

Zeitschrift: Acta Tropica
Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)
Band: 10 (1953)
Heft: 3

Artikel: Über den Einfluss des Toxins der Spinne *Latrodectus tredecimguttatus* auf das Nervensystem
Autor: Mareti, Z. / Jelaši, F.
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-310463>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Über den Einfluß des Toxins der Spinne *Latrodectus tredecimguttatus* auf das Nervensystem.

Von Z. MARETIĆ und F. JELAŠIĆ.

(Eingegangen am 9. Dezember 1952.)

In einigen Gebieten Istriens und Dalmatiens wie auch anderer Mittelmeerländer treten in manchen Jahren oft Vergiftungen durch Bisse von *Latrodectus tredecimguttatus* auf. In den letzten Jahren konnten wir eine beträchtliche Zahl der Fälle von Latrodektismus beobachten. Schwere diffuse Schmerzen im ganzen Körper mit Parästhesien, profusem Schwitzen und anderen Symptomen gaben sowohl uns wie auch andern Beobachtern der Latrodektismuserscheinungen Anlaß, auf neurotrope Wirkungen des Toxins zu schließen. Das Ziel dieser Arbeit ist, den allgemeinen und nicht scharf definierten Begriff des Neurotropismus von Latrodektus-toxin in seinen Einzelheiten zu untersuchen und festzustellen, welche Teile des Nervensystems während der Vergiftung angegriffen werden und in welchem Maße dies geschieht. In dieser Arbeit werden jene Ergebnisse unserer Untersuchungen klinischer und experimenteller Art veröffentlicht, die sich die Erforschung des lokalen Einflusses des Toxins, der Rolle der peripheren Nerven bei der Ausbreitung des Toxins, der Veränderungen des Liquordrucks und der Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke, der Beziehung zum vegetativen Nervensystem und endlich der allgemeinen neurologischen Symptomatologie zum Ziel setzten.

1. Lokaler Einfluß.

Bei Beobachtung der lokalen Manifestationen nach dem Biß konnten wir folgendes feststellen: Zuerst entwickelt sich eine ganz leichte Rötung der Haut, die sich in einigen Minuten ausbreitet und intensiver wird. Die Rötung hat in den ersten Minuten einen Durchmesser von ca. 0,5 cm, und die Haut erscheint in ihrem Gebiet als Gänsehaut. Während der folgenden 25—30 Minuten werden Rötung und Gänsehaut stärker, und zwar mit auffallender Temperaturerhöhung der Haut in diesem Gebiet. In der Mitte dieser ganzen Effloreszenz entwickelt sich allmählich eine weiße Erhöhung in der Form einer urtikariellen Plaque. Zugleich entsteht in der Mehrzahl der Fälle in diesem scharf umgrenzten Gebiet ein mehr oder weniger deutliches Schwitzen in Form von kleinen Tröpfchen, die auch zusammenfließen können. Die Plaque

allein bleibt nach unseren Erfahrungen, zum Unterschied von der hyperämischen Umgebung, trocken. Die Erhöhungen der Gänsehaut, durch die Lupe betrachtet, entsprechen Haarkanälen. Nach einigen Stunden bemerkt man gewöhnlich an der Stelle des Bisses nur noch ein bleicheres Gebiet von ca. 2 cm Durchmesser, mit scharf begrenztem rotbläulichem Rand. Schwitzen und Gänsehaut sind verschwunden. Während der folgenden Tage, manchmal auch nur Stunden, verlieren sich allmählich alle diese Erscheinungen. Die Sensibilität erscheint im Bereiche des oben beschriebenen Erythems in der Mehrzahl der Fälle ausgesprochen verändert. Bei manchen Fällen entwickelt sich gleich in den ersten Stunden eine lokale Hyperpathie, während bei andern Fällen anaesthesia dolorosa oder eine auch gegen tiefen Einstich vollkommene Anästhesie eintreten kann, die bis zu einigen Tagen anzudauern vermag. Spuren veränderter Sensibilität können auch nach einigen Wochen bestehenbleiben. In einzelnen Fällen wurden ausgesprochene faszikuläre Muskelzuckungen in unmittelbarer Nähe der Bißstelle beobachtet.

Die erste Rötung mit Bildung einer Plaque spricht dafür, daß das Toxin seiner lokalen Wirkung nach in erster Linie einen ausgesprochenen Einfluß auf die Gefäße und deren Permeabilität besitzt. Die umschriebene Gänsehaut kann als Zeichen einer Reizung der *erectores pilorum* betrachtet werden. Im Zentrum der Effloreszenz, d. h. in der Plaque, welche der Stelle der subepidermalen Toxineinspritzung entspricht und wo infolgedessen die Konzentration des Toxins am größten ist, kommt es infolge der Lähmung der sekretorischen Nerven auch zur Lähmung der Schweißdrüsen. In der Umgebung der Plaque, wo die Konzentration des Giftes schwächer ist, ruft das Toxin keine Lähmung, sondern eine Reizung der sekretorischen Nerven hervor, was sich durch verstärktes Schwitzen manifestiert. In den folgenden Stunden, wenn sich die Lähmung der Nerven durch lokale Diffusion des Toxins auf das ganze typische Erythem verbreitet hat und die Plaque in denselben allmählich verschwunden ist, zeigt sich nicht mehr lokales Schwitzen, sondern es treten nur intensive Veränderungen der Sensibilität auf.

Obwohl den oben angeführten Deutungen Logik keineswegs abgesprochen werden kann, muß doch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß die lokalen Manifestationen nicht nur durch lokale Toxinwirkung hervorgerufen werden, sondern daß das Toxin nach seiner Resorption in das zentrale Nervensystem gelangt und auf reflektorischem Wege im entsprechenden Dermatom eine Verstärkung der Sekretion, eine Veränderung der Sensibilität und muskuläre Erscheinungen (faszikuläre Zuckungen) hervorruft. Wir versuchten auch, diese Möglichkeit experimentell

zu untersuchen. Eine gebissene Person wurde, als die lokalen Symptome mit starkem lokalem Schwitzen schon gut entwickelt waren, mit Hexobarbiton narkotisiert. Das Schwitzen dauerte weiter, wurde jedoch ausgesprochen schwächer, und nach Aufhören der Narkose verstärkte es sich wieder. Diese Abschwächung des Schwitzens konnte als Ausdruck der Hexobarbitonwirkung entweder auf vegetative Zentren in der medulla spinalis oder auf terminale sekretorische Nerven aufgefaßt werden. Um festzustellen, welche von diesen beiden Möglichkeiten in Betracht kommt, stellten wir das Experiment an, das WRIGHT et al. als Beweis der zentralen Wirkung des Tetanustoxins bei lokalem Tetanus anwendeten: Bei einer Person mit lokalem Schweißausbruch an der Bißstelle wurde der Zutritt der narkotisierenden Substanz zu den terminalen Nerven im Bereiche des typischen Erythems durch die Kompression des Oberarmes in der Höhe von 200 mm Hg vor der Narkose unmöglich gemacht. Die Möglichkeit der zentralen Wirkung des Narkotikums blieb natürlich unvermindert. Während der Narkose blieb das lokale Schwitzen vollkommen aus und erschien wieder während des Erwachens im vorherigen Maße. Die beiden Experimente sprechen dafür, daß bei lokalen Symptomen im Laufe des Latrodektismus neben der lokalen Wirkung des Toxins auch die Rolle der zentralen Wirkung in Betracht gezogen werden muß.

Gleichzeitig mit den genannten Veränderungen tritt auch eine veränderte kutane Histaminreaktion auf, die wir im Bereich der lokalen Hautveränderungen betrachten konnten. Nach intrakutaner Histaminapplikation im beschriebenen anästhetischen Areal, unter Kontrollapplikation an der gesunden Haut, konnten wir sehen, daß sich um die Injektionsquaddel im anästhetischen Gebiet ein ganz geringer hyperämischer Ring entwickelte, während die Kontrollquaddel von einer typisch breiten und intensiv hyperämischen Zone umgeben war. Diese veränderte lokale Histaminreaktion wurde in 13 von 18 beobachteten Fällen festgestellt. Bei Bissen anderer Spinnenarten und Wespen konnte die veränderte kutane Reaktion nicht festgestellt werden. Es muß betont werden, daß die kutane Reaktion erst 24—76 Stunden nach dem Biß geprüft wurde, als das typische Erythem nicht zu sehen und nur Hypästhesie als einziges lokales Symptom vorhanden war. Die kutane Histaminreaktion wurde auch nach dem Biß der *Tarentula Apuliae* und zwei anderer, nicht determinierter Spinnenarten untersucht. Bei einem von der *Tarentula Apuliae* gebissenen Kranken und bei einem anderen, von einem der nicht determinierten Spinnenarten gebissenen, trat im ersten Falle Anästhesie auf, im anderen starke anæsthesia dolorosa, aber die Histaminreaktion wich nicht von der Norm ab. Nach unseren Beobachtungen zeigt die Histaminreaktion

auch bei Wespenstichen keine nennenswerten Veränderungen. Obwohl es zurzeit noch nicht möglich ist, eine veränderte kutane Histaminreaktion als pathognomonisch für Latrodektismus aufzufassen, meinen wir doch, daß die Reaktion in unklaren Fällen als differential-diagnostisches Hilfsmittel angewendet werden kann¹.

2. Die Rolle der peripheren Nerven bei der Ausbreitung des Toxins.

Um festzustellen, ob die peripheren Nerven irgendeine Rolle in der Toxinübertragung spielen, wie das z. B. bei Tetanus der Fall ist, wurde versuchsweise bei einer Gruppe von 8 Katzen die Denervation des Unterschenkels mittels Resektion des n. femoralis und n. ischiadicus ausgeführt. Danach wurden die Tiere gleichzeitig von einigen Spinnen im Bereiche des talocruralen Gelenkes gebissen. Beim Vergleich mit Kontrolltieren wurden keine bedeutenden Unterschiede, weder in der Latenzzeit der Symptome, noch in der Intensität des klinischen Bildes, festgestellt. Dies steht im Einklang mit der Auffassung, daß für die Ausbreitung des Toxins keine Nervenbahnen notwendig sind. Die Kranken, die wir unmittelbar nach einem Biß in den Arm beobachten konnten, klagten fast regelmäßig über Schmerzen, die am Orte des Bisses begannen und dann schnell nach der Axilla irradiierten. Berichte über die typischen ersten Schmerzen in der axillaren oder inguinalen Region — wenn das Bein gebissen war — konnten wir anamnestisch auch von solchen Kranken erhalten, die in späteren Stadien mit schon gut entwickelten allgemeinen Symptomen zu uns kamen. Diese Beobachtung wie auch in einzelnen Fällen ausgesprochene lymphangitis ascendens und Vergrößerung regionaler Lymphdrüsen sprechen dafür, daß das lymphatische System die Hauptrolle in der Ausbreitung des Toxins spielt, und daß es sich bei axillaren oder inguinalen Schmerzen um eine Affektion der Lymphdrüsen und nicht um eine solche der entsprechenden Nervenplexen handelt, was fälschlich beurteilt werden könnte in bezug auf spätere starke Schmerzen im ganzen Körper.

In bezug auf die durch direkten Einfluß des Toxins auf die terminalen Nerven hervorgerufenen Hautveränderungen wollten wir auf experimentellem Wege feststellen, welche Veränderungen durch direkte Applikation des Toxins in den Nerv entstehen. Als

¹ Als unklare Fälle bezeichnen wir diejenigen, bei denen der Kranke nicht weiß, ob er überhaupt oder wodurch er gebissen wurde. Das kommt in der Praxis oft genug vor und kann von ziemlich großer Wichtigkeit sein, weil das klinische Bild einen fehlerhaften Eindruck, z. B. des akuten Abdomens, geben und zur Laparotomie führen kann, wie dies schon in der Literatur beschrieben wurde.

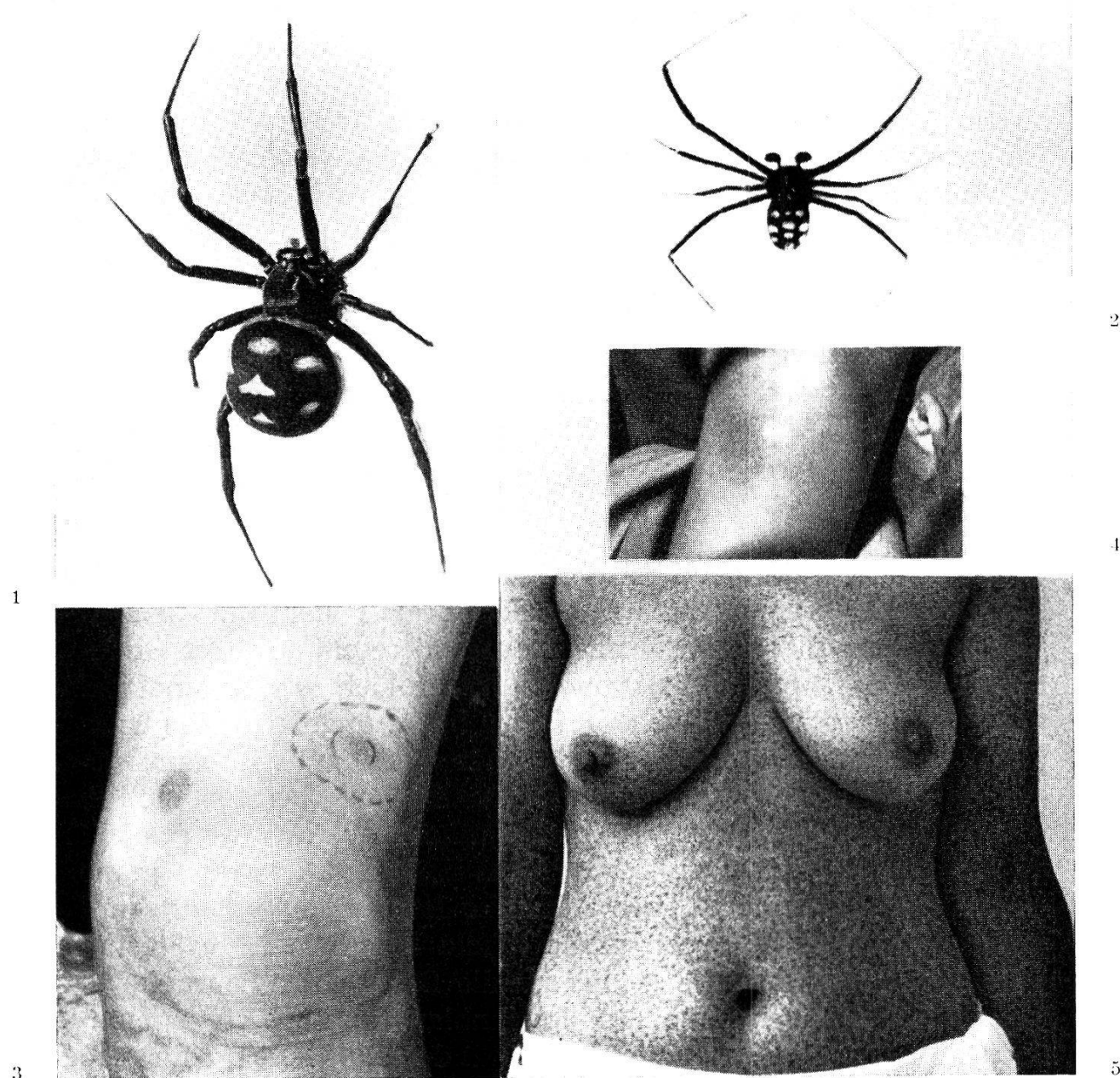


Abb. 1. *Latrodectus tredecimguttatus*, Weibchen. Samtschwarz mit roten Flecken. Körperlänge bis 1,5 cm.

Abb. 2. *Latrodectus tredecimguttatus*, Männchen. Körperlänge bis 0,5 cm.

Abb. 3. Veränderte Histaminreaktion bei lokalem Latrodektismus. Links verminderte Histaminreaktion im Bereich des lokalen Latrodektismus, rechts normale Histaminreaktion mit typischer hyperämischer Zone (mit punktierter Linie abgegrenzt).

Abb. 4. Lokaler Latrodektismus. Typisches Erythem mit Gänsehaut und zentralgelegter Plaque.

Abb. 5. Generalisiertes *Latrodectus*-Exanthem bei einer Frau, das, nach unseren Beobachtungen, einige Tage nach dem Biß bei schwereren Fällen vorkommen kann.

Wir danken Herrn G. Szentiványi, Pula, für die Aufnahmen von Abb. 1, 2 und 5. Die andern Abbildungen sind eigene Aufnahmen.

Toxin diente uns eine Emulsion von giftigen Drüsen in physiologischer Kochsalzlösung. Jeder ccm dieser Emulsion enthielt zwei Paar Drüsen und erregte bei den Versuchstieren den typischen Latrodektismus wie bei direktem Spinnenbiß. 1 ccm dieser Emulsion, injiziert in den n. ischiadicus der Katze, verursachte nach 36 Stunden nur ganz geringe Veränderungen, nach 4 Tagen wurden Quellung und Zerfall der Myelinscheiden mit Auftreten von Myelinballen festgestellt (histologische Analyse Prof. Dr. M. KNEŽEVIĆ). In Anbetracht der allgemeinen Neurotoxizität des Latrodektusgiftes weist dieser Befund nach direkter Applikation größerer Mengen des Toxins nichts Überraschendes auf.

3. Der Einfluß des Toxins auf die Blut-Gehirn-Schranke und auf den Liquordruck.

Auf Grund der Goldmannschen Vitalfärbung des Zentralnervensystems mit Trypanblau wurde der Begriff der Blut-Gehirn-Schranke erkannt. Wenn einem Versuchstiere ein gewisses Quantum von Trypanblau injiziert wird, färben sich alle Organe und die Haut intensiv blau, nur das Gehirn bleibt ungefärbt. Die Dura färbt sich dabei intensiv, die weichen Hirnhäute in ganz geringem Maße. Der Ort der Blut-Gehirn-Schranke befindet sich in intrazerebralen Gefäßen, deren Endothel den Farbstoff nicht durchläßt, während der Farbstoff das Endothel anderer Organe ganz leicht durchdringt. Die Schranke ist sehr stabil und «mit anderen Mitteln als durch grobe lokale Eingriffe ist es bisher nur ganz ausnahmsweise gelungen, die Blut-Gehirn-Schranke in überzeugender Weise für das Trypanblau durchgängig zu machen» (SPATZ). Widerstand und Stabilität der Blut-Gehirn-Schranke werden am besten durch die negativen Resultate der Färbung illustriert, die Schranke in zahlreichen Versuchen durch Salvarsan- und Urotropininjektionen, durch Erwärmung des Gehirns, durch Peptonschock, CO-Vergiftung und Diathermie zu beeinflussen. Durch autoptische und histologische Untersuchungen der Gehirne von 35 an Latrodektismus eingegangenen Versuchstieren wurden in 14 Fällen Gehirnödem — nebst Hyperämie, parenchymatöser Degeneration, Nekrobiose und Nekrose der Leber, bzw. auch Nephritis und Nephrose der Nieren, Hyperämie und Oedem der Lunge sowie Hyperämie anderer Organe — festgestellt (MARETIĆ). Diese Befunde gaben uns Anlaß zur Annahme, daß vielleicht das Toxin des Latrodektus einer der seltenen Stoffe ist, welche die Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke beeinflussen können. Der Versuch wurde an 8 Ratten beiderlei Geschlechtes von 120—180 g, und an 2 Katzen von 720 und 790 g Körper-

gewicht mit einer entsprechenden Zahl von Kontrolltieren in der Weise ausgeführt, daß den Tieren, die vom Latrodektus gebissen waren, 30—150 Minuten nach dem Bisse Trypanblau injiziert wurde, den Ratten 3 ccm, den Katzen je 15 ccm subkutan. Die Gehirne derjenigen Tiere, die stärker vergiftet waren, und zwar entweder weil der Biß stärker war² oder weil sie von zwei Spinnen gleichzeitig gebissen wurden, waren intensiver gefärbt als die Gehirne der Tiere mit schwächeren Symptomen. Zur Illustration führen wir die Befunde unserer Katzen an: Ein Gehirn war ganz ungefärbt, eines mittelmäßig blau und eines intensiv blau. Das erste Gehirn gehörte dem Kontrolltiere, das zweite dem von einer und das dritte dem von zwei Spinnen gebissenen Tier. Die Stärke der Färbung des Gehirnparenchyms bezeichneten wir mit leicht, mittelmäßig, ziemlich stark, ausgesprochen stark (siehe Tabelle I).

Tabelle I.

Ratte:	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8
Gebissen von:	1 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Ober- flächl.	2 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Tief	1 Latro- dektus Ober- flächl.
Symptome:	Schwer	Leicht	Schwer	Schwer	Leicht	Schwer	Schwer	Leicht
Exitus nach:	4.20 h	24 h (getötet)	4 h	8.40 h	23 h	11 h	9 h	10 h (getötet)
Intensität der Gehirnfärbg.:	●	◐	◑	◑	◐	●	●	◐
◐ Leicht ◑ Mittelmäßig ◑ Ziemlich stark ● Ausgesprochen stark								

Histologische Befunde zeigten das Vorhandensein des Farbstoffes in den Virchow-Robinschen Räumen mit starker Hyperämie, Ödem und Blutstauung der Rinde und des Ependyms. Ausgehend von der Tatsache, daß die Blut-Liquor-Schranke weit durchlässiger ist als die Blut-Gehirn-Schranke, und daß Trypanblau, in den subarachnoidealen Raum injiziert, in direktem Kontakt mit der Gehirnsubstanz diese färben kann, könnte auf die Möglichkeit geschlossen werden, daß in unseren Versuchen das Trypanblau die Blut-Liquor-Schranke überschritt, durch den Liquor in unmittelbaren Kontakt mit dem Gehirn gelangte und auf diese

² Nach unseren Beobachtungen ist die Stärke des Bisses der Intensität der Vergiftung, bzw. dem Quantum des eingespritzten Giftes ungefähr proportional.

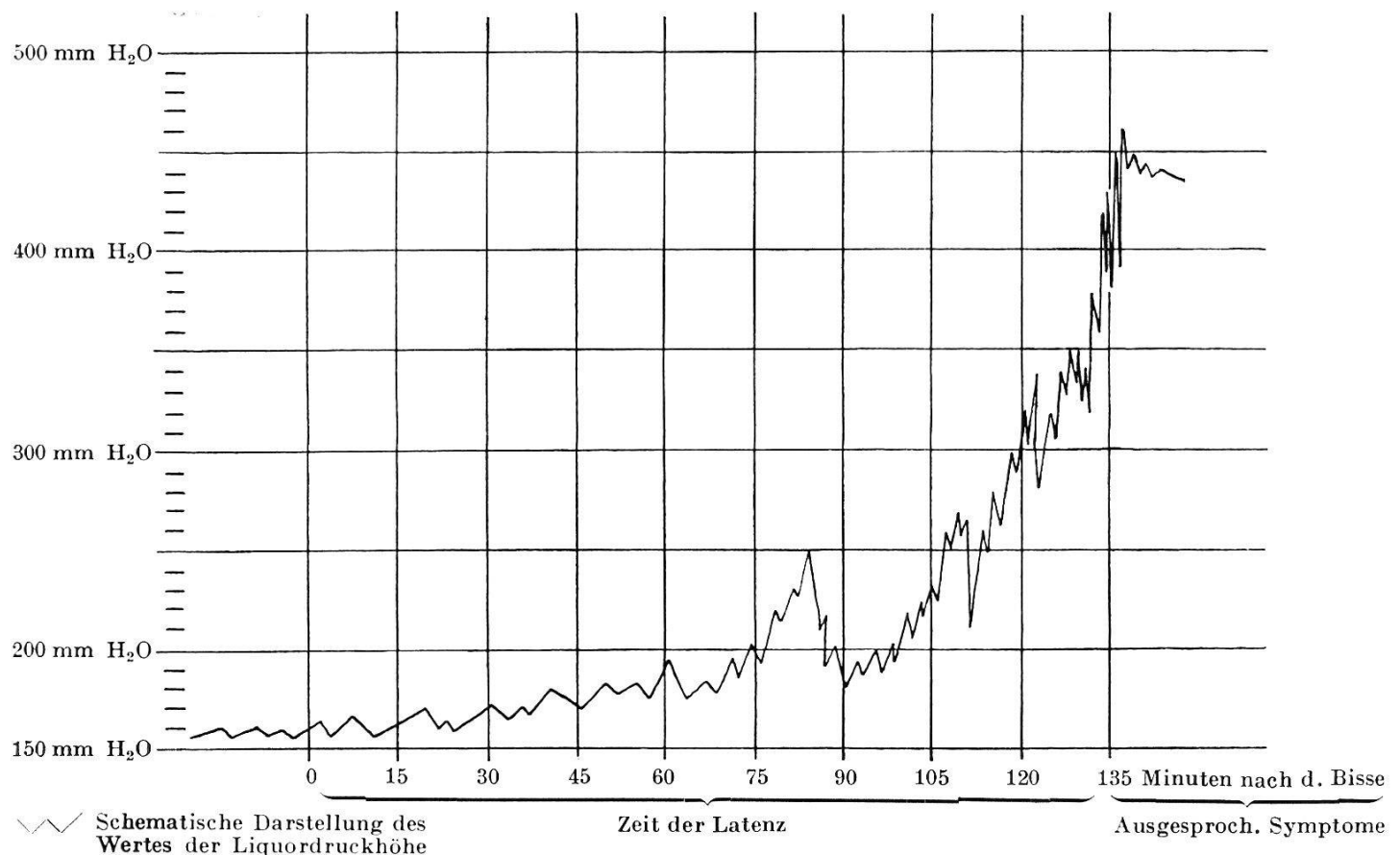
Weise ohne Überschreitung der Blut-Gehirn-Schranke das Gehirn färbte. Aber nach SPATZ begrenzt sich die Färbung der Gehirnschubstanz nach subarachnoidealer Applikation des Farbstoffes auf eine enge oberflächliche Zone. Unsere auf dem ganzen Querschnitt gefärbten Präparate schließen diese Möglichkeit aus. Wenn man die bereits hervorgehobene große Stabilität der Blut-Gehirn-Schranke vor Augen hat, dann muß man daraus schließen, daß das Toxin des Latrodektus ein sehr differenter Stoff in bezug auf das Zentralnervensystem ist. Die Erhöhung der Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke ist auch von praktischer Bedeutung, weil man damit, wenn auch nur teilweise, eine Reihe von neurologischen Symptomen, über die wir später sprechen werden, erklären kann.

Auf Grund der oben angeführten histologischen Veränderungen des Gehirns und der Erhöhung der Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke war der Versuch naheliegend, die Frage des intrakraniellen Druckes im Laufe des Latrodektismus zu untersuchen. Der Kopfschmerz, die Bradykardie und die Hyperämie der Optikuspapille bei einigen unserer Kranken, wie auch die Erfahrung älterer Autoren, daß die Lumbalpunktion die Beschwerden vermindere, all dies weist auf die Möglichkeit einer Erhöhung des Liquordruckes hin. Bei 8 Kranken von 9, die während des Sommers 1950 punktiert wurden, spritzte der Liquor als Strahl heraus. Bedauerlicherweise wurde der Druck nicht manometrisch gemessen. Später wurde der Druck bei einigen Kranken in sitzender Stellung ermittelt, und es wurden Werte von 400—500 mm H₂O festgestellt. Der Liquordruck wechselt allerdings individuell, und auf Grund einmaliger Messung während des Latrodektismus kann man keine Schlüsse ziehen, ob und wieviel der Druck in Beziehung zu seinen prämorbidem Werten erhöht war. Wir betrachteten es darum als notwendig, die Frage des Liquordruckes zu behandeln. In Anbetracht dessen, daß uns hochwirksame therapeutische Mittel zur Verfügung standen, mit denen wir bei unseren Kranken in weniger als 10 Minuten die Beschwerden praktisch beseitigen können (calcium gluconicum + antilatrodektisches Serum)³, ließen wir einen Kranken, bei dem die Lumbalpunktion aus anderen diagnostischen Gründen ausgeführt werden mußte, (mit seiner Zustimmung) von einem Latrodektus beißen. Auf diese Weise konnten wir den Liquordruck vor dem Biß, während der Latenz und

³ Bei Behandlung unserer Kranken wendeten wir antilatrodektische Sera an, gewonnen durch Immunisierung von Tieren, welche 1951 von *Maretić* in Pula und 1952 von *Stanić* in Zagreb hergestellt wurden. Hiemit danken wir den Herren Dr. *I. Radej* (SES., Pula) und Dr. *M. Stanić* (Zentr. Hyg. Anstalt, Zagreb) für ihre Hilfe bei der Herstellung des erstgenannten Serums.

während der ersten Symptome messen. Aus verständlichen Gründen konnten die Liquordruckwerte bei derselben Person während der in vollem Maße ausgebildeten Symptome nicht gemessen werden, weil schon bei den ersten allgemeinen Symptomen der weitere Verlauf der Erkrankung mit Calcium und Serum unterbrochen wurde. Das Resultat war folgendes: In liegender Stellung oszillierte der Druck zwischen 160—170 mm H₂O vor dem Biß. Um 17.45 Uhr ließ man den Kranken von einem Latrodektus in den Oberarm beißen. Sofort entwickelten sich typische lokale Symptome. Nach 41 Minuten stieg der Druck bis 180 mm. Die allgemeinen Symptome fehlten noch immer, jedoch erhöhte sich der Druck nach 74 Minuten auf über 200 mm und in den folgenden Minuten bis 250 mm. 128 Minuten nach dem Biß betrug die Liquordruckhöhe sogar 350 mm H₂O. Erst um 19.59 Uhr, d. h. 134 Minuten nach dem Biß, begannen die allgemeinen Symptome. Um 19.59 Uhr oszillierte der Druck um 420 mm, und während der folgenden Minuten, als sich die allgemeinen Symptome immer mehr entwickelten, stieg er bis zu 450 mm H₂O. Im weiteren Verlauf variierte der Druck zwischen 390—460 mm H₂O, als die Messungen wegen therapeutischer Unterbrechung des Latrodektismus eingestellt werden mußten. Der Puls, der während der Latenz

Tabelle II.



98/Min. betrug, fiel während der nachfolgenden symptomreichen Zeit, trotz einer Temperatur von 37,3° C, auf 78/Min. An diesem Falle konnten wir ganz unerwartet feststellen, daß die Erhöhung des Liquordruckes registriert wurde, als noch die Symptome des Latrodektismus weder subjektiv noch objektiv feststellbar waren.

Um eventuelle Zufälligkeiten auszuschließen, wurde bei einer anderen Versuchsperson abgeschwächtes Toxin⁴ angewandt, das nicht imstande war, allgemeine, sondern nur lokale Symptome hervorzurufen. Das Resultat war dasselbe wie im ersten Falle, obwohl die allgemeinen Symptome fehlten. Vor der Applikation des Toxins oszillierte der Liquordruck zwischen 180—190 mm H₂O. Eine Stunde später betrug er 300 mm, ohne daß die geringsten allgemeinen Symptome festgestellt werden konnten. Bald nachher begannen die lokalen Zeichen zu verschwinden, und parallel damit wurde auch der Druck niedriger, so daß er 2 Stunden nach dem Biß 250—260 mm H₂O betrug. Wir sind der Meinung, daß diese zwei Fälle nebst den vorher erwähnten genügen, um die Erhöhung des Liquordruckes im Laufe des Latrodektismus als Tatsache einwandfrei festzustellen. Die Zusammensetzung des Liquors selbst war in 10 Fällen nicht verändert, weder in bezug auf die Zellenzahl noch auf Pandy und Eiweiß, außer in einem Falle, wo die Zahl der Zellen, nebst dem negativen Pandy, 20/3 betrug.

Wenn auch der Mechanismus der Liquordrucksteigerung schwer zu erklären ist, könnte man dennoch, da man die Eigenschaften des Toxins kennt, auf einige Möglichkeiten schließen:

a) Es ist bekannt, daß das Latrodektustoxin eine Verstärkung der Sekretion des Schweißes, des Speichels, des Nasen- und Bronchialschleimes verursacht. Wenn man die Liquorproduktion überhaupt als den Ausdruck einer sekretorischen Funktion des plexus chorioideus betrachten will, drängt sich der Gedanke eines Parallelismus zwischen gesteigerter Liquorproduktion und verstärkter Funktion der früher genannten sekretorischen Organe von selbst auf.

b) Das Latrodektustoxin steigert die Permeabilität der Blutgefäße, wenn auch vielleicht nicht in allen Körpergegenden im gleichen Maße, worauf das Augenliderödem unserer Kranken sowie auch die größere Durchlässigkeit der Blut-Gehirn-Schranke bei den Versuchstieren schließen läßt. Man konnte an die Möglichkeit denken, daß es wegen der vergrößerten Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke zum Übergang der Flüssigkeit aus dem

⁴ Der Versuch wurde im Herbst ausgeführt, bei einer äußeren Temperatur von 16° C, als mit Reihenversuchen an Ratten festgestellt werden konnte, daß das Toxin ca. 50% und mehr von seiner Giftigkeit verloren hatte.

Blute in die Liquorräume kommen kann. Aber es ist schwer anzunehmen, daß bei einem Übergang der Flüssigkeit nicht auch Veränderungen in der Liquorzusammensetzung entstehen könnten, besonders in bezug auf den Eiweißgehalt. Da weder wir noch andere Autoren bedeutendere Veränderungen in diesem Sinne nachweisen konnten, glauben wir, daß diese Möglichkeit auszuschließen ist.

c) Neuesten Forschungen zufolge (H. W. RYDER et al., 1952) wirken die vaskulären Agentien auf die Liquordrucksteigerung mehr durch Verstärkung der arteriellen Durchblutung im Gehirn als durch Blutdruckerhöhung. Wenn man die Tatsache in Betracht zieht, daß das Toxin sowohl eine allgemeine als auch eine lokale Vasodilatation bewirkt, was am besten an der intensiven Röte gerade im Gebiete des Kopfes und des Gesichtes sichtbar ist, dann könnte wohl die verstärkte Durchblutung als einer der Faktoren der Liquordrucksteigerung in Betracht gezogen werden.

Ohne Rücksicht darauf, welche von diesen 3 Möglichkeiten als Erklärung für den Mechanismus der Liquordruckerhöhung in Betracht kommt, stellt diese selbst ein bedeutendes Symptom des Latrodektismus dar, und im Zusammenhang damit treten wahrscheinlich auch andere Erscheinungen im Laufe der Krankheit auf. Erbrechen und Kopfschmerz sind schon den ältesten Autoren, die sich mit Latrodektismus beschäftigten, bekannt gewesen. Wenn man dazu noch die Hyperämie der Papille und die Bradykardie heranzieht, welche bei einigen unserer Kranken festzustellen waren, so rundet sich das klassische Syndrom einer Steigerung des intrakraniellen Druckes ab. Die auf die vorher beschriebene Weise festgestellte Liquordruckerhöhung betrachten wir demnach als den Ausdruck der Erhöhung des intrakraniellen Druckes überhaupt.

4. Das Latrodektustoxin und das vegetative Nervensystem.

Profuser Schweißausbruch, Salivation, Steigerung der Tränensekretion, Sekretion des Nasen- und Bronchialschleimes, Temperaturerhöhung, intrathorakale Sensationen im Sinne von Oppression, lokaler Reiz der *erectores pilorum*, die von einigen Autoren beschriebene Pupillenerweiterung, Priapismus usw. — das sind sichere Zeichen, daß das Latrodektustoxin auch ein starkes vegetatives Gift ist. Wegen der erwiesenen direkten Wirkung des Toxins auf das Gehirn (vergrößerte Durchlässigkeit der Blut-Gehirn-Schranke und Gehirnödem) mußte man auch darauf schließen, daß ein Teil der aufgezählten vegetativen Symptome der Ausdruck der Wirkung des Toxins auf die subkortikalen vegetativen Zentren

ist. Wir waren der Meinung, daß zur Demonstration dieser Annahme die Ausschaltung dieser Zentren mit Hilfe eines entsprechenden subkortikalen Narkotikums zum Ausfall gewisser typischer Latrodektismus-Symptome führen müßte. Als Narkotikum erschien uns am zweckmäßigsten das Hexobarbiton wegen seiner ausgesprochenen Wirkung auf die subkortikalen Zentren. Als Test einer am stärksten veränderten vegetativen Funktion diente uns die Salivation bei jungen Katzen, die wir konstant bei mehr als 100 Versuchskatzen in einem weit bedeutenderen Maße beeinflußt vorfanden als bei anderen Versuchstieren. Wir bemerkten, daß die Hypersalivation bei Katzen zwar ein konstantes Symptom im Laufe des Latrodektismus ist, daß sie aber um so schneller und reichlicher vorkommt, je jünger das Tier bzw. je geringer sein Gewicht ist. Bei einer Tiergruppe von 300—400 g Gewicht begann die Salivation durchschnittlich 12 Minuten nach dem Biß; bei der Gruppe von 600—900 g im Durchschnitt nach 42 Minuten und nach ungefähr 93 Minuten bei Katzen von 950—1400 g. Der Versuch wurde bei 13 Tieren beiderlei Geschlechtes und 11 Kontrolltieren ausgeführt. Zuerst wurde bei den Katzen, welche 0,039 g pro kg Hexobarbiton intraperitoneal injiziert erhielten, die Dauer der tiefen Narkose festgestellt. Diese Zeit variierte bei 18 Tieren von 300—1400 g Gewicht zwischen 32 und 80 Minuten. Nachher haben die Katzen klare Zeichen des Erwachens gezeigt. Versuchskatzen, die sich schon ein paar Minuten nach Hexobarbitoninjektion in tiefer Narkose befanden, setzten wir dem Spinnenbiß aus.

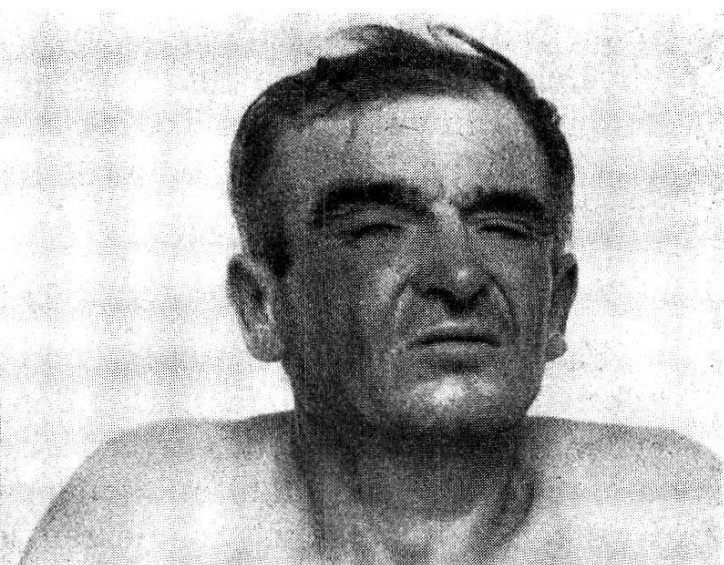
Tabelle III.

Junge Katzen Gewicht	Der Beginn der Salivation nach dem Spinnenbisse	
	Bei Versuchstieren	Bei Kontrolltieren
300 — 400 g	nach 47 Minuten	nach 12 Minuten
600 — 900 g	nach 114 Minuten	nach 42 Minuten
950 — 1400 g	nach 147 Minuten	nach 93 Minuten

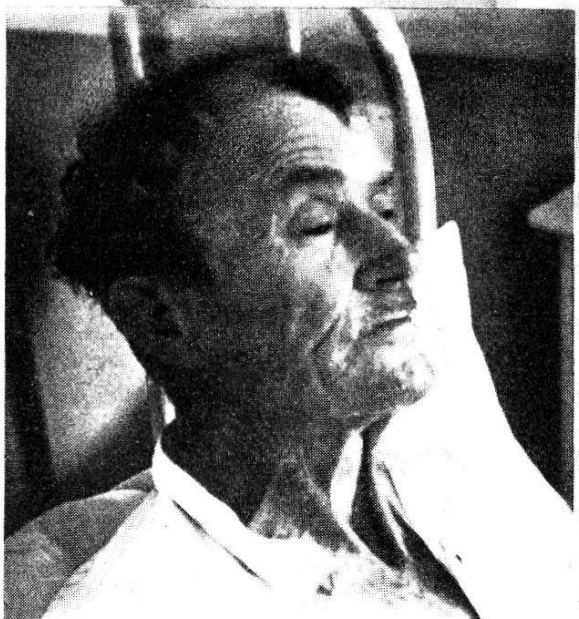
Die Kontrolltiere wurden ohne Narkose gebissen. Bei den Kontrollkatzen zeigte sich die Salivation nach der Zugehörigkeit zu den erwähnten Gewichtgruppen im Durchschnitt nach 12, 42 und 93 Minuten und bei den in der Narkose gebissenen Tieren von gleichem Gewicht durchschnittlich nach 47, 114 und 147 Minuten. Wie wir aus den Zahlen ersehen, betrug der Unterschied in der Zeit, in der sich die Salivation zeigte, bei den Versuchs- und Kontrolltieren 35—72 Minuten, d. h. innerhalb der von uns festgestellten Zeitspanne der Dauer der tiefen Hexobarbitonnarkose. Daraus kann man mit ziemlicher Sicherheit folgern, daß in diesen Versuchen die Salivation ungefähr auf so lange Zeit verschoben wurde, als die tiefe Narkose dauerte. Im weiteren Verlaufe



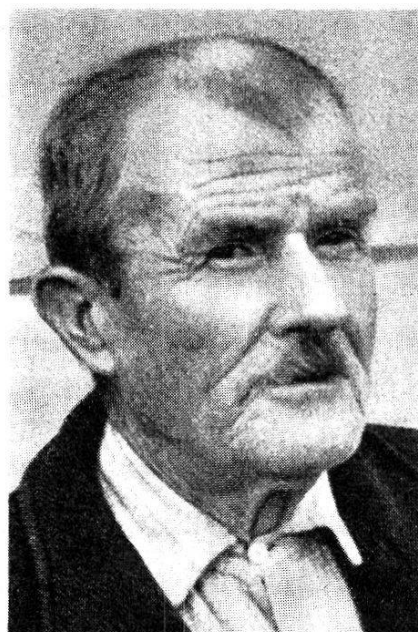
6



7



8



9

Abb. 6. Junger Mann aus der Nähe von Pula, einige Stunden nach dem Biß. Er ist stark benommen und sein Körper ist mit Schweißtropfen bedeckt.

Abb. 7. Ein Kranker aus der Umgebung von Pula. Sein Gesicht zeigt Hyperämie und ist von schmerzhaftem Krampf verzogen.

Abb. 8. Kranker aus Bale (Bezirk Pula), bei welchem das typische Augenlider-oedem ausgeprägt ist.

Abb. 9. Derselbe Mann nach Genesung.

Alle Abbildungen sind eigene Aufnahmen.

der Krankheit zeigten sowohl die Versuchs- als auch die Kontrolltiere die gleichen Symptome des Latrodektismus und verendeten ausnahmslos.

Wir sind der Meinung, daß die Salivation bei den Versuchstieren infolge der vorübergehenden Ausschaltung der subkortikalen vegetativen Zentren mit Hexobarbiton verschoben war. Aus diesen Versuchen können wir natürlich nicht schließen, daß der Einfluß des Toxins auf das vegetative System ausschließlich zen-

traler Natur ist. Es genügt, die Reizung der *erectores pilorum* als ein Beispiel peripheren Reizes zu nennen. Aber dennoch muß die zentrale Einwirkung des Toxins auch auf das vegetative System im Zusammenhang mit seiner allgemeinen Zentralwirkung betrachtet werden.

5. Allgemeine neurologische Symptome.

Man könnte fast behaupten, daß die Symptome, die im klinischen Bilde des Latrodektismus dominieren, rein neurogener Natur sind. Die Vielheit der neurologischen Symptome ist groß und umfaßt zahlreiche Manifestationen, von allgemeiner Unruhe des Kranken, Parästhesien, Schmerzen im ganzen Körper, besonders im Bauche, im Kreuze und in den unteren Extremitäten, typischer Erscheinung des Sohlenbrennens und Ameisenlaufens, Rigidität der Bauchdecken, Krämpfen, Trismus und Zittern des Körpers, bis zu neurologischen Affektionen der peripheren Nerven und neurasthenischem Syndrom in der Rekonvaleszenz. Die subjektiven Symptome sind von kardinaler Wichtigkeit, und gerade sie führen in den meisten Fällen den Kranken zum Arzte. Wenn auch die Beschreibungen der Schmerzen sehr verschiedenartig sind, so sind dennoch alle Kranken einig in der Angabe, daß sie den Schmerz in den Extremitäten tief in den Muskeln, ohne Irradiation in die Sektoren einzelner Nerven, fühlen. Die Kranken beschreiben den Muskelschmerz, «als ob ihnen jemand mit der Zange das Fleisch klemmen, zerdrücken oder reißen würde». Ein Kranker hat diesen Schmerz als ganz gleichartig einem Muskelfieber nach einer Muskelanstrengung bezeichnet. Der Schmerz im Kreuze ist auch typisch, und nicht selten ist die Haltung der Kranken — insofern sie sich überhaupt auf den Füßen halten können — so, als ob sie Lumbago hätten. Wir haben auch Kranke gesehen, die wegen starker Parästhesien in den Fußsohlen, in Form von Ameisenlaufen und Brennen, wie Tabiker herumstapften.

Regelmäßig sind die oberen Extremitäten weit weniger von Schmerzen betroffen als die unteren. Nach den Aussagen der Kranken sind die Brustschmerzen in Form von Druckgefühl, Schwere, Atemnot und Oppressionsgefühl bis zur Unerträglichkeit potenziert. Wir konnten bei keinem Falle weder objektive Veränderungen hinsichtlich der Sensibilität nachweisen, noch war die Empfindlichkeit der peripheren Nerven auf Druck jemals bedeutender ausgeprägt.

Bei vielen Kranken war eine Verstärkung der Sehnenreflexe nachzuweisen. Bauchreflexe fehlten sehr oft, aber wir sind der Meinung, daß ihr Fehlen in der Rigidität der Bauchdecken ihren Grund hat.

Die motorische Unruhe, die bei allen Versuchstieren vorkommt, ist auch für den Menschen typisch. Bei einem Kranken, der nicht wußte, daß er von einem Latrodektus gebissen war, brach die motorische Unruhe so jäh und stark hervor, daß seine Angehörigen, in dem Glauben, er sei plötzlich wahnsinnig geworden, ihn in die Irrenanstalt führen wollten! Psychische Alterationen kommen auch vor. Dr. B. KRSTIĆ aus Pula hat z. B. mitgeteilt, daß ein Kranker in psychotischem Zustande durch das Fenster sprang. Das neurasthenische Syndrom war in einigen Fällen äußerst hartnäckig und langandauernd. In 2 Fällen sahen wir eine subokzipitale Neuralgie, die mit der Zeit vollständig verschwand. Wenn wir auch keine Paresen der Extremitäten feststellen konnten, zeigten sich die Kranken manchmal derart adynamisch, daß sie nicht einmal auf den Füßen stehen konnten, oder sie hatten eine äußerst verminderte Stärke des Händedruckes. Die zerebralen Nerven (die Hyperämie der Papille ausgenommen) waren in unseren Fällen regelmäßig intakt. Pupillenerweiterung war von ungefähr 100 Fällen nur in einem Falle nachzuweisen.

Schlußfolgerung.

Auf Grund der beschriebenen Beobachtungen und der ausgeführten Versuche sind wir der Meinung, daß das Latrodektustoxin als ein neurotropes Gift par excellence betrachtet werden muß, und daß gerade diese Eigenschaft die meisten klinischen Erscheinungen des Latrodektismus verursacht. Natürlich darf auch die Einwirkung des Toxins auf andere Organe nicht übersehen werden. Auf Grund unserer Beobachtungen ist dieser Neurotropismus weder ausschließlich zentraler noch peripherer Natur, sondern wir sind der Meinung, daß das Gift gleichzeitig zentral und peripher sowohl das zerebrospinale als auch das vegetative Nervensystem angreift. Dies klinisch und experimentell zu beweisen, war der Zweck dieser Arbeit.

Wir halten es für unsere angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. M. Knežević (Pathol.-Anat. Institut des Allgemeinen Krankenhauses des Dr. M. Stojanović, in Zagreb), Herrn Doz. Dr. M. Martinčić und Herrn Dr. B. Maržan (Pathol.-Anat. Institut der Veterinär-Fakultät in Zagreb) für die histologischen Untersuchungen an unseren Versuchstieren bestens zu danken.

Literatur.

1. Gajardo-Tobar, R. (1941). El Latrodektismo, Prensa Med. No. 28, p. 3—18.
2. Kobert, R. (1901). Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen, Stuttgart.
3. Maretić, Z. (1951). Beobachtungen über Pathologie und Klinik des Latrodektismus in Istrien (1948—1950), Acta Tropica, Vol. 8, p. 136—144.
4. Ryder, H. W. et al. (1952). Influence of changes in cerebral blood flow on the cerebrospinal fluid pressure. Arch. Neur. vol. 68, p. 166—169.

5. Spatz, H. (1934). Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. Psychiatr. Bd. 101, p. 297—298.
6. Vellard, J. (1936). Le venin des araignées. Paris.
7. Wright, E. A., Morgan, R. S. & Payling Wright, G. (1952). The site of action of the toxin in local tetanus. Lancet, Vol. II, p. 316.

Summary.

The authors explain the problem of the neurotropism of latrodectism in connection with their observations of patients and the results of their experiments on animals.

Signs of local latrodectism are described as well as the diminished histamin reaction in the affected area. Peripheral nerves seem not to take part in spreading the poison. The high increase of the liquor pressure during latrodectism has been proved experimentally. The toxin of *Latrodectus tredecimguttatus* is one of the rare poisons that can do considerable damage to the blood-brain barrier. This has been proved by the vital staining with Trypan blue. Some relations of the poison to the sympathicus-parasympathicus system have been studied experimentally. General neurological symptoms are described.

From the above mentioned facts the authors conclude that the toxin of *Latrodectus tredecimguttatus* is a neurotropic poison par excellence, but its influence on the other organs is also evident. The poison attacks simultaneously centrally and peripherally both the cerebrospinal and the vegetative nervous systems.

Résumé.

Les auteurs exposent le problème du neurotropisme du latrodectisme, en donnant les résultats de leurs propres observations chez des malades et des animaux de laboratoire.

Ils décrivent les symptômes locaux que provoque la morsure de cette araignée ainsi que la diminution de la réaction à l'histamine dans la zone affectée. Le système nerveux périphérique ne semble pas jouer de rôle dans la diffusion du poison. Les auteurs ont pu démontrer expérimentalement une forte augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien au cours du latrodectisme. Le poison de *Latrodectus tredecimguttatus* est un des rares poisons capable d'endommager sérieusement la barrière hémato-encéphalique ; ceci fut prouvé expérimentalement après coloration vitale au bleu trypane. Certaines affinités du poison avec le système sympathique et parasympathique furent étudiées. L'exposé comprend également une description des symptômes neurologiques généraux.

Les auteurs arrivent à la conclusion que le poison de *Latrodectus tredecimguttatus* est de nature neurotropic par excellence, mais qu'il agit aussi sur les autres organes. Le poison attaque simultanément le centre et la périphérie du système cérébro-spinal et végétatif.
