

## II.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

### Über den Einfluß der lokalen Erwärmung der Temperaturregulierungszentren auf die Körpertemperatur.

(Zur Kenntnis des Fieberanstiegs. 3. Mitteilung.)

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 7 Figuren.)

In Anlehnung an frühere Versuche von R. H. Kahn<sup>1)</sup> hat H. G. Barbour<sup>2)</sup> sich die Frage vorgelegt, ob direkte Erwärmung der Temperaturregulierungszentren als ein die Körpertemperatur herabsetzender Eingriff zu betrachten sei und dementsprechend die Einwirkung von Kälte ebenda als ein Fiebererzeuger. Er ging dabei von der Idee aus, daß eigentlich die Temperatur im Fieber ins ungemessene steigen müßte, wenn nicht eine Gegenregulierung da wäre, und als solch ein Sicherheitsventil betrachtet er das überhitzte Blut. Dieses wirke auf das durch die fiebererzeugenden Substanzen gereizte Zentrum beruhigend ein und veranlasse dadurch ein Stehenbleiben oder Zurückweichen der Körpertemperatur. Diese theoretisch durchaus zweckmäßig erscheinende Überlegung hat er durch Experimente zur Gewißheit zu erheben versucht. Es wurden Kaninchen an der Stelle des gewöhnlichen Wärmestiches streng aseptisch trepaniert, in die Öffnung ein Metallzylinder von 7 mm Durchmesser eingeschraubt und durch diesen letzteren ein Wärmeröhrchen mit Zu- und Abflußkanüle 15 mm tief in das Gehirn eingeschoben. Durch Gummischläuche konnte so kaltes oder warmes Wasser durch das im Gehirn liegende Röhrchen geführt und damit die anliegenden Gehirnpartien erwärmt oder abgekühlt werden. Selbstverständlich trat bei allen Tieren infolge der Einführung des Apparates ein typisches Stichfieber auf; die

1) R. H. Kahn, Arch. f. Physiol. u. Anatomie (Physiol. Abtlg.) 1904, Suppl. S. 81.

2) H. G. Barbour, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1.

mit dem Durchleiten verschieden temperierten Wassers erzielten Resultate beziehen sich somit auf diesen pathologischen Zustand. Es konnte dabei festgestellt werden, daß der Durchfluß von warmem Wasser zu einem Sinken der Rektaltemperatur führte, von kühlem dagegen zu einem Anstieg. Durch ein in die Schlauchleitung eingesetztes Thermometer ergab sich des genaueren, daß zur Herabsetzung der Rektaltemperatur noch eine Wärme des Wassers von  $42^{\circ}$  genügte, daß dagegen bei  $41,2^{\circ}$  schon die Körpertemperatur wieder zu steigen begann. Es erscheint durch dieses Ergebnis die sehr einleuchtende Theorie Barbour's wohl begründet.

Wir haben zu diesem für die ganze Fieberlehre sehr wichtigen Problem in nachfolgendem Stellung genommen. Wir wurden dazu veranlaßt durch unsere vorausgegangenen experimentellen Erfahrungen<sup>1)</sup>. Wir hatten bei jenen erkannt, daß fiebererzeugende Substanzen tatsächlich ihren Einfluß zeitlich und topographisch zuerst am Temperaturregulierungszentrum ausüben und daß diese Störung genau in der gleichen Weise eintritt, wenn die Substanz vom Blutwege aus, oder wenn sie direkt durch intrazerebrale Injektion appliziert wird: Immer stellt sich eine Temperaturerhöhung zuerst nur im Gebiet der Seitenventrikel ein. Ist aber dann einmal die Fieberbewegung, d. h. die Erhöhung der Wärmeproduktion, durch Erregung dieses Zentrums eingeleitet, so steigt die Temperatur je nach der Höhe der Dosis dauernd weiter, bis in einzelnen Fällen die Tiere an Überhitzung bei Temperaturen von  $44^{\circ}$  zugrunde gingen. Bei den gleichzeitigen Messungen von Gehirn- und Darmtemperatur hatten wir dabei nie den Eindruck, daß eine automatische Regulierung durch die Bluttemperatur im Sinne Barbour's bestehe, sondern es schien uns das Verhalten der Körpertemperatur lediglich abhängig von dem Grad der Erregung der betr. Zentren, d. h. also von der individuellen Dosis der fiebererzeugenden Substanz. Aber das waren doch mehr allgemeine Eindrücke, die zunächst keine Beweiskraft gegenüber den Barbour'schen Resultaten beanspruchen durften.

Es handelte sich also für uns darum, Gewißheit zu erlangen, ob der Bluttemperatur eine solche regulierende Fähigkeit zukomme, oder, genauer ausgedrückt: ob die Erwärmung der Regulierungszentren einen antipyretischen Einfluß habe. Der Barbour'schen Methodik durften wir uns dazu nicht bedienen, denn sie hatte ja in der Hand ihres Autors durchaus eindeutige Resultate ergeben, eine Nachprüfung erachteten wir daher für ganz überflüssig. Dagegen hielten wir

1) Cloetta und Waser, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 436 u. Bd. 75, S. 406.

es wohl für geboten, durch andere Verfahren das gleiche Problem in Angriff zu nehmen. Von besonderer Wichtigkeit erschien es uns dabei, die Versuche auch an normalen Tieren durchzuführen. Denn wenn wirklich eine lokale Erwärmung der Temperaturzentren zu einem Sinken der Körpertemperatur Veranlassung gibt, so muß eine solche automatische Regulierung am normalen Tier mit intaktem, gut funktionierendem Zentrum ganz besonders deutlich zum Ausdruck kommen, da ja durch den Fieberprozeß keine prinzipiell neuen Eigenschaften des Zentrums geschaffen werden können. Ob dies der Fall, läßt sich mit der Barbour'schen Methodik nicht eruieren, da ja alle Tiere sich infolge der bedeutenden Verletzung des Gehirns durch Einstoßen des etwa 5 mm dicken Röhrchens im Zustand des Stichefiebers befanden. Wir haben deshalb nach einem Verfahren gesucht, das uns gestattete, ohne jede Verletzung des Gehirns zirkumskripte Partien im Innern desselben beliebig, und zwar womöglich auch genau dosiert zu erwärmen, und den Einfluß dieser Prozedur auf die Körpertemperatur festzustellen. Über den Grad der Erwärmung der Gehirnssubstanz selber, die Barbour erzielte, geben uns seine Zahlen keine genauere Auskunft, da ja nur die Temperatur des zufließenden Wassers außerhalb des Schädels gemessen wurde. Den genannten Anforderungen schien die Anwendung der »Diathermie« zu entsprechen. Durch die Liebenswürdigkeit der Firma Siemens & Halske, Bureau Zürich, wurde uns ein solcher Apparat zur Verfügung gestellt. Ohne auf eine detaillierte Beschreibung desselben eingehen zu wollen<sup>1)</sup>, müssen wir doch ausdrücklich darauf hinweisen, daß nach der genauen Anordnung der verschiedenen Stromkreise, die durch magnetische Induktion entstehen, es ausgeschlossen ist, daß das Versuchstier elektrische Schläge erhält. Durch die rein magnetische Koppelung ist außerdem noch eine äußerst feine Regulierung, bzw. Dosierung der Wärmewirkung möglich, indem durch verschiedene Einstellung des auf der Tischplatte des Apparates befindlichen Hebels, welcher eine Skala von 0—10 bestreicht, die Entfernung der Spulen der beiden Schwingungskreise, und damit die Stromstärke im Sekundärkreis beliebig variiert werden kann. Die eine der beiden Spulen ist außerdem noch unterteilt, so daß man mit der ganzen oder halben Stromstärke<sup>2)</sup> arbeiten kann. Diese Koppelungsvorrichtung gestattet,

---

1) Solche finden sich schon häufig in der Literatur, z. B. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1; Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23 usw.

2) Wir benutzten stets die Polklemmen 0 und 1, und wandten infolgedessen nur die halbe Stromstärke an.

die Stromstärkenwerte genau auf Bruchteile von Ampères einzustellen, was zur Erzielung einer gleichbleibenden, homogenen Erwärmung nötig ist.

Die mit dem Apparat erzeugten Hochfrequenzströme besitzen die außerordentlich hohe Schwingungszahl von durchschnittlich 1 Million pro Sekunde. Dieser enorm hohen Wechselzahl ist es auch zuzuschreiben, daß der Strom nicht mehr imstande ist, irgendwelche chemischen Nerven- oder Muskelwirkungen auszulösen, indem bereits vor Eintritt einer chemischen Reaktion, welche immerhin eine gewisse Zeit erfordert, der Strom seine Richtung ändert und damit auch die Wirkung wieder aufgehoben wird. Der physiologische Einfluß derartiger hochfrequenter Wechselströme äußert sich lediglich in einer Erhöhung der Gewebetemperatur durch Joulesche Stromwärme ohne jede Nebenwirkung; sensible oder motorische Reizungen erscheinen daher ausgeschlossen. Das ist der Grund, weshalb diese Ströme auch in so hoher Intensität angewendet werden können.

### I. Feststellung des Einflusses der Diathermie auf die Temperatur der Seitenventrikel.

Zunächst handelt es sich darum, genaueren Aufschluß zu erhalten über die im Gebiet der Seitenventrikel mit dem Diathermieverfahren zu erzeugenden lokalen Temperatursteigerungen. Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Dieselben waren zum Teil in der früher von uns beschriebenen Weise mit dem Bauch auf einen regulierten elektrischen Thermophor gelegt, auf dem sie bis zur konstanten Einstellung ihrer Rektaltemperatur ohne Eingriff liegen blieben, teils waren sie in kleinen Holzkästchen sitzend untergebracht, wobei die Messung im Darm sehr bequem mit Thermoelementen vorgenommen werden kann. Um Zuckungen und Unruhe möglichst fernzuhalten, erhielten fast alle Tiere subkutane Chloralhydratinjektionen von 0,12 g pro Kilogramm Tier. An dem Aisenstatschen Punkt für den Wärmestich wurde in Lokalanästhesie ein kleines Loch von etwa 0,8 mm Durchmesser in den Schädel gebohrt und durch dieses ein feines Thermoelement von 0,5 mm Durchmesser in den Seitenventrikel eingeführt<sup>1)</sup>. Sowie bei den verschiedenen Tieren die Temperaturen im Rektum und Gehirn ganz konstant, d. h. auf  $\frac{1}{50}^{\circ}$  genau sich eingestellt hatten, wurde mit der Diathermie begonnen.

1) Durch unsere früheren Versuche ist zur Genüge festgestellt, daß die Einführung eines solchen feinen Elementes gar keinen Einfluß auf die Körpertemperatur hat; auch nach dessen Entfernung bleiben die Tiere völlig normal.

Wir bedienten uns kleiner, runder Elektroden aus Messing von  $\frac{1}{2}$  qcm Fläche. Die Haut und die Haare zu beiden Seiten des Schädels, genau entsprechend der Basis des versenkten Thermo-elementes, wurden gut mit NaCl-Lösung befeuchtet und dann die Elektroden fest auf beiden Seiten aufgesetzt und durch die ganze Versuchsdauer hin durch einen Diener gut angedrückt, wobei eine andere Person von Zeit zu Zeit immer wieder aus einer Pipette die Befeuchtung um dieselben herum erneuerte. Dieses Vorgehen ist sehr wichtig, weil bei nicht fest aufliegenden Elektroden und bei mangelnder Feuchtigkeit infolge zu hoher Widerstände sofort lokale Verbrennungen entstehen, wobei die Tiere natürlich unruhig werden und dadurch die Temperatur des Darmes beeinflussen. Es dürfen überhaupt nur solche Versuche verwertet werden, bei denen die Tiere ganz ruhig sich verhalten; Zuckungen mit den Hinterbeinen verändern augenblicklich die Rektaltemperatur. Durch derartige Bewegungen der Tiere können alle möglichen Temperaturkurven erhalten werden, die aber durchaus nicht den reinen Vorgängen im Körper entsprechen.

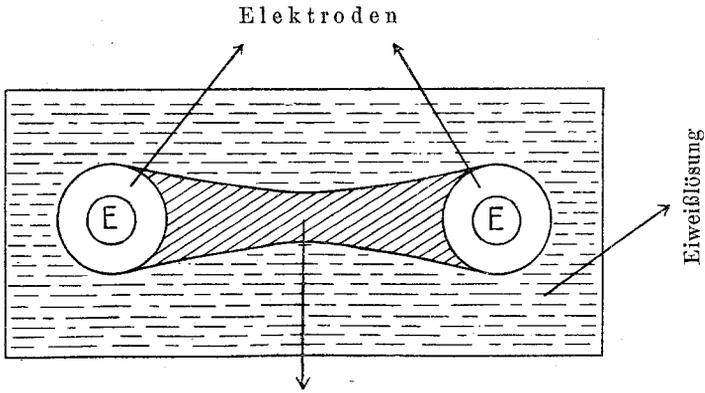
Wird nun nach diesen Präparationen der Strom eingeschaltet, so steigt fast momentan die Temperatur im Ventrikelgebiet an. Es ist natürlich schwer zu sagen, welche genaue räumliche Ausdehnung die Stromlinien im Einzelfalle innerhalb des Gehirns einnehmen; jedenfalls werden die zunächst den Ventrikeln gelegenen Partien sekundär ebenfalls noch beeinflusst, wie gleichzeitige Messungen im Ventrikel und Vorderhirn ergaben. Gegenüber dem Barbourschen Verfahren hat das unsrige den Vorteil, daß nicht nur ein zirkumskriptes Gebiet eines Seitenventrikels erwärmt wird, sondern sicher alle Zentren in jenem Gebiet gleichzeitig und gleich stark beeinflusst werden. An totem Material, z. B. an einer Eiweißlösung, läßt sich durch den Gerinnungsvorgang, den man bei hohen Stromstärken erzielen kann, die Zone der direkten Wärmewirkung ziemlich genau feststellen; man erhält ungefähr folgendes Bild der Wirkungszone (Fig. 1).

Jedenfalls mußte es gemäß den ersten orientierenden Versuchen auf diese Weise gelingen, ohne jede Verletzung eine Temperaturerhöhung in den Seitenventrikeln herbeizuführen.

Wir haben nun zunächst versucht festzustellen, ob sich durch Dosierung der Stromstärke auch die Erhöhung der Temperatur im Gehirn bestimmt einstellen lasse. Es war das technisch insofern von Bedeutung, als bei positiven Ergebnissen eventuell bei einzelnen Versuchen auf die Einführung der Elemente verzichtet werden konnte,

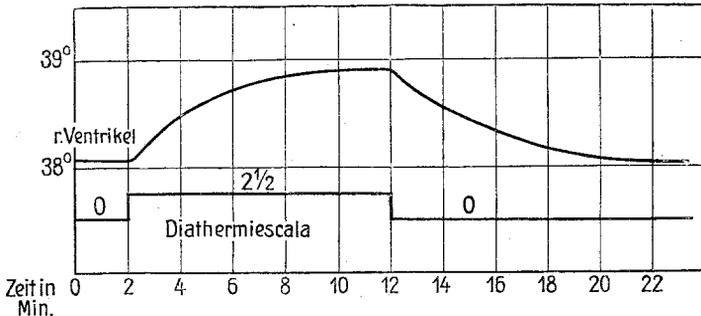
ohne Beeinträchtigung unserer Kenntnisse über die erzielte Temperaturerhöhung. Das allgemeine Ergebnis unserer diesbezüglichen Versuche war folgendes:

Wird die Koppelung des Diathermieapparats z. B. auf  $2\frac{1}{2}$  1) gestellt, so steigt augenblicklich die Temperatur im Ventrikel an,



Koagulationszone  
Figur 1.

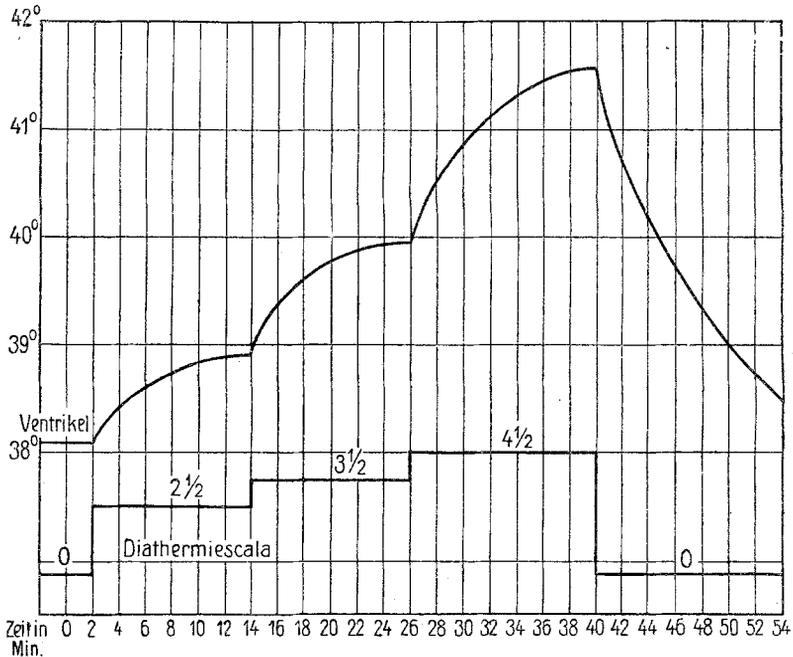
anfänglich sehr rasch, nach und nach weniger, so daß eine Kurve entsteht, und etwa 10 Minuten nach Beginn bleibt die Temperatur im Gehirn konstant stehen, gegenüber dem Ausgangswert um etwa  $0,8-1,0^\circ$  erhöht. Wird nun die Stromzufuhr ausgeschaltet, so beginnt auch wieder fast augenblicklich der Temperaturabfall im Gehirn; nach etwa 12 Minuten ist der Ausgangspunkt wieder erreicht. Es braucht im allgemeinen ein paar Minuten mehr zur Wiedereinstellung auf die Norm als zum Anstieg. Fig. 2 stellt das Schema eines solchen Versuches dar.



Figur 2.

1) Diese Zahlen beziehen sich auf die an dem Apparat befindliche und mit Zeigervorrichtung versehene Koppelungsvorrichtung.

Ist nun z. B. bei der Einstellung des Apparates auf  $2\frac{1}{2}$  nach 10 Minuten das Plateau erreicht und wird dann auf  $3\frac{1}{2}$  eingeschaltet, so beginnt augenblicklich eine weitere Steigerung, bis nach Verlauf einer erneuten Frist, die etwa 6 Minuten beträgt, wieder ein Plateau erreicht ist, auf dem die Temperatur konstant bleibt. Wird nun auf 4 oder 5 umgeschaltet, so erfolgt wieder ein rascher Anstieg und nach einigen Minuten auch hier wieder Einstellung auf einem bestimmten Niveau. Dieses Verhalten wird durch Fig. 3 illustriert.



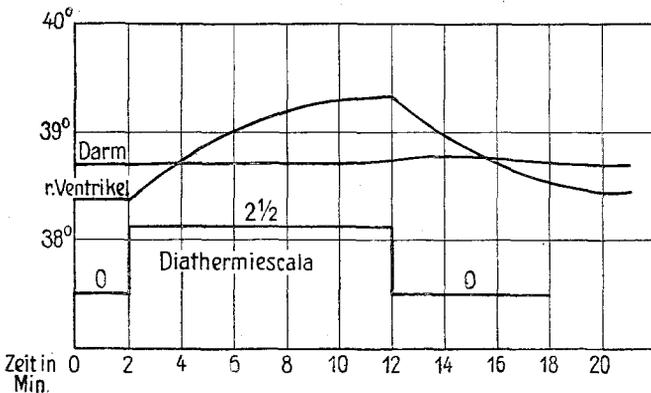
Figur 3.

Auf Grund dieser Feststellungen können wir mit Sicherheit annehmen, daß es gelingt im Gehirn eine dem Grad und der Ausdehnung nach bestimmte Temperaturerhöhung herbeizuführen und daß diese Temperatur annähernd proportional ist der angewendeten Stromstärke. Natürlich kommen da einzelne individuelle Abweichungen vor, welche bedingt sind durch die Dicke der Behaarung, der Weichteile, des Schädels und des Gehirndurchmessers. Im allgemeinen waren aber die Resultate doch so gleichmäßig, daß man an Hand der aus einer Reihe von Versuchen gewonnenen Tabelle zum voraus sagen konnte, wie hoch die Temperatur im Gehirn bei einer bestimmten Einstellung des Apparates steigen werde und wie schnell im

allgemeinen die Konstanz erreicht sein werde. Für die Erzielung einer möglichst raschen Einstellung hatte es sich dabei technisch als vorteilhaft erwiesen, zuerst auf eine etwas höhere Stufe einzustellen und wenn dann eine gewisse Steigerung der Ventrikeltemperatur erzielt war, auf die niedrigere zurückzudrehen, worauf ziemlich rasch die definitive Einstellung erfolgte.

## II. Einfluß der erhöhten Ventrikeltemperatur auf die Körpertemperatur.

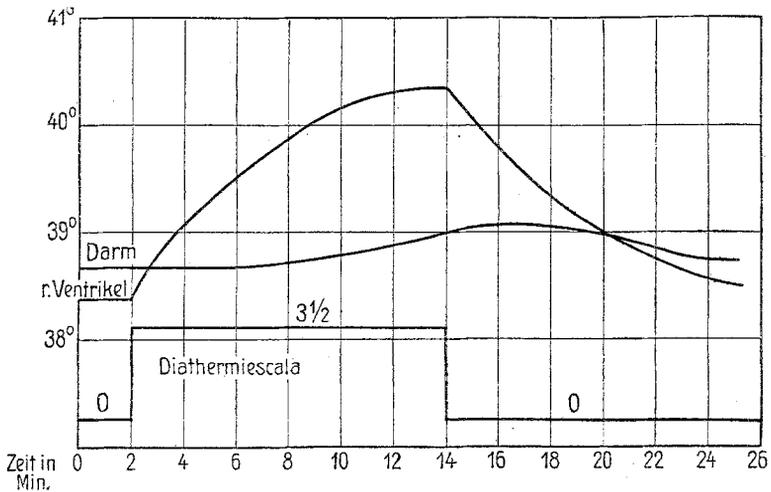
Nachdem die durch Diathermie bedingten intrazerebralen Temperaturveränderungen festgestellt waren, haben wir untersucht, welchen Einfluß eine derartig bewirkte Erhöhung der Ventrikeltemperatur auf die Gesamtkörpertemperatur des normalen Tieres ausübe. Es wurden die betreffenden Kaninchen entweder in Bauchlage,



Figur 4.

auf dem Termophor liegend auf einem Brettchen fixiert, oder in einem Holzkästchen sitzend untergebracht, ohne spezielle Wärmvorrichtung. Die Temperatur im Rektum wurde mit einem geachten Hg-Thermometer oder mit einem Thermoelement bestimmt; im Ventrikel wurde in gewohnter Weise mit Thermoelement gemessen. Wenn die normale Temperatur des betreffenden Tieres konstant geworden, so wurde der Diathermiestrom eingeschaltet, worauf sofort die Gehirntemperatur zu steigen begann. Wurde nun auf 2½ z. B. eingestellt, so ergab sich entsprechend dem vorausgehenden im Gehirn eine Erhöhung um etwa 1° in 10 Minuten. Die Rektaltemperatur zeigte dabei keine Veränderung, jedenfalls keine Tendenz zum Fallen (Fig. 4). Wurde dagegen die Stromstärke auf 3½ gestellt, so daß

die Ventrikeltemperatur rasch anstieg bis auf  $+2^\circ$ , so zeigte sich im Rektum nach einem kurzen Latenzstadium von etwa 3—4 Minuten eine Tendenz zum Steigen, die langsam die Temperatur daselbst um etwa  $0,3^\circ$  in 6—8 Minuten erhöhte. Wurde nun bei erreichter Konstanz im Gehirn die Diathermie ausgeschaltet und gleichzeitig der Schädel oben durch Äther abgekühlt, so stürzte die Ventrikeltemperatur sehr rasch hinunter, und nach etwa 2 Minuten Intervall fing auch die Darmtemperatur an zu sinken (Fig. 5). Genau das gleiche,



Figur 5.

nur mit entsprechendem noch stärkeren Ausschlägen, wurde bei Einschaltung auf Stromstärke 4 oder 5 erreicht. Im letzteren Fall stieg die Ventrikeltemperatur in 12 Minuten um etwa  $3^\circ$ , die Temperatur im Rektum begann etwa 2 Minuten später schon zu steigen und erreichte in derselben Zeit etwa  $1^\circ$  Erhöhung.

Aus vielen derartigen Versuchen gewannen wir den bestimmten Eindruck, daß eine Einstellung auf  $2\frac{1}{2}$ , welche, wie erwähnt, eine Erhöhung der Gehirntemperatur von im Maximum  $1^\circ$  erzielte, ohne Einfluß war auf die Körperwärme, und zwar sowohl bei Kaninchen mit Thermophorpackung, als auch bei solchen in einfachen Holzkästen. Dagegen schien uns die Einstellung auf  $3\frac{1}{2}$  einen kritischen Punkt darzustellen, indem hier die Temperatur im Rektum bald nachher ebenfalls zu steigen anfing, während bei Einstellung 3 meist keine Erhöhung im Darm sich einstellte. Je intensiver die Diathermie angewendet wurde, um so schneller und kräftiger stieg die Darm-

temperatur, so daß man entschieden den Eindruck gewann, es bestehe eine gewisse Grenze, von welcher ab die Erhöhung der Eigentemperatur der Seitenventrikel zu einer allgemeinen Fieberbewegung führe. Diese Grenze scheint etwa  $1\frac{1}{2}^{\circ}$  über der Normaltemperatur zu liegen.

Gegen diese Deutung unserer Ergebnisse läßt sich zunächst der Einwand erheben, daß es bei dem Verhalten der Darmtemperatur sich lediglich um den Einfluß der mit der Diathermie in den Körper eingeführten Kalorien handle, also um künstliche Wärmestauung. Dieser Einwurf läßt sich durch folgendes widerlegen: Wird auf Stärke  $2\frac{1}{2}$  eingestellt, wobei in 10 oder 15 Minuten die Darmtemperatur sich erfahrungsgemäß nicht ändert, oder höchstens um etwa  $0,1^{\circ}$  steigt, so gehen in dieser Zeit sicherlich viel mehr Wärmemengen in den Körper hinein, als in 4 Minuten bei Einstellung auf  $3\frac{1}{2}$ ; nach dieser Zeit und bei dieser Einstellung beginnt aber im Durchschnitt bereits die Steigerung im Darm. Ob der Darm steigt oder nicht, scheint uns in der Hauptsache von der Intensität der Steigerung der Gehirntemperatur abzuhängen; je steiler dort die Kurve verläuft, um so rascher folgt der Darm; es scheint demnach die rasche Steigerung der Eigentemperatur der Seitenventrikel einen funktionellen Reiz auf das Temperaturregulierungszentrum auszuüben.

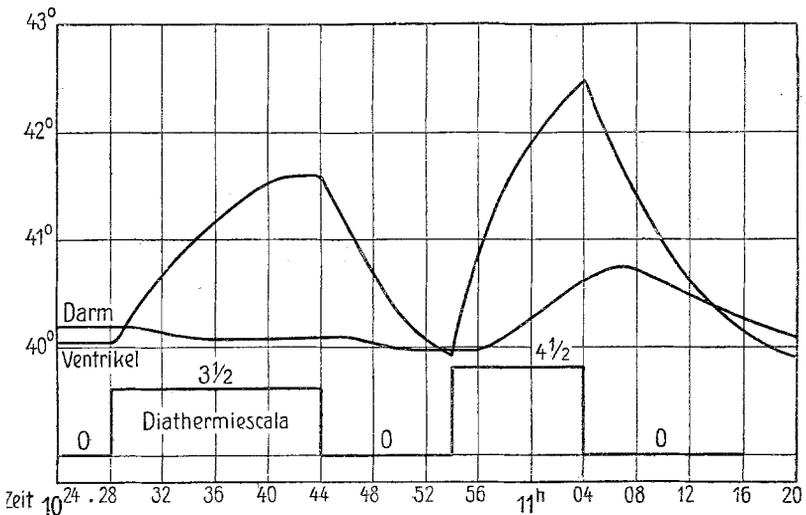
Wir haben ferner noch eine Kontrolle dadurch ausgeübt, daß wir die betreffenden Strommengen nicht durch das Gehirn, sondern durch eine andere, etwa gleich große Körpermasse hindurchgesandt haben. Würde es sich wirklich nur um eine Wärmestauung bei den Gehirnersuchen handeln, so müßte der Darm sich hier natürlich gleich verhalten. Es wurden zu diesem Zwecke die Elektroden, auf die Unterkieferwinkel aufgesetzt. Bei Einstellung  $2\frac{1}{2}$  zeigte sich gar keine Änderung der Darmtemperatur innerhalb 12 Minuten; bei  $3\frac{1}{2}$  stieg dieselbe nach 10 Minuten um  $\frac{1}{10}^{\circ}$ . Es scheint also bei der letzteren Einstellung nach und nach doch eine Erwärmung des Gesamtkörpers von den Elektroden aus stattzufinden; diese war aber viel geringer hier als bei der Passage des Stromes durch die Seitenventrikel, obwohl der gesamte Querdurchmesser der Gewebe am Unterkiefer ungefähr gleich groß war.

Bei der exakten Einstellung des Temperaturregulierungszentrums beim normalen Tier hätte man somit erwarten sollen, daß eine Erhöhung der Eigentemperatur dieses Zentrums um  $1-1,5^{\circ}$ , entsprechend den Resultaten von Barbour, ein Fallen der Darmtemperatur zur Folge hätte; das ist aber nicht eingetreten; es haben im Gegenteil höhere Strommengen mit raschem Steigen der Eigentemperatur des Zentrums als fiebererzeugender Reiz daselbst gewirkt.

### III. Versuche an fiebernden Tieren.

Entsprechend den Versuchsbedingungen von Barbour, der die lokale Wärmewirkung im Gehirn am fiebernden Tier untersuchen mußte, haben wir ebenfalls unter solchen Bedingungen die Diathermie auf die Seitenventrikel einwirken lassen. Das Fieber wurde erzeugt teils durch Injektion von ac.  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin-Chlorhydrat, teils durch Wärmestich, teils durch Colitoxin.

Die Versuche mit  $\beta$ -T. gaben kein so ganz regelmäßiges Bild wie bei den normalen Tieren; im speziellen wurde die Grenze von



Figur 6.

Stromstärkeeinstellung  $3\frac{1}{2}$  hier nicht mehr genau respektiert in bezug auf das Verhalten des Darmes. Als Beispiel sei Versuch 7 erwähnt. Das Kaninchen hatte um 9 Uhr eine normale Temperatur von  $38,6^\circ$ ; es erhielt  $0,025$  g  $\beta$ -T. intravenös; um 10,21 Uhr ist die Darmtemperatur auf  $40,05^\circ$  gestiegen. Bei dem auf dem Thermophor liegenden Tier wird das Thermoelement in das Gehirn eingeführt und der Diathermieapparat zuerst auf  $3\frac{1}{2}$  gestellt, was entgegen den Normalversuchen gar keine Steigerung im Darm, sondern eine kleine Senkung zur Folge hatte. Wurde dann auf  $4\frac{1}{2}$  gestellt, so ging die Ventrikeltemperatur ganz steil hinauf, während jetzt auch im Rektum fast momentan die Steigerung einsetzte. Die Fig. 6 zeigt den Verlauf des interessanten Versuchs. Wir vermuten, daß

durch die  $\beta$ -T.-Injektion eine Störung im Sinne einer Höhereinstellung in den Seitenventrikeln eintrat, so daß auf die Stromstärke  $3\frac{1}{2}$  noch keine Erregung zustande kam, die zu einer Erhöhung der Gesamtkörpertemperatur führte. Bei  $4\frac{1}{2}$  war aber offenbar diese Grenze erreicht.

Bei drei anderen Tieren, die ebenfalls die gleichen Mengen  $\beta$ -T. bekommen hatten und mit Temperatursteigerung von je  $1^\circ$  reagierten, wurde von der Einführung des Thermoelementes in das Gehirn abgesehen, weil wir ja auf Grund unserer Erfahrungen schon genau wußten, wie hoch bei Anwendung der verschiedenen Stromstärken die Erwärmung in den Seitenventrikeln steigen werde. Die Tiere waren demnach absolut unverletzt und saßen in dem Holzkästchen. Wie bei den Normalversuchen, so hatte hier die Anwendung von Stromstärke  $2\frac{1}{2}$  keinen Einfluß auf die Darmtemperatur, während bei  $3\frac{1}{2}$  der Darm, und zwar eher noch rascher als beim Normalen zu steigen begann. 2 Minuten nach Aussetzen der Diathermie bei gleichzeitiger Ätherkühlung des Schädeldaches, fiel die Rektaltemperatur wieder rasch zum Ausgangspunkt.

Schließlich wurde noch ein Versuch in der Weise ausgeführt, daß durch Einstellung auf  $2\frac{1}{2}$  des Apparates die Ventrikeltemperatur um  $1,1^\circ$  über die Norm erhöht und konstant erhalten wurde; ebenfalls konstant, aber nicht erhöht war der Darm. Nun wurden 0,02 g  $\beta$ -T. intravenös eingespritzt. Das Resultat war genau dasselbe wie bei einem normalen Tier, d. h. 25 Sekunden nach der Injektion stieg die Ventrikel- und 60 Sekunden nachher die Darmtemperatur.

Im Zustand des Wärmestichfiebers haben wir nur einen Versuch gemacht, da derselbe genau das gleiche Resultat ergab wie die anderen. Wir geben im folgenden das Protokoll wieder:

#### Versuch 13.

Kaninchen, 2200 g, Normaltemperatur  $39,4^\circ$ . Um 11,45 Uhr Stich im rechten Ventrikel. Die Temperatur steigt bis 2 Uhr auf  $40,5^\circ$ . Die Temperatur im Ventrikel wird nicht gemessen, um keinerlei Störung hervorzubringen; das Tier sitzt im Holzkästchen, Thermoelement im Darm. Die Einstellung auf  $2\frac{1}{2}$  Stromstärke ändert während 14 Minuten nichts an der Darmtemperatur. Bei Einstellen auf  $3\frac{1}{2}$  beginnt schon nach 1 Minute die Darmtemperatur zu steigen und erreicht nach 10 Minuten sogar  $+0,39^\circ$ . Bei Aussetzen der Diathermie beginnt die Temperatur im Darm nach 2 Minuten zu fallen und bleibt nach 5 Minuten stehen, um  $\frac{1}{10}^\circ$  höher als die Ausgangstemperatur.

Das infektiöse Fieber, das wir auch noch untersuchten, wurde durch subkutane Injektion von filtrierten Colikulturen erzeugt.

## Versuch 14.

Kaninchen, 2600 g, Normaltemperatur 38,5°. Injektion von 1,5 ccm Colifiltrat um 11 Uhr vormittags. Um 4,20 Uhr nachmittags hat sich die Temperatur ziemlich genau auf 39,3° eingestellt. Es wurde auch diesem Tier kein Thermoelement in den Ventrikel, sondern nur in den Darm eingeführt; es befand sich im Holzkästchen sitzend.

Zeit	Darm-temperatur	Diathermie-skala	Bemerkungen
4,20 Uhr	39,30°	0	—
4,40	39,33	»	—
4,44	39,30	»	Elektroden am Schädel angesetzt.
4,46	39,32	2 1/2	Der Strom wird eingeschaltet.
4,50	39,32	»	—
4,54	39,34	»	—
5,00	30,37	»	—
5,01	39,37	3 1/2	Stärkerer Strom eingeschaltet.
5,02	39,43	»	—
5,04	39,50	»	—
5,08	39,59	»	—
5,11	39,72	0	Elektroden entfernt.

Dieser Versuch im Infektionsfieber ist also genau verlaufen wie die normalen, d. h. die Einstellung auf 2 1/2 (Steigerung im Gehirn auf etwa 1°) blieb fast ohne Einfluß auf den Darm; bei Einstellung auf 3 1/2 beginnt die Darmtemperatur rasch zu steigen.

## Versuch 9.

Kaninchen, 2300 g, Normaltemperatur 39,10°. Um 12 Uhr vormittags Injektion von 1 ccm Colifiltrat. Mittags 4 Uhr Temperatur 40,1°. Tier auf Thermophor gelegt; Thermoelement im linken Ventrikel.

Zeit	Darm-temperatur	Ventrikel-temperatur	Diathermie-skala	Bemerkungen
4,30 Uhr	40,10°	39,97°	0	Elektroden aufgelegt.
4,32	40,10	39,97	»	
4,34	40,10	39,97	3 1/2	Strom wird eingeschaltet.
4,35	40,10	40,21	»	
4,36	40,15	40,34	»	
4,38	40,20	40,69	»	
4,40	40,30	41,28	»	
4,42	40,48	41,73	»	
4,44	40,60	41,87	0	Strom wird ausgeschaltet.
4,46	40,50	41,54	»	
4,48	40,40	40,83	»	
4,50	40,33	40,50	»	
4,52	40,30	40,37	»	
4,54	40,25	40,09	»	

Zeit	Darm- temperatur	Ventrikel- temperatur	Diathermie- skala	Bemerkungen
4,58 Uhr	40,20°	39,94°	3	Strom wird wieder eingeschaltet.
5,00	40,20	40,16	»	
5,02	40,20	40,59	»	
5,04	40,20	40,90	»	
5,06	40,20	41,11	»	
5,08	40,25	41,28	»	
5,09	40,30	41,48	4 1/2	Strom wird verstärkt.
5,10	40,40	42,07	»	
5,11	40,50	42,30	0	Strom wird ausgeschaltet.
5,12	40,55	42,17	»	
5,14	40,43	41,54	»	
5,16	40,35	40,96	»	

Auch hier zeigt sich ein dem Normalen analoges Verhalten des im Colifieber befindlichen Tieres. Trotzdem die eingestellte Fiebertemperatur des Tieres im Ventrikel nur 39,97° beträgt und durch die Diathermie bei 4 1/2 Stromstärke die Eigentemperatur daselbst auf 42,30° steigt, so sinkt im Darm die Temperatur nicht, sondern sie steigt entsprechend der stärkeren Erregung des Wärmezentrums an, während sie bei der schwächeren Diathermiestellung von 3 sich indifferent verhalten hat, bei 3 1/2 aber bereits ziemlich gestiegen ist. Sowie die stärkere Erregung des Ventrikels durch die höheren Diathermieströme ausgeschaltet wird, so beginnt auch sofort der Darm wieder zu sinken.

Es ergeben sich somit bei den normalen Tieren, sowie bei denen, welche durch verschiedene Ursachen in den Fieberzustand versetzt worden waren, dieselben Resultate: Erwärmen durch Diathermieströme, welche ein langsames Steigen der Ventrikeltemperatur um etwa 1° innerhalb 10—12 Minuten veranlassen, sind fast ohne Einfluß auf die Darmtemperatur; bei Strömen mit rascher Steigerung beginnt schon nach 2—4 Minuten der Darm ebenfalls zu steigen und zwar im Anfang bei den Fiebertieren eher noch rascher als bei den normalen.

Dürfen wir nun diese Ergebnisse wirklich in dem Sinne deuten, daß die Erhöhung der Eigentemperatur den Ventrikel unter Umständen in einen Erregungszustand versetzt? Um dies zu entscheiden, haben wir uns der mechanischen Reizung des Wärmezentrums mittels des Stiches bedient. In unseren früheren Versuchen<sup>1)</sup> hatte sich

1) a. a. O. Bd. 75, S. 416.

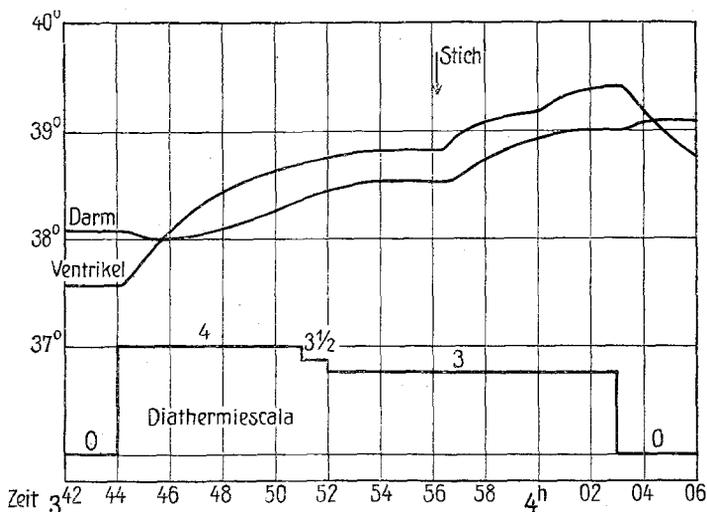
ergeben, daß die Ausführung des Wärmestiches im Gegensatz zu der Injektion fiebererregender Substanzen nicht sofort zu einer Temperaturerhöhung in den Seitenventrikeln führt. Die Erhöhung der Temperatur stellt sich dort vielmehr durchschnittlich erst 15—45 Minuten nach dem Stich ein und steigt dann wesentlich langsamer an; noch etwas später fängt der Darm an zu steigen. Dieses von uns festgestellte Verhalten des Regulierungszentrums deckt sich auch völlig mit den zahlreichen bisherigen Erfahrungen über das Verhalten der Körpertemperatur nach dem Wärmestich; denn frühestens 20 Minuten nach dem Stich sind Steigerungen im Darm beobachtet worden, meist dauerte es 1—2 Stunden, bis dieselben sich einstellten. Wir dürfen daraus den Schluß ziehen, daß das normale Temperaturregulierungszentrum sich gegen den momentanen Insult des Stiches ziemlich indifferent verhält. Es war nun zu erwarten, daß bei einem durch Diathermie in erhöhte Eigenwärme versetzten Zentrum sich dieses Latenzstadium ändern würde, und zwar im Sinne der Verkürzung, wenn die Erwärmung einen Zustand erhöhter Erregbarkeit schafft, umgekehrt durch Verlängerung, wenn dadurch eine Beruhigung herbeigeführt wird.

Technisch sind wir in folgender Weise vorgegangen. Die Tiere wurden wie gewöhnlich mit dem Bauch auf den Thermophor gelegt und fixiert. In den rechten Seitenventrikel wurde ein Thermoelement gebracht, auf der genau korrespondierenden linken Seite ein Trepanloch von 5 mm Durchmesser gebohrt und in demselben ein Glasstab von 3 mm Durchmesser mit Wachs leicht befestigt. Dann wurde die Haut durch kleine Klemmen wieder zusammengezogen und mit Watte bedeckt. Wenn Darm- und Ventrikeltemperatur konstant geworden waren, so wurde der Diathermiestrom quer durch die Seitenventrikel eingeschaltet. War dann die für die betreffende Stromstärke gewohnte Temperatur im Ventrikel erreicht und gleichmäßig eingestellt, so wurde auf dieses erwärmte Zentrum der Stich appliziert und die darauffolgenden Temperaturveränderungen im Ventrikel und Darm genau beobachtet. Bei drei Versuchen war das Resultat dasselbe: unmittelbar oder längstens 2 Minuten nach dem Einstich stieg die Temperatur im Ventrikel an, gerade so, wie wenn eine fiebererregende Substanz eingespritzt worden wäre. Als Beispiel dafür sei auf Fig. 7 verwiesen, herrührend von Versuch 24. Dabei ist aber zu bemerken, daß die Steigerung im Darm nicht bei allen drei Versuchen so rasch dem Stich nachfolgte wie hier; zweimal geschah dies nur zögernd, wie wir es auch vom normalen Tier her gewohnt sind. Es unterscheidet sich also auch beim diathermierten

Tier der Erfolg des Wärmestichs doch etwas von dem Effekt, welchen pyrogene Substanzen regelmäßig hervorrufen.

Wir glauben diese gegenüber dem Normaltier ganz bedeutend beschleunigte Reaktion der Seitenventrikel auf den Wärmestich so deuten zu müssen, daß die mittels Diathermie erhöhte Eigentemperatur des Ventrikels eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit desselben auf die mechanische Verletzung hervorgerufen hat.

Unter Berücksichtigung aller unserer Resultate an normalen und fiebernden Tieren kommen wir zu dem Ergebnis, daß die Erwärmung



Figur 7.

der Temperaturregulierungszentren nicht einen antipyretischen Effekt auslöst, sondern je nach dem Grad der Erhöhung eine Steigerung der Erregbarkeit hervorruft, die spontan oder auf mechanische Reize hin zur Erhöhung der Körpertemperatur führt.

Es stehen somit unsere Resultate in einem Gegensatz zu denen von Barbour. Zweifellos sind beide Versuchsserien richtig durchgeführt und beobachtet worden. Wie ist also das differente Ergebnis zu erklären? Vorläufig nur durch die verschiedene Methodik. Welche von den beiden gibt aber richtigen Aufschluß über die Vorgänge bei pathologischen Zuständen? Wenn es ganz sicher ist, daß die Diathermieströme wirklich keinen anderen Einfluß auf das Gewebe haben, als einen rein thermischen, dann möchten wir unsere Resultate für die maßgebenden halten, weil sie die nämlichen waren beim normalen

und pathologischen Tier. Die abweichenden Ergebnisse Barbours wären dann nur in der Weise zu erklären, daß die vorausgehende, doch ziemlich schwere Verletzung einen Zustand mit anormaler, eventuell sogar umgekehrter Reaktion geschaffen hat. In diesem Falle müssen wir allerdings verzichten auf die gefällige Theorie der Selbstregulierung der Körpertemperatur durch die Blutwärme in der Form, wie sie Barbour aufgestellt hat. Die Lösung der Frage, wie diese Schutzregulierung, falls sie überhaupt außerhalb des Rahmens der normalen Einstellungsfähigkeit auf gewöhnliche oder erhöhte Temperatur besteht, sich vollziehe, wäre dann wohl mehr in chemischer als in rein physikalischer Richtung zu suchen. Eigentlich erscheint auch eine solche besondere Sicherheitsvorrichtung nicht unbedingt nötig, solange man ein von der Zentralregulierung abhängiges Zusammenarbeiten von Wärmeproduktion und Wärmeabgabe und damit die Fähigkeit der Einstellung auf bestimmte Fiebertemperaturen annimmt. Bis jetzt waren wir gewöhnt, das Fieber lediglich als ein Mit-Symptom der allgemeinen Infektion des Körpers zu betrachten. Ob es im Interesse der Erhaltung des Individuums liegt, ein einzelnes Symptom aus diesem Komplex automatisch auszuschalten, können wir noch nicht wissen.

Auf alle Fälle haben uns die Diathermieversuche wieder einen neuen Aufschluß über das rätselhafte Verhalten der Zentren nach dem Temperaturstich gebracht; weitere Versuche verschaffen uns hoffentlich noch mehr Klarheit hierüber.

### Zusammenfassung.

Durch Ansetzen kleiner Elektroden an den entsprechenden Stellen des Schädels läßt sich mit Diathermie die Temperatur in den Seitenventrikeln beliebig erhöhen. Die Steigerung ist proportional der angewandten Strommenge.

Am normalen wie am fiebernden Tier bleibt eine Erhöhung der Eigentemperatur des Zwischenhirns um etwa  $1^{\circ}$  während 10 bis 14 Minuten ohne Einfluß auf die Darmtemperatur; stärkere Ströme mit raschem Steigen der Ventrikeltemperatur auf zwei und mehr Grad verursachen schon nach 2—3 Minuten ein langsames oder rascheres Steigen der Darmtemperatur, und zwar sowohl bei normalen wie bei fiebernden Tieren. Wird durch Diathermie das Temperaturregulierungszentrum um etwa  $1^{\circ}$  konstant erwärmt, so bewirkt der Wärmestich ein fast sofortiges Steigen der Ventrikel-

temperatur, während beim normalen Tier diese Steigerung sich erst nach 15—45 Minuten einstellt.

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Erwärmung der Temperaturregulierungszentren mittels Diathermie keinen Beruhigungs- sondern eher einen Erregungszustand schafft. Es ist deshalb zweifelhaft, ob eine passive Einstellung des Temperaturregulierungszentrums, abhängig von der Blutwärme, als eine regelmäßig funktionierende Sicherheitsvorrichtung existiert.

---