzeichen eines pathologischen Verhaltens konnten an der unbehandelten Extremität Streckkrämpfe, meist vergesellschaftet mit einem Opisthotonus beobachtet werden, die reflektorisch nach passiver und aktiver Bewegung der erkrankten Extremität auftraten. Diese Krämpfe nahmen im weiteren Verlaufe an Dauer und Häufigkeit zu, wobei schließlich in fast allen Fällen gegen Ende der zweiten Woche auch an der unbehandelten Extremität eine Dauerstarre in Erscheinung trat, die jedoch innerhalb der Beobachtungszeit noch eine passive Beweglichkeit zuließ und durch Narkose weitgehend aufgehoben werden konnte.

* An dieser Stelle möchten wir Herrn Dr. F. KAIL und Fräulein NEUGEBAUER unseren aufrichtigen Dank für die Überlassung des Toxins sowie für wertvolle Ratschläge aussprechen.

2. Kaliumfreisetzung durch intraarterielle Einzelinjektionen von Acetylcholin

Von den insgesamt 11 Durchströmungsversuchen wurden zwei 3 Tage, drei 6—8 Tage, drei 14 Tage und drei 21 Tage nach der Einbringung des Tetanustoxines durchgeführt. In allen Versuchen wurden die Differenzen zwischen der Kaliumkonzentration der ausströmenden und der der einströmenden Flüssigkeit (im folgenden VA Differenz bezeichnet) während

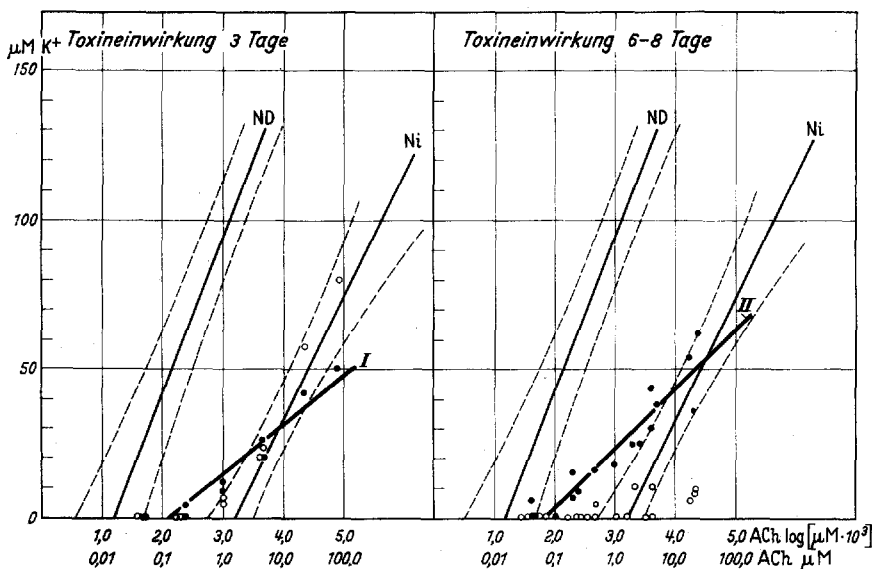


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1. Kaliumfreisetzung durch ACh an der normalen (\circ) und an der vom lokalen Tetanus ergriffenen (\bullet) Muskulatur. Dauer der Toxineinwirkung: 3 Tage. (I): Dosis-Wirkungskurve für die Tetanuskulatur, Ni: Dosis-Wirkungskurve der Kaliumfreisetzung durch ACh des normalinnervierten Muskels⁹ und ND: entsprechende Kurve des chronisch denervierten Muskels⁹, die gestrichelten Kurven stellen die Confidenzintervalle der Geraden dar. Ordinate: μM Kaliumionen. Abszisse: Logarithmen der ACh-Dosen (Nullpunkt des Abszissenmaßstabes bei $\log \text{ACh } 10^{-9} \text{ Mol}$)

Abb. 2. Kurven und Meßpunkte haben dieselbe Bedeutung wie in Abb. 1, Dauer der Toxineinwirkung: 6—8 Tage

der gesamten Versuchsdauer laufend nach der in der Methodik angegebenen Weise bestimmt. Die zu Beginn der Versuche vor Verabreichung des ACh beobachteten KaliumVA Differenzen betrugen im Durchschnitt an der normalen Extremität: 0,36 mMol/l und an der Tetanus-Extremität: 0,43 mMol/l und waren voneinander statistisch nicht signifikant verschieden.

Zur Berechnung der nach einzelnen intraarteriellen ACh Injektionen zusätzlich aus der Muskulatur in Freiheit gesetzten Kaliummengen wurden zunächst die Differenzen zwischen den Kaliumausflußkonzentrationen in den Sammelperioden unmittelbar nach der ACh Injektion

Tabelle 1

Vers. Nr.	Zeit nach Injektion des Tetanustoxins in Tagen	normale Extremität			Toxinbehandelte Extremität		
		Log ACh Dosis (μ M)	Kalium in μ M	Fluß cc/min	Log ACh Dosis (μ M)	Kalium in μ M	Fluß cc/min
TK 2	3	0,653—2	0	21,0	0,643—2	0	19,0
	3	0,322—1	0	23,0	0,371—1	0	27,0
	3	0,049	7	24,0	0,033	12	24,0
	3	0,651	24	22,5	0,643	26	23,0
	3	1,342	58	19,0	1,348	42	20,0
	3	1,961	80	22,0	1,932	50	22,0
TK 13	3	0,602—2	0	15,0	0,609—2	0	16,0
	3	0,301—1	0	14,5	0,380—1	4	16,0
	3	0,021	5	13,5	0,061	9	15,5
	3	0,613	20	11,5	0,679	20	14,5
TK 1	6	0,653—2	0	22,5	0,633—2	6	19,5
	6	0,380—1	0	22,0	0,301—1	15,5	23,0
	6	0,029	0	21,0	0,057	18,0	23,5
	6	0,672	0	22,0	0,617	30	21,0
	6	1,365	10	21,5	1,322	36	21,0
TK 3	8	0,633—2	0	12,5	0,653—2	0	12,5
	8	0,362—1	0	15,0	0,322—1	7,5	14,5
	8	0,664—1	0	14,5	0,623—1	16,0	14,0
	8	0,375	11,5	13,0	0,316	25	12,0
	8	0,677	11,0	13,5	0,613	44,5	12,0
	8	1,348	7,5	9,5	1,342	54	8,0
TK 5	8	0,471—2	0	9,0	0,602—2	0	13,0
	8	0,845—2	0	7,5	0,000—1	0	12,0
	8	0,230—1	0	7,0	0,431—1	9	11,0
	8	0,544—1	0	7,5	0,724—1	4	11,5
	8	0,225	0	7,0	0,436	25,5	11,5
	8	0,538	0	7,5	0,733	38,0	12,0
	8	1,248	6	7,0	1,423	62,0	11,5
TK 4	14	0,602—2	0	13,5	0,698—2	20	19,0
	14	0,301—1	0	16,0	0,380—1	59	20,0
	14	0,602—1	0	15,5	0,690—1	67	18,5
	14	0,079	13	15,5	0,164	58	18,5
	14	0,592	24,5	14,0	0,695	106	17,0
	14	1,305	61	14,0	1,384	157	17,0
TK 7	14	0,602—2	0	18,0	0,602—2	11	18,0
	14	0,903—2	0	15,0	0,903—2	10	15,0
	14	0,342—1	0	14,0	0,342—1	14	14,0
	14	0,336	17	14,0	0,314	44	14,0
	14	0,646	19,5	13,0	0,646	55	12,5
	14	1,342	27	13,0	1,342	85	12,5
TK 11	14	0,579—2	0	12,0	0,698—2	0	14,0
	14	0,903—1	7	11,0	0,987—1	22	15,0
	14	0,518	10	9,0	0,740	47	14,0
	14	0,531	10,0	9,0	—	—	—

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Vers. Nr.	Zeit nach Injektion des Tetanustoxins in Tagen	normale Extremität			Toxinbehandelte Extremität		
		Log ACh Dosis (μ M)	Kalium in μ M	Fluß cc/min	Log ACh Dosis (μ M)	Kalium in μ M	Fluß cc/min
TK 8	20	0,623—2	0	13,0	0,672—2	12	17,0
	20	0,778—2	0	10,0	0,041—1	16	17,5
	20	0,176—1	0	9,5	0,462—1	31	20,0
	20	0,303	14	10,0	0,384	56	17,0
	20	0,531	13	10,5	0,740	88	16,0
	20	—	—	—	1,468	129	16,0
TK 9	21	0,623—2	0	18,5	0,663—2	0	20,0
	21	0,929—2	0	16,0	0,954—2	7	19,0
	21	0,301—1	0	14,5	0,380—1	6	18,0
	21	0,892—1	0	13,0	0,000	22	17,5
	21	0,274	11	13,5	0,407	26	19,5
	21	0,602	16	12,0	0,685	37	12,5
TK 10	21	1,568	48	11,5	1,652	80	12,0
	20	0,663—2	0	19,0	0,623—2	4	17,5
	20	0,361—1	0	17,5	0,326—1	17	16,5
	20	0,954—2	0	16,5	0,939—2	2,5	15,5
	20	0,376	15	17,0	0,316	37	15,0
	20	0,675—1	0	17,0	0,616—1	16,5	14,0
	20	1,371	30,5	15,0	1,318	85	14,0
	20	1,061	19,0	14,0	1,027	65	13,5

und den entsprechenden Konzentrationswerten in den Kontrollperioden vor bzw. 10—20 min nach der Injektion bestimmt. Diese Differenzen (= nach ACh auftretende Anstiege der VA Differenzen) wurden mit den Durchflußvolumina der dazugehörigen Sammelperioden multipliziert und die so erhaltenen Produkte aller Sammelperioden mit erhöhter Kaliumausflußkonzentration zusammengezählt. Die auf diese Weise in den einzelnen Versuchen nach verschiedenen ACh-Dosen erhaltenen Werte der zusätzlichen Kaliumfreisetzung sind in Tab. 1 Spalte 4 und 7 zusammen mit der Dauer des Tetanus (Spalte 2) und den jeweiligen durchschnittlichen Durchflußmengen (Spalte 5 und 8) wiedergegeben.

Für eine übersichtliche Darstellung des Einflusses der lokalen Tetanus-erkrankung auf die durch ACh hervorgerufene Kaliumfreisetzung sowie für den Vergleich mit der chronisch denervierten Extremität wurden die Ergebnisse der Tab. 1 genau wie in früheren Arbeiten^{7,8} in Form von log Dosis Wirkungskurven graphisch dargestellt und den entsprechenden Kurven des normalen (NI)⁸ bzw. denervierten Muskels (ND)⁸ gegenübergestellt. Um dabei gleichzeitig auch einen Einfluß der Dauer der Tetanus-erkrankung in Rechnung zu stellen, wurden die Versuche mit gleicher Dauer der Toxineinwirkung zusammengefaßt und getrennt dargestellt (Abb. 1—4). Aus den Ergebnissen der Tab. 1 sowie aus den graphischen

Darstellungen der Abb. 1—4 lassen sich folgende Feststellungen treffen:

1. 3 Tage nach der Toxineinjektion ist noch kein deutlicher Unterschied in den Werten der Kaliumfreisetzung zwischen tetanischem und normalem Bein feststellbar (Abb. 1). Mit Ausnahme dreier Werte des mit Tetanustoxin behandelten Beines liegen sämtliche Meßpunkte der Tetanus- und der normalen Extremität innerhalb des in einer früheren

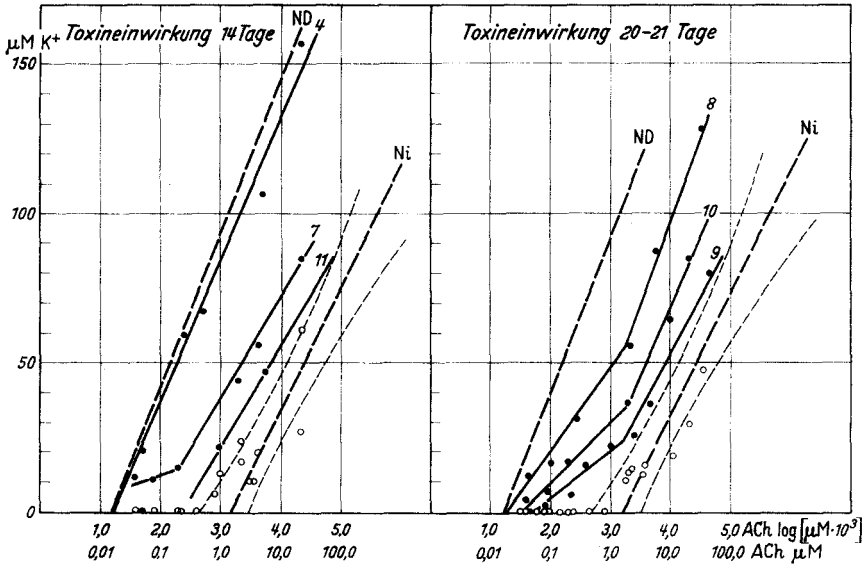


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Kaliumfreisetzung durch ACh an der normalen (○) und an der vom lokalen Tetanus ergriffenen (●) Extremität. Dauer der Toxineinwirkung: 14 Tage. Ni: Dosis-Wirkungskurve der Kaliumfreisetzung aus⁸ für den normalen innervierten Muskel, ND: entsprechende Kurve aus⁸ für den chronisch denervierten Muskel; ausgezogene Linien: Dosis-Wirkungskurven der Tetanusmuskeln innerhalb der einzelnen Versuche (TK 4, 7, u. 11), gestrichelte Kurven: Begrenzung des Confidenzintervalles für den normal innervierten Muskel. Ordinate: μM Kaliumionen; Abszisse: Logarithmen der ACh-Dosen (Nullpunkt des Abszissenmaßstabes bei $\log \text{ACh } 10^{-8} \text{ Mol}$)

Abb. 4. Kurven und Meßpunkte haben dieselbe Bedeutung wie in Abb. 3; Dauer der Toxineinwirkung: 21 Tage

Arbeit⁸ ermittelten Confidenzbereiches der Kaliumausschüttung des normal innervierten Muskels. Die Berechnung der Regressionsgeraden der Kaliumfreisetzung durch ACh der Tetanus-Extremität ($y_K = -34,3 + 16,4 (\log \text{ACh} + 3)$) sowie des Confidenzintervalles des dazugehörigen Regressionskoeffizienten ($11,22 < \beta < 21,53$) ergab jedoch, daß die Steigung der Dosis-Wirkungskurve der Kaliumfreisetzung durch ACh an der Tetanus-Extremität nach 3-tägiger Toxineinwirkung signifikant flacher als der entsprechende Wert des normalen Muskels ist (Vgl.: (NI) und I in Abb. 1).

2. 6—8Tage nach der Toxineinwirkung ist bereits eine deutliche Empfindlichkeitssteigerung der Tetanusextremität gegenüber der kaliumfreisetzenden Wirkung des ACh besonders im niederen ACh-Dosenbereich ausgeprägt (Abb. 2). Die Berechnung der Dosis-Wirkungskurve (II, Abb. 2) ($y_K = -33,1 + 18,7 (\log \text{ACh} + 3)$) sowie der Confidenzintervalle der Steigung ($14,15 < \beta < 23,23$) ergab auch hier ähnlich wie bei den 3 Tageversuchen einen signifikant flacheren Verlauf der Regressionsgeraden gegenüber der normal innervierten Muskulatur (NI d. Abb. 2).

3. Bei den Versuchen mit 14- bzw. 20- und 21tägiger Toxineinwirkung konnte wegen einer starken Streuung der Versuche untereinander keine einheitliche mathematische Darstellung in Form einer allen Versuchen gemeinsamen Dosis-Wirkungskurve durchgeführt werden. Aus diesem Grunde wurden in Abb. 3 und 4 die tatsächlich experimentell gefundenen Dosis Wirkungskurven der Einzelversuche eingezeichnet. Sämtliche Kurven lassen eine deutliche Verstärkung der Kaliumfreisetzung der Tetanusextremität sowohl gegenüber der unbehandelten Kontrollextremität wie auch gegenüber normal innervierten Extremitäten früherer Versuche⁸ erkennen; die einzelnen Meßpunkte der Tetanusextremität liegen durchwegs außerhalb des Confidenzbereiches der normal innervierten Muskulatur. Am stärksten ist diese Empfindlichkeitssteigerung im Versuch TK 4 ausgeprägt, dessen Dosis-Wirkungskurve praktisch den gleichen Verlauf wie die der chronisch denervierten Muskulatur zeigt (vgl. Kurve 4 mit ND in Abb. 3). Auch bei diesen Versuchen tritt im Bereiche niederer ACh-Dosen noch teilweise eine deutlich erkennbare Abflachung der Dosis-Wirkungskurven in Erscheinung (Abb. 4 Kurve 8, 9 u. 10).

4. Die Werte der Kaliumfreisetzung an der unbehandelten Extremität liegen in allen 4 Versuchsgruppen zum größten Teil im Confidenzbereich des normal innervierten Muskels und ließen daher kein vom normalen abweichendes Verhalten erkennen (in Abb. 1—4).

Besprechung der Versuchsergebnisse

Die Wirkung der lokalen Tetanuserkrankung auf die Kaliumfreisetzung durch ACh läßt nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deutlich zwei Komponenten erkennen: 1. Eine allgemeine und für alle Dosenbereiche von ACh in gleicher Weise erfolgende Verstärkung der Kaliumfreisetzung, kenntlich an einer Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungskurven in Richtung der Kurve der denervierten Muskulatur. Dieser Effekt ist besonders nach 14- und 21tägiger Toxinwirkung ausgeprägt (Abb. 3 und 4). 2. Eine elektive Verstärkung der Wirkung niederer ACh Dosen bei gleichzeitiger Unbeeinflussung oder Abschwächung der Wirkung hoher ACh-Dosen, kenntlich an einem geringeren Wert der Steigerung der Dosis-Wirkungsbeziehungen wie dies besonders bei den

Versuchen mit 3 tägiger sowie vor allem mit 7 tägiger Einwirkungsdauer des Toxins in Erscheinung trat. (Abb. 1 und 2). Die in Punkt 1 angeführte Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungsgeraden in die Bereiche kleinerer ACh-Dosen kennzeichnet das Verhalten des chronisch denervierten Muskels⁸. Als Erklärung wurde angeführt, daß nach Wegfall elektiv gegenüber ACh wirkender neuraler Abschlußbarrieren der Endplattenkammer durch die chronische Denervierung ein größerer Bruchteil des verabreichten ACh zur Einwirkung auf die muskuläre Endplattenmembran kommt⁸. Eine ähnliche Wirkung muß nunmehr auch dem Tetanustoxin zugeschrieben werden, wobei der Prozeß der Zerstörung offenbar etwas langsamer vor sich geht (Maximum erst nach etwa 14 Tagen) und überdies unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen nicht alle Endplatten gleichzeitig und vollständig erfaßt, so daß die volle Wirkung wie bei der chronischen Denervation nur ausnahmsweise wie z. B. in Versuch TK 4 auftritt. Diese einer partiellen chronischen Denervierung gleichzusetzende Wirkung des Tetanustoxins kann auch zur Erklärung der von HARVEY⁵ beobachteten Wirkung intraarterieller ACh-Injektionen auf die Muskulatur im lokalen Tetanus herangezogen werden, wonach neben einer Zuckung auch eine für den denervierten Muskel typische Nachkontraktur auftrat. Die unter Punkt 2 angeführte Abflachung der Dosis-Wirkungsgeraden der Kaliumfreisetzung durch ACh bei gleichzeitiger Herabsetzung der ACh-Grenzdosen wurde bereits in ähnlicher Weise an der curarisierten chronisch denervierten Muskulatur⁷ und bei Herabsetzung der extracellulären NaCl Konzentration sowohl an denerviertem wie innerviertem Muskel⁶ beobachtet. Eine solche Wirkung spricht nach bisherigen Erfahrungen und Überlegungen^{6, 7, 8} entweder für eine Herabsetzung der Depolarisierbarkeit der Endplattenmembran durch ACh oder für eine Reduktion der wirksamen Endplattenoberfläche; im Falle des lokalen Tetanus scheint daher diese Beobachtung auf eine schädigende Wirkung des Toxins an den muskulären Anteilen der Endplatte hinzuweisen, die aber eigenartiger Weise hauptsächlich in der 1. Woche der Toxineinwirkung in Erscheinung trat, später jedoch nur mehr angedeutet nachzuweisen war.

An der unbehandelten Extremität konnte in allen Versuchen keine Steigerung der Kaliumfreisetzung durch ACh beobachtet werden, obwohl vor allem in den länger dauernden Versuchen in den meisten Fällen reflektorisch auftretende Krampfanfälle sowie andauernde Starre aufgetreten sind.

Die an der Toxin behandelten Extremität beobachteten Veränderungen der Kaliumfreisetzung durch ACh bilden einen neuerlichen Beweis für eine periphere Wirkungskomponente des Tetanustoxines, dessen Angriffspunkt an den neuralen und muskulären Anteilen der motorischen Endplatte wahrscheinlich gemacht wurde.

Summary

The release of potassium ions from muscle in the state of local tetanus on intraarterial injection of acetylcholine (ACh) was investigated by isolated perfusion of hind limbs in cats. Local tetanus was produced by multilocular injection of tetanustoxin in one of the hind limbs. The reactions of the normal innervated muscles and those treated with tetanustoxin were compared in the same animal. The following results were obtained:

1. 3 days after the toxin application no significant changes in the potassium release following the ACh administration were to be seen.

2. 6 to 8 days after the toxin injection a significant reduction in the ACh threshold dose necessary for a measurable potassium release could be observed on the muscle in tetanus. At this time the regression coefficient of the dose response curve for the potassium release was significantly lower compared with the corresponding value of the normal muscle.

3. 14 to 21 days after the injection of the tetanus toxin a significant and considerable shift of the dose response curve of the potassium release towards that observed in chronically denervated muscle was seen on the muscle in tetanus.

4. The untreated muscle did not show any signs of changed sensitivity against acetylcholine, although symptoms of reflex spasms and maintained rigidity were already seen in some experiments.

Literatur

- ¹ ABEL, J. J., JR. E. A. EVANS, B. HAMPIL and F. C. LEE: Researches on Tetanus II, the toxin of the bac. Tetani is not transported to the Central Nervous system by any component of the peripheral nerve trunks. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **56**, 84—114, (1935). — ² ABEL, J. J., B. HAMPIL, and JR. A. F. JONAS: Researches on Tetanus III, Further experiments to prove that the tetanus toxine is not carried in peripheral nervus to the Central Nervous system. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **56**, 317—336, (1935). — ³ EISLER, M.: *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, Tetanus, IV, 17, Verlag: Fischer u. Urban und Schwarzenberg (1928). — ⁴ GÖPFERT, H., u. H. SCHAEFER: Über die Mechanik des Wundstarrkrampfes, *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **197**, 93—122, (1941). — ⁵ HARVEY, A. M.: The peripheral action of Tetanus toxin, *J. of Physiol.* **96**, 348—365, (1939). — ⁶ KRAUPP, O.: Elektrolytverschiebungen in der innervierten und denervierten Skelettmuskulatur durch Acetylcholin bei Durchströmung mit natriumchloridarmer Blut-Tyrode Lösung. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **197**, 93—122, (1941). — ⁷ KRAUPP, O., W. KOBINGER, H. STORMANN u. G. WERNER: Über den Einfluß von Eserin und d-Tubocurarin auf die Freisetzung von Kaliumionen aus der Skelettmuskulatur durch Acetylcholin. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **226**, 403—416, (1955). — ⁸ KRAUPP, O., G. WERNER, W. KOBINGER u. H. STORMANN: Freisetzung von Kaliumionen aus innervierter und denervierter Skelettmuskulatur durch intraarterielle Injektionen von Acetylcholin, *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **226**, 301—318, (1955). — ¹⁰ SCHAEFER, H.: Weitere Untersuchungen zum Mechanismus und zur Therapie des Wundstarrkrampfes, *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **203**, 59—84, (1944).

Dr. Dr. O. KRAUPP, Pharmakologisches Institut der Universität,
Wien IX/Österreich, Währingerstr. 13a