

desselben fehlen, auch keine deutlichen Verengerungen u. s. w. anderer Ostien bestehen noch Störungen der Nieren.

Wohl mag genannte Endocarditis bei der totalen Hypertrophie des beschriebenen Herzens eine Rolle gespielt haben, doch müssen wir sagen, dass wenn wir nicht an idiopathische Wachstumssteigerung, an eine Art embryonalen Riesenwuchses denken wollen, die Ursache auch dieses Falles ziemlich dunkel ist.

---

## X.

### Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

#### Experimentaluntersuchungen über Antipyrese und Pyrese, nervöse und künstliche Hyperthermie.

Von Dr. Paul Richter, prakt. Arzt.

---

#### I. Der physiologische Mechanismus der Wirkungs- weise der Antipyretica.

Die Bereicherung des modernen Arzneivorrathes mit einer Reihe von Mitteln, welche im Stande sind, die fieberhaft erhöhte Eigentemperatur zur Norm zu bringen, hat neben ihrer eminenten praktischen Wichtigkeit am Krankenbett auch die Bedeutung gehabt, die theoretische Seite der Frage nach der Ursache und dem Wesen des Fiebers in den Vordergrund treten zu lassen. War doch nunmehr die Möglichkeit gegeben, auf dem Wege des pharmakologischen Experimentes das innerste Wesen der fieberbekämpfenden Wirkung zu ergründen und überdies auch die Einzelvorgänge genauer zu verfolgen, aus welchen sich dieselbe zusammensetzt. Das Studium der Hilfsmittel, mittelst deren sich der überhitzte Organismus unter dem Einflusse der Antipyretica seiner Wärme entledigt, seine Temperatur niedrig erhält und schliesslich bei Nachlass der Wirkung zu seiner Fiebertemperatur wieder zurückkehrt, eröffnete die Perspective, von anderen, als den bisher betretenen Wegen aus, vorhandene Anschauungen zu bestä-

tigen oder neues Licht in eines der dunkelsten und umstrittensten Gebiete moderner Pathologie zu bringen.

Bei einer kurzen kritischen Würdigung der gebräuchlichsten Theorien der antipyretischen Wirkung kommen vor Allem die Anschauungen in Betracht, welche die Störungen, die das Fieber in der Wärmebilanz des thierischen Organismus hervorbringt, in das Auge fassen und den zwei Factoren gemäss, aus denen sich dieselbe zusammensetzt, der Wärmeproduction und der Wärmeabgabe, in der Beeinflussung nach der einen oder der andern Richtung das Wesen der antipyretischen Wirkung statuiren.

In der That, wer in der Steigerung des Stoffumsatzes die eigentliche Ursache des Fiebers bezw. der Wärmesteigerung erblickte, konnte, wenn der Nachweis geliefert wurde, dass die Antipyretica den gesteigerten Stoffzerfall beschränkten, hierin den Schwerpunkt ihrer Thätigkeit erblicken. Nun liegen allerdings eine Reihe von Untersuchungen der verschiedensten Autoren vor, welche während des Temperaturabfalles und der Apyrexie eine Verminderung z. B. der Kohlensäure- und der Stickstoffausfuhr ergeben. Maragliano<sup>1)</sup> hat bei seinen Untersuchungen speciell über das Kairin als Ursache hiervon eine Alteration des Gasaustausches des Blutes und eine hierdurch bedingte Verlangsamung der innern Athmung angesprochen. Indess fehlte hierbei zunächst schon der Nachweis, dass die Stoffwechselverminderung auch wirklich die Ursache des Absturzes der Temperatur sei und nicht vielmehr die Folge. Ferner musste der Umstand befremdend wirken, dass die geschilderten Stoffwechseländerungen auch beim Gesunden constatirt wurden, ohne hier eine nennenswerthe Temperaturänderung herbeizuführen. Dazu kam noch, dass das Resultat der Stoffwechselversuche auch als kein ganz unzweideutiges erschien, seitdem Kumagawa<sup>2)</sup> in einer sehr sorgfältigen Versuchsreihe den Nachweis erbracht hatte, dass mit Ausnahme von Chinin und Antipyrin alle andern Antipyretica, weit entfernt den Eiweisszerfall zu beschränken, ihn vielmehr steigern. Bezüglich der Kohlensäureausscheidung ist eine derartige Verschiedenheit nicht bekannt, doch ist der mit Recht

<sup>1)</sup> Centralblatt für med. Wissensch. 1884. No. 39 u. 40.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 113. S. 134.

erhobene Einwand hier entgegenzustellen, dass ein nicht fiebrnder, gut genährter und mässig arbeitender Mensch, wenn er durch Ruhe und Fasten seine Production auf die Hälfte und mehr erniedrigt, deshalb keine Erniedrigung seiner Eigenwärme erfährt, sondern in Folge normaler Regulirvorrichtungen seine Temperatur unverändert erhält. Wenn daher unter dem Einfluss der Antipyretica ein Thier seinen Stoffwechsel und seine Wärmeproduction um etwas vermindert — und die gefundenen Verminderungen betragen höchstens 15 pCt. — so ist nicht abzusehen, wie dies zu einer Verminderung der Eigenwärme führen sollte, wenn nicht entweder durch das Fieber oder die Antipyretica störend in die Regulation eingegriffen würde. —

Dem gegenüber stellten andere wieder den in Mitleidenschaft gezogenen Wärmeabgabeapparat bei der Theorie der antipyretischen Wirkung in den Vordergrund, anknüpfend an die alte Traube'sche Lehre, wonach in einem Spasmus der Gefässmusculation und dadurch bedingter Wärmestauung der Grund der fieberhaften Temperatursteigerung gesucht werden sollte. Schon Maragliano<sup>1)</sup> hatte bei seinen Untersuchungen über das Kairin allerdings mittelst unzureichender Methoden, nemlich des Winternitz'schen Calorimeters gefunden, dass bis zum Eintreten der Apyrexie die Wärmeabgabe gewaltig steige, um dann, entsprechend der emporschnellenden Temperatur, wieder abzunehmen; mittelst des Mosso'schen Plethysmographen wurde überdies nachgewiesen, dass Hand in Hand damit eine Erweiterung und consecutive Verengerung der Hautgefäße ginge; erstere sollte auch während der Apyrexie vorhanden sein. Indessen hatte Maragliano, wie bereits früher hervorgehoben, hierin nicht den Schwerpunkt der Kairinwirkung erblickt. Dagegen sah Murri<sup>2)</sup> dieselbe nur in einem Einflusse auf die Hautgefäße und zwar sollte dieser wegen der Schnelligkeit des Eintretens der Defervescenz ursprünglich in einer Dilatatorenerregung bestehen, darauf sollte dann ein Zustand geschwächter Functionsfähigkeit der Dilatatoren folgen, nunmehr die nicht geschwächten Constrictoren,

<sup>1)</sup> a. a. O.; ferner Zeitschrift für klin. Medicin. 1888. XIV. 4. und 1890. XVII. 3 u. 4.

<sup>2)</sup> A. Murri, Sull' meccanismo dell' antipyrin cairinica. Bulletins delle science med. April—Mai 1884.

der Hemmung seitens ihrer Antagonisten entledigt, allein in Thätigkeit treten und somit die Erscheinung des dem Abklingen der Kairinwirkung folgenden Schüttelfrostes ausgelöst werden. Murri verhehlte sich selbst die Schwierigkeiten nicht, die sich für seine Theorie aus der Verschiedenheit der Kairinwirkung beim Fiebernden und Gesunden ergaben, indess glaubte er dieselben durch die verschiedenen Temperaturgrade beider genugsam erklärt; in der höheren Bluttemperatur, der Verminderung des Gefässtonus beim Fiebernden, der grösseren Erregbarkeit seines vasomotorischen Apparates sah er genug abnorme Bedingungen gegeben, um die Kairinwirkung stürmischer in die Erscheinung treten zu lassen. Versuche, bei denen Murri zeigte, dass an Gesunden, deren Körpertemperatur durch warme Bäder gesteigert war, Kairin ebenfalls eine rasche Herabsetzung derselben bewirkte, sollten dieser Hypothese zur Stütze dienen.

Gegen Murri's Auffassung wandte sich Henrijeau<sup>1)</sup>; er findet, dass die Sauerstoffaufnahme Fiebernder unter dem Einflusse der Antipyretica sich vermindert, nicht aber die Gesunder und leugnet eine vermehrte Wärmeabgabe als Ursache der antithermischen Wirkung dieser Mittel; „denn sonst müsste ebenso wie unter dem Einflusse kühler Bäder eine Vermehrung der Sauerstoffaufnahme stattfinden“: „Diese Mittel müssen durch Herabsetzung der Oxydationsprozesse wirken, sie verringern aber die physiologische Oxydation nicht, sind auch ohne Einfluss auf die durch Abkühlung gesteigerte; sie wirken nur der fieberhaft gesteigerten Oxydation entgegen.“

Hier, bei der Erklärung der Differenz der antipyretischen Wirkung am gesunden und fiebernden Organismus war zunächst der Punkt, an welchem sich die bisher besprochenen Theorien unzureichend erwiesen und erweisen mussten, weil sie einem beim Zustandekommen der fieberhaften Temperatursteigerung wesentlich beteiligten Factor in seiner Bedeutung nicht gerecht werden: der Wärmeregulation. In dieser hatte Liebermeister<sup>2)</sup> den Angelpunkt der Fieberfrage erkannt und das

<sup>1)</sup> Citirt nach Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie u. s. w. Bd. XVII. S. 351.

<sup>2)</sup> Liebermeister, Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. „Wärmeregulation und Fieber.“ Sammlung klin. Vorträge.

Fieber definiert als „Einstellung auf einen höheren Temperaturgrad“; so erklärten sich dann in befriedigender Weise die einzelnen Phasen des Fiebers: Der Fieberfrost mit allen Zeichen des Sparens von Wärme und rascher Production, die Febris continua mit ihrem annähernden Gleichgewicht zwischen Production und Abgabe und ihren dem Gesunden vergleichbaren, nur eben einem höheren Temperaturgrade angepassten Verhältnissen der Wärmebilanz, und endlich das Stadium der absinkenden Temperatur mit den durch das Zurückgehen der Regulirung auf einen niedrigeren Grad bedingten und also erst secundären Bestrebungen des Organismus seiner überflüssigen Wärme sich zu entäussern.

In dem Zurückbringen der Regulirung auf den normalen Grad, dieser „Umstellung“ der Regulation, erblickte Filehne<sup>1)</sup> das Wesen der antipyretischen Wirkung; diese zunächst am Kairin gemachten Erfahrungen der Thier- und Krankenbeobachtung experimentell, speciell auf dem Wege calorimetrischer Untersuchungen zu bestätigen, war zunächst die Aufgabe vorliegender Arbeit.

Es sind nun von Girard<sup>2)</sup>, Martin<sup>3)</sup> und nachdem vorliegende Untersuchungen bereits abgeschlossen waren, von Gottlieb<sup>4)</sup> Studien veröffentlicht worden, die sich mit dem Einflusse der Antipyretica auf gewisse „Regulationscentren der Wärme“ beschäftigen und der modernen Tendenz entsprechend, dieselben an gewissen Stellen des Grosshirns zu localisiren suchen und aus einer Einwirkung auf letztere die Antipyrese erklären. Wir können diesen Untersuchungen für unsere vorliegenden Zwecke keine Beweiskraft zuerkennen, insofern dieselben, wie wir später zeigen werden, von falschen Prämissen ausgehen und einen Zustand, der vom Fieber weit verschieden ist, mit demselben identificiren; wir kommen auf die Untersuchungen genannter Autoren später zurück.

Es handelte sich für uns nun zunächst darum, einen Stoff zu finden, dessen Einverleibung in den Organismus den Symp-

<sup>1)</sup> Filehne, Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 45. 1883. No. 6. — Verhandlungen des Congresses zu Wiesbaden. 1885. — Lehrbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. S. 84 u. folg.

<sup>2)</sup> Revue médicale de la Suisse Romande. 1887.

<sup>3)</sup> Citirt nach Schmiedeberg, Arzneimittellehre. 1887.

<sup>4)</sup> Arch. für exp. Pathologie. Bd. XXVI.

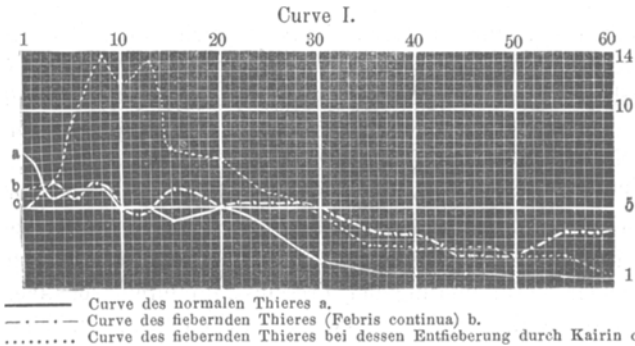
tomencomplex eines Fiebers mit entsprechend grosser Temperaturerhöhung ohne zu schwere schädigende Nebenwirkung erzeugte. Septisches Fieber hervorrufende bakterielle Flüssigkeiten erwiesen sich uns deshalb nicht geeignet, weil es uns mit ihnen einerseits nicht gelang, in verhältnissmässig kurzer und berechenbarer Zeit so deutliche Ausschläge in der Temperaturcurve zu erzielen, wie sie für calorimetrische Versuche nothwendig waren, weil ferner sich mit ihnen ein continuirliches Fieber nicht erzielen liess, vielmehr die Curve fortwährende, beträchtliche Schwankungen aufwies, und weil endlich bei Dosen, welche uns eine für unsere Zwecke brauchbare grosse Temperaturexacerbation lieferten, die Thiere gewöhnlich so schwer geschädigt wurden, dass sie innerhalb 24 Stunden erlagen. Was die Thierspecies betrifft, so zeigten sich Kaninchen, an denen Naunyn seine pyretischen Versuche grösstentheils angestellt hatte, für unsere Zwecke wenig brauchbar, sowohl ihrer labilen Eigenwärme wegen als auch durch ihre bekannte Eigenschaft, auf fiebererzeugende Eingriffe sehr häufig mit absinkender Temperatur zu reagieren. Dagegen erwies sich uns die von Zunz und Aronsohn<sup>1)</sup> empfohlene sterilisirte Heujauche als ein sehr zuverlässiges fiebererzeugendes Agens. Mit einer Menge von 10—12 ccm gelang es uns bei Hunden constant — aufgestiegene Zweifel, ob der Effect nicht einfach der Injection der Flüssigkeitsmenge zuzuschreiben sei, wurden durch Controlversuche mit den gleichen Quantitäten Wassers (bezw. physiologischer Kochsalzlösung) widerlegt — in verhältnissmässig kurzer Zeit (etwa 3 Stunden) eine Temperatursteigerung von 2—3 Grad hervorzurufen, die sich selbst überlassen etwa 8 Stunden anhielt. Dabei wurden die Thiere, welche ausser einer mässigen Unruhe, dyspnoischer Athmung und trockener Zunge keine weiteren Symptome zeigten, ausser einer nach Absinken der Temperatur mitunter zurückbleibender Verminderung der Fresslust, in ihrem sonstigen Verhalten so wenig alterirt, dass es möglich war, an demselben Thiere wiederholt den fieberhaften Zustand hervorzurufen. Wurden die Thiere getödtet, so ergaben die Sectionen constant ein negatives Resultat, speciell ergaben Selbstfärbeversuche, dass Capillarthrombosen nicht vorhanden waren.

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. No. 3 und 4.

Studirt wurde der Mechanismus der antipyretischen Wirkung am Kairin. Trotz seiner geringen praktischen Bedeutung empfahl es sich vor allen Antipyreticis am meisten für unsere Versuche, nachdem bei der Promptheit der Wirkung, der raschen Expedirung ungeheurer Wärmemengen und ihrer ebenso jähen Wiedergewinnung, Filehne auch ohne den ziffermässigen Nachweis des calorimetrischen Experimentes durch Inspection und Temperaturmessungen den Mechanismus des Eingriffes genügend klar gelegt hatte, und weil sich der Schnelligkeit jener Vorgänge entsprechend für die calorimetrische Messung von ihm besonders eclatante Ergebnisse erwarten liessen. Das Calorimeter, welches zur Anwendung kam, war das von Richet erfundene<sup>1)</sup>.

Der Gang der Versuche war nun derart, dass, nachdem am normalen Thiere die Wärmeabgabe und die Wärmeproduction bestimmt waren, dasselbe zunächst an dem fiebernden Thiere geschah, und sich hieran calorimetrische Messungen während des Absinkens der Temperatur, während der Apyrexie und während des Stadiums des erneuten Wärmeanstiegs anschlossen. Wir lassen zunächst die Versuchsbeispiele für die einzelnen besprochenen Stadien folgen:

I. Versuchsreihe für a) das normale, b) das fiebernde, c) das sich unter Kairin entfiebernde Thier.



Versuch a) Normaler Hund. Gewicht 4,3 kg. Eigentemperatur 38,1. Zimmertemperatur 19,5° (die Schwankungen derselben und die aus denselben sich ergebenden Correcturen sind im Folgenden bereits erledigt.

<sup>1)</sup> Ueber die Anwendung und die nothwendigen Berechnungen cf. Stern, Dieses Archiv Bd. 115. S. 14.

Calorimetrischer Versuch. 8. Mai 7 Uhr 16 Min. bis 8 Uhr 16 Min.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
7 Uhr 17 Min.	8	7 Uhr 46 Min.	140
7 - 19 -	19	7 - 51 -	150
7 - 21 -	31	7 - 56 -	158
7 - 24 -	49	8 - 1 -	166
7 - 26 -	59	8 - 6 -	173
7 - 29 -	74	8 - 11 -	179
7 - 31 -	83	8 - 16 -	185
7 - 41 -	129		

Temperatur nach der Herausnahme ebenfalls 38,1°.

Wärmeabgabe also = Wärmeproduction entsprechend 185.65 ccm = 12025 Calorien.

Versuch b) 8 Uhr 18 Min. erhält derselbe Hund 9 ccm sterilisierter Heujauche.

10 Uhr 5 Min.	Temp. 39,6
10 - 50 -	- 40,2
11 - 16 -	- 40,8.

Calorimetrischer Versuch von 11 Uhr 17 Min. bis 12 Uhr 17 Min. Zimmertemperatur 19,7°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
11 Uhr 18 Min.	5	11 Uhr 42 Min.	134
11 - 20 -	18	11 - 47 -	159
11 - 22 -	29	11 - 52 -	179
11 - 25 -	48	11 - 57 -	198
11 - 27 -	58	12 - 2 -	215
11 - 30 -	72	12 - 7 -	228
11 - 32 -	84	12 - 12 -	245
11 - 37 -	108	12 - 17 -	265

Temperatur bei der Herausnahme immer noch 40,8.

Wärmeabgabe = Wärmeproduction = 17225 Calorien.

Versuch c) 9. Mai. Derselbe Hund erhält 11 Uhr Vorm. (Temp. 38,2) 9 ccm sterilisierter Heujauche.

2 Uhr — Min.	Temp. 39,9	4 ccm nachgespritzt.
2 - 40 -	- 40,1	Injicirt 0,3 Kairin.
2 - 55 -	- 39,9.	

Calorimetrischer Versuch von 2 Uhr 56 Min. bis 3 Uhr 56 Min.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
2 Uhr 57 Min.	6	3 - 4 -	78
2 - 59 -	19	3 - 6 -	101
3 - 1 -	38	3 - 9 -	140



Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
3 Uhr 11 Min.	157	3 Uhr 36 Min.	277
3 - 14 -	194	3 - 41 -	292
3 - 21 -	222	3 - 46 -	303
3 - 26 -	246	3 - 51 -	314
3 - 31 -	262	3 - 56 -	321.

Temperatur bei der Herausnahme 38,2°.

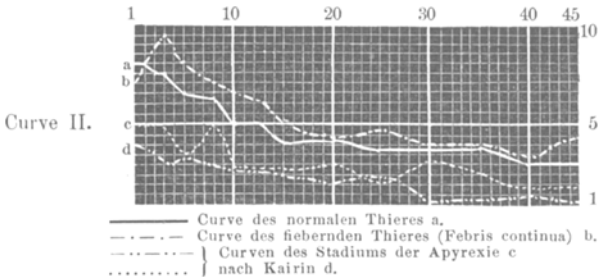
Wärmeabgabe, entsprechend 65.321 ccm = 20865 Calorien.

Dabei hat das Thier 1,7° Wärme verloren. Das Gewicht des Thieres beträgt 4,3 kg; die spezifische Wärme des Thierkörpers zu 0,83 gerechnet, entspricht dieser Wärmeverlust einer Wiederproduction von

$$1,7 \cdot 0,83 \cdot 4300 = 6067 \text{ Calorien.}$$

Wärmeproduction also = 20865 - 6067 = 14798 Calorien.

II. Versuchsreihe a) am normalen, b) am fiebernden, c) und d) am bereits entfieberten Thier.



a) Kleiner Hund. Gewicht 2650 g. Temp. 38,1.

Calorimetrischer Versuch von 7 Uhr 17 Min. bis 8 Uhr 2 Min. Zimmer-temp. 19,3°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
7 Uhr 18 Min.	8	7 Uhr 37 Min.	111
7 - 20 -	23	7 - 42 -	128
7 - 22 -	36	7 - 47 -	145
7 - 25 -	55	7 - 52 -	165
7 - 27 -	65	7 - 57 -	180
7 - 30 -	80	8 - 2 -	195.
7 - 32 -	88		

Temp. 38,1. Wärmeproduction entsprechend 195.65 ccm = 12675 Calorien.

8 Uhr 5 Min. erhält derselbe Hund 7 ccm sterilisierter Heujauche.

9 - 30 - Temp. 39,1. 3 ccm nachgespritzt.

12 - 30 - - 40,8.

b) Calorimetrischer Versuch von 12 Uhr 30 Min. bis 1 Uhr 15 Min.  
Zimmertemp. 19,5°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
12 Uhr 31 Min.	7	12 Uhr 50 Min.	126
12 - 33 -	26	12 - 55 -	149
12 - 35 -	42	1 - — -	169
12 - 38 -	63	1 - 5 -	188
12 - 40 -	76	1 - 10 -	204
12 - 43 -	94	1 - 15 -	226
12 - 45 -	104		

Temperatur bei der Herausnahme 40,8.

Wärmeabgabe, 226.65 ccm, = 14690 Calorien.

1 Uhr 30 Min.	Temp. 40,7	injicirt 0,3 Kairin
2 - 20 -	-	38,6
2 - 45 -	-	37,8
3 - 10 -	-	37,2.

c) Calorimetrischer Versuch von 3 Uhr 10 Min. bis 3 Uhr 55 Min.  
Zimmertemp. 19,4°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
3 Uhr 11 Min.	5	3 Uhr 30 Min.	74
3 - 13 -	15	3 - 35 -	84
3 - 15 -	23	3 - 40 -	100
3 - 18 -	38	3 - 45 -	113
3 - 20 -	44	3 - 50 -	122
3 - 25 -	58	3 - 55 -	131

Herausgenommen mit einer Temperatur von 38,5°.

Wärmeabgabe, 131.65 ccm, = 8515 Calorien.

Wärmeproduction =  $0,83 \cdot 1,3 \cdot 2650 = 2859$  -

Aufgesammelte Wärme = 11374 Calorien.

d) Derselbe Hund erhält den nächsten Tag 12 Uhr und 2 Uhr 30 Min. je 6 ccm sterilisirter Heujauche, worauf die Temperatur von 38,3 auf 40,1° steigt.

3 Uhr 10 Min. Temp. 40,2 injicirt 0,25 Kairin.

3 - 55 - - 37,3.

Calorimetrischer Versuch von 3 Uhr 56 Min. bis 4 Uhr 41. Min. Zimmertemp. 19,8°.

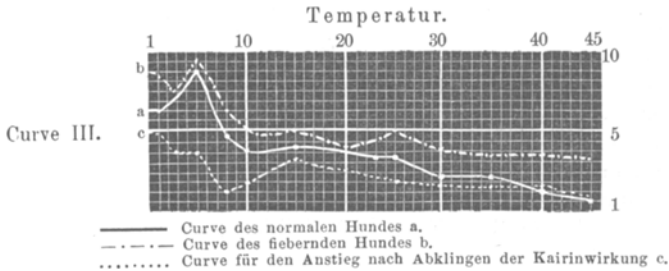
Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
3 Uhr 57 Min.	4	4 Uhr 21 Min.	67
3 - 59 -	10	4 - 26 -	73
4 - 1 -	17	4 - 31 -	80
4 - 6 -	32	4 - 36 -	88
4 - 11 -	45	4 - 41 -	94
4 - 16 -	55		

Temperatur nach der Herausnahme 37,5°.

Wärmeabgabe = 6110 Calorien.

Wärmeproduction = 6550 Calorien.

III. Versuchsreihe: Stadium der a) normalen, b) Fieber- und c) der nach Abklingen der Kairinwirkung wieder ansteigenden



a) Normaler Hund. 4 kg. Temp. 38,1°. 31. Mai 1889.

Calorimetrischer Versuch von 10 Uhr 2 Min. bis 10 Uhr 47 Min.

Zimmertemp. 20,3°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
10 Uhr 3 Min.	6	10 Uhr 22 Min.	98
10 - 5 -	19	10 - 27 -	116
10 - 7 -	35	10 - 32 -	130
10 - 10 -	49	10 - 37 -	143
10 - 12 -	57	10 - 42 -	153
10 - 17 -	78	10 - 47 -	161

Temp. 38,1°.

Wärmeproduction, 161.65 ccm, = 10465 Calorien.

b) Derselbe Hund erhält 1. Juni 1889 früh 6 Uhr 10 ccm sterilisirter Heujauche. Temp. 38,1°.

10 Uhr Temp. 39,2 3 ccm nachgespritzt.

12 - - 39,3

2 - - 39,8.

Calorimetrischer Versuch von 2 Uhr 1 Min. bis 2 Uhr 46 Min. Zimmertemp. 20,5°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
2 Uhr 2 Min.	8	2 Uhr 21 Min.	112
2 - 4 -	22	2 - 26 -	137
2 - 6 -	39	2 - 31 -	157
2 - 9 -	57	2 - 36 -	171
2 - 11 -	67	2 - 41 -	185
2 - 16 -	91	2 - 46 -	198

Temperatur bei Herausnahme unverändert.

Wärmeproduction, 198.65 ccm, = 12870 Calorien.

Versuch c) Derselbe Hund hat 2. Juni Morgens 38,4°; injicirt 10 ccm Heujauche 6 Uhr Morgens.

10 Uhr — Min.	Temp.	39,9	
11 - — -	-	40,1	injecirt 6 ccm sterilisirter Heujauche.
12 - — -	-	40,3	injecirt 0,3 Kairin.
12 - 45 -	-	37,6	
1 - — -	-	37,2	
1 - 30 -	-	37,5	
2 - 30 -	-	38	Hund zeigt Schüttelfrost.

Calorimetrischer Versuch von 2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 15 Min. Zimmer-temp. 20,3°.

Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm	Zeit	Abgeflossene Wassermenge in ccm
2 Uhr 31 Min.	5	2 Uhr 50 Min.	65
2 - 33 -	13	2 - 55 -	78
2 - 35 -	21	3 - — -	90
2 - 38 -	27	3 - 5 -	101
2 - 40 -	32	3 - 10 -	113
2 - 45 -	50	3 - 15 -	123

Temperatur bei der Herausnahme 39,6°.

Wärmeproduction, 123.65 ccm, = Abgabe + Anhäufung (letztere = 4000.0,83.1,6) = 13316 Calorien.

### Discussion der Versuche und Theorie der Kairinwirkung.

Betrachten wir zunächst die Curven der Versuchsreihe I — sämtliche Curven sind derart angefertigt, dass die Ausflussmengen als Ordinaten, die Zeiten als Abscissen eingetragen sind — so fällt zunächst als bemerkenswerth in's Auge, wie auf der Höhe des Fiebers die Curve des Fieberthieres mit derselben Gleichmässigkeit verläuft, wie die des normalen, mit dem Unterschiede nur, dass sie sich länger auf der Höhe erhält als erstere und langsamer abfällt. Die Curve des unter Kairin gesetzten fiebernden Thieres giebt den calorimetrischen Beleg für das, was die blosse Beobachtung schon an dem unter Kairin sich brüsk entfiebernden Menschen erweist: Wir sehen, wie vorzüglich nunmehr die Wärmeabgabemechanismen functioniren und „wie der Organismus alle Schleusen öffnet und ungeheure Wärmemengen entlässt“ (Filehne). Dem Höhepunkt der Kairinwirkung entsprechend steigt ungefähr 20 Minuten nach der Injection die Curve der Wärmeabgabe besonders steil an, um erst allmählich abzusinken. Die Wärmeabgabe, die bei dem normalen Thiere

ungefähr 12000, beim fiebernden dagegen über 17000 Calorien betrug, entspricht jetzt unter dem Einflusse der Kairinwirkung fast 21000, das heisst sie hat gegen die des normalen Thieres gegen 75 pCt., gegen die Wärmeausstrahlung des fiebernden etwa 25 pCt. zugenommen. Die Verminderung der Production ist dagegen bei der Herbeiführung des Temperaturabfalles nur in verschwindendem Maasse betheiltigt; sie ist mit etwa 15000 Calorien bei dem unter Kairin sich entfiebernden Thiere zwar gegen die Wärmeproduction auf der Höhe des Fiebers um etwa  $\frac{1}{3}$  herabgesetzt, aber immer noch um ebensoviel grösser, als die des normalen Thieres.

Hieraus ergibt sich, dass im Wesentlichen das Kairin nach der Seite der Wärmeabgabe hin gewirkt hat; soweit indessen würden sich die Versuche noch in voller Uebereinstimmung mit der vorher besprochenen Murri'schen Theorie der antipyretischen Wirkung befinden, unhaltbar wird diese Theorie erst durch die Versuchsergebnisse beim apyretisch gemachten und bei dem zu seiner Fiebertemperatur wieder zurückkehrenden Thier.

Das Resultat der Versuchsreihe II ergibt nemlich bei dem durch Kairin apyretisch gemachten Thiere nicht nur keine Steigerung der Wärmeabgabe, wie sie nach Murri's Ansicht voraussetzen wäre, sondern ein beträchtliches Zurückbleiben derselben sogar unter der Norm. Vergleichen wir hier die Curven des normalen und des entfieberten Thieres, so sehen wir letztere von vornherein niedriger einsetzen und diesen niedrigeren Verlauf durchweg beibehalten. Besonders ausgesprochen ist dies in dem Versuch d) der II. Reihe, wo die annähernd gleich gebliebene Temperatur während des Experimentes sich in der Gleichmässigkeit der Curve ausspricht. Was die ziffermässigen Werthe betrifft, so betrug die Wärmeabgabe in der durch Kairin bewirkten Apyrexie, das heisst ausserhalb des Stadiums der Entfieberung und ebenso ausserhalb des Stadiums des Wiederanstiegs, etwa 8500 Calor. (in einem zweiten Versuche sogar nur etwas über 6000); sie hatte auf der Höhe des Fiebers etwa 14500 Calor. betragen; sie ist also, weit entfernt zuzunehmen, um weit über  $\frac{1}{3}$  des im Fieber erreichten Werthes heruntergegangen und auch gegen die Norm (12500 Calor.) um etwa 30 pCt. vermindert.

Es ist also das Kairin wohl im Stande gewesen, durch eine beträchtliche Steigerung der Wärmeabgabe den fiebernden Organismus abzukühlen; sobald er aber abgekühlt ist, nimmt die vermehrte Wärmeabgabe wieder ab, ja wird sogar **geringer** als in der Norm. Der blosse Einfluss auf die wärmeabgebenden Apparate kann also die **Dauer** der Wirkung nicht erklären, denn sonst wäre nicht recht ersichtlich, warum diese Wirkung an einem ganz bestimmten Punkte Halt macht und in ihr Gegentheil umschlägt, dann nehmlich, sobald das Versuchsthier auf die Temperatur gebracht ist, welche mehr oder weniger derjenigen gleicht, die es unter gewöhnlichen, gesunden Verhältnissen so zäh festhält.

Ermöglicht wird aber dem Warmblüter, seine Temperatur unter gesunden Verhältnissen trotz der verschiedenartigsten äusseren Bedingungen im Ganzen unverändert zu erhalten, durch die ihm eigenthümliche Fähigkeit der Wärmeregulation, und es liegt nun der Gedanke nahe, nachzusehen, ob und inwiefern in diese einerseits bei Entstehung des Fiebers, andererseits bei seiner Bekämpfung durch die Antipyretica störend eingegriffen ist. Die Frage lässt sich auf dem von Filehne (Archiv für Anatomie u. s. w. 1886) angegebenen experimentellen Wege erledigen: Wir bestimmen die Breite der Regulation durch Ermittlung der Grenzpunkte, an denen der Organismus sich gegen jede Aenderung seiner Eigenwärme, sei es nach unten oder nach oben, mit sichtbaren Zeichen zu wehren beginnt, sowohl beim normalen, als beim fiebernden Thiere, und sehen dann nach, ob die Grenzen bei dem durch Antipyretica entfieberten Thiere andere geworden sind, als während des Fiebers.

Hierbei ist Folgendes zu erwägen:

Bei dem Zustandekommen der gewöhnlichen Regulationstemperatur, d. h. der gewöhnlichen „Temperaturhöhe des Erregungsgleichgewichtes in den Centralorganen“ (Filehne) halten sich zwei Einflüsse die Waage, die Reaction einerseits, die von den temperaturempfindenden Nerven der Haut ausgelöst wird, andererseits der von den innern Organen herrührende thermische Reiz. Jede plötzliche, einseitige Aenderung eines dieser Factoren muss dies Gleichgewicht stören. Es folgt daraus, dass wenn wir in der vorher angegebenen Weise eine Erniedrigung oder Er-

höhung der Temperaturhöhe desselben nachweisen wollen, die Erwärmung bezw. Abkühlung der Versuchsthiere in der Weise vorgenommen werden muss, dass eine vorwiegende Betheiligung des einen oder andern Factors nicht stattfindet; es darf also, wenn wir, wie am einfachsten, die Erwärmung oder Abkühlung von der Haut aus vornehmen, dies nicht brüsk, sondern muss ganz allmählich geschehen, damit der cutane Kälte- und Wärme-reiz auf ein Minimum reducirt wird. Zum richtigen Verständniss der auf diesem Wege ermittelten Grenztemperaturen ist ferner zu bemerken, dass sie natürlich keine absolut richtigen Werthe darstellen, insofern sie nicht sowohl das Zustandekommen einer Gegenregulation, als vielmehr den — variablen — Moment ihres Eintretens anzeigen. Dadurch indess, dass der Beobachter unter den verschiedenen, diesen begleitenden, äussern Zeichen immer dieselben als Beginn der Gegenregulation annimmt — wir benutzten als solche bei der Abkühlung das Zittern und Frösteln der Hunde, bei ihrer Erwärmung das Hinlegen der Thiere, die fliegende Respiration, das Lechzen mit der Zunge — lässt sich eine gewisse Constanz der Resultate erzielen; überdies sind ja für unser Interesse weniger absolute Zahlen, als vielmehr die Vergleichung der ermittelten Grenzen und des dazwischen liegenden Gebietes entscheidend. Die Abkühlung der Thiere wurde in Kästen aus Zink mit hölzernem Boden vorgenommen; in den durchbohrten Wänden befand sich eine Kältemischung und es gelang mit Hilfe dieser, die Innentemperatur nach und nach von ungefähr  $15^{\circ}$ , bei welcher die Thiere hereinkamen, auf unter den Gefrierpunkt zu bringen; die Erwärmung geschah im Thermostaten bei  $34-36^{\circ}$ . (Der Erwärmungs- und der Abkühlungs-Versuch dürfen selbstverständlich nicht kurz hintereinander vorgenommen werden).

Es ergab sich nun folgendes Versuchsbeispiel:

Ein normaler Hund mit einer Eigentemperatur von $38,4^{\circ}$ zeigte	
Gegenregulation nach unten	Gegenregulation nach oben
bei einer Temp. von $37,9^{\circ}$ .	$39,1^{\circ}$ .

Derselbe Hund, auf der Höhe des Fiebers bei  $40,4^{\circ}$  (nach Einspritzung von Heujauche)

Gegenregulation nach unten	Gegenregulation nach oben
bei $40,2^{\circ}$ .	bei $40,9^{\circ}$ .

Es geht daraus hervor, dass auch das Fieberthier regulirt, aber für eine höhere Temperatur regulirt, und zwar erweist es sich als empfindlicher, wenn auch machtloser, gegen Aenderungen seiner Eigenwärme. Es ist also in der That bewiesen, dass die Regulation des fiebernden Thieres auf einen höhern Grad „eingestellt“ ist.

Reichten wir nunmehr einem fiebernden Thiere Kairin, so ergab sich Folgendes:

Versuchsbeispiele.

Derselbe Hund erhält bei einer Temperatur von  $40,7^{\circ}$   $0,25$  Kairin, worauf die Temperatur in 45 Minuten auf  $37,8^{\circ}$  sinkt.

Gegenregulation nach unten:

bei  $37,2^{\circ}$  noch nicht eingetreten.

Ein zweiter Hund erhält bei einer Temperatur von  $40,9^{\circ}$   $0,3$  Kairin, die Temperatur sinkt innerhalb 1 Stunde auf  $37,6^{\circ}$ .

Gegenregulation nach oben:

bei  $37,8^{\circ}$ .

Daraus geht unzweideutig hervor, dass das Kairin einen Einfluss auf den Regulirapparat besitzt; durch seine Wirkung ist die „höher eingestellte“ Regulation des fiebernden Thieres wieder zu einer sich innerhalb der gewöhnlichen Grenzen bewegenden geworden.

Gestützt auf diesen Fundamentalversuch werden wir aber auch im Regulirapparat den eigentlichen Angriffspunkt der Kairinwirkung zu statuiren haben, und so löst sich in befriedigender Weise das Missverhältniss zwischen der Wirkung auf die Wärmeabgabeapparate im Stadium der Entfieberung und der Apyrexie. Zunächst erscheint uns die erhöhte Wärmeabgabe des unter Kairin gesetzten fiebernden Thieres in einer anderen Bedeutung, als Murri: Der mit Antipyreticis behandelte Organismus verliert nicht seine Wärme weil, sondern dadurch, dass er schwitzt, nicht weil, sondern, dadurch, dass ihm durch Wasserverdunstung Wärme entzogen wird und nicht weil, sondern, dadurch dass seine Hautgefässe sich dilatiren; also umgekehrt, weil ihm — bewusst und unbewusst — zu heiss ist, werden alle diese Mechanismen der Wärmeabgabe in die stärkste Thätigkeit gesetzt. Bis zum Eintreten der Kairinwirkung hatte sich der Körper durch seine Regulirthätigkeit der fieberhaften „Einstellung“ entsprechend hoch erwärmt, nun-



mehr wird die Regulationstemperatur mit einem Schlage wieder erniedrigt und es tritt dasselbe ein, was wir bei dem sich kritisch entfiebernden Pneumoniker beobachten: Dem Organismus wird die Tendenz aufgedrückt, seine Temperatur mit der geänderten Regulation in Einklang zu bringen und deshalb setzt er nunmehr alle Hebel an, die niedere Temperatur zu erreichen.

Stellt sich uns somit die verstärkte Wärmeabgabe nach Kairindarreicherung nur als eine Wirkung der Differenz zwischen Regulationseinstellung und augenblicklichem Temperaturgrad dar, dann muss sie auch im Stadium der Apyrexie in Fortfall kommen; denn jetzt ist dieser Contrast ausgeglichen, und das Thier regulirt, wie wir oben gesehen haben, wieder im Sinne seiner nunmehr erreichten niedrigen Temperatur.

Die dritte Versuchsreihe endlich zeigt uns das Stadium der wieder ansteigenden Temperatur nach dem Abklingen der Kairinwirkung: die Verhältnisse der Wärmeabgabe und Wärmeproduction im calorimetrischen Experimente bestätigen, was schon die blosse Inspection ergibt: Ein Sparen und Anhalten von Wärme, also Beschränkung des Wärmeverlustes bei gleichzeitiger möglichst grosser, als Schüttelfrost in die Erscheinung tretender Production. Das in dem Schüttelfrost sich documentirende Bestreben des Organismus, möglichst rasch seine hohe Fiebertemperatur zu erreichen, ist ein neuer schlagender Gegenbeweis gegen die Theorie Murri's. Nach dieser müsste sich die Sache einfach so verhalten, dass die Wärmeabgabe, welche bis dahin die fieberhafte Mehrproduction übertroffen hatte, allmählich abnimmt, schliesslich jener nicht mehr das Gleichgewicht zu halten vermag und dass so allmählich die Temperatur wieder ansteigt. Warum dieselbe aber so stürmisch unter den Zeichen von Ersparen von Wärme und activer Muskelbewegung (Schütteln), also unter gewaltsamer Production in die Höhe schnell, ist von Murri's Theorie aus unbegreiflich. Unsere Versuche dagegen, in denen wir die Regulationstemperaturen ermittelten, lehren anschaulich und begreifbar Folgendes: Mit dem Nachlasse der Kairinwirkung und dem nunmehr ungehemmten Walten des pyretischen Einflusses erreicht die Regulirung ihren früheren Grad — (eine ganz exacte und schnelle Bestimmung ihrer Grenzwerte in der Weise des oben angeführten Versuches lässt sich

hier, wo die Temperatur im Steigen begriffen ist, natürlich nicht unternehmen) —; die Differenz zwischen Regulationseinstellung und augenblicklichem Temperaturgrade ist wieder vorhanden, und es wiederholt sich das Spiel von vorhin, nur in umgekehrter Richtung; der ganze Hülfesapparat wird jetzt in dem Sinne der Erhebung auf einen höheren Temperaturgrad verwandt, und darum Contraction der Hautgefäße, also Verminderung der Wärmeabgabe und Schüttelfrost, also Vermehrung der Production. Die Wärmeabgabe ist, wie der mitgetheilte Versuch zeigt, während der Dauer des Anstiegs mit etwa 8000 Calorien gegen die des auf der Höhe des Fiebers befindlichen Thieres um fast 40 pCt., gegen die des normalen Thieres um etwa 25 pCt. vermindert, während die Production diejenige während der Continua noch übertrifft.

Eine einheitliche Theorie des physiologischen Mechanismus der antipyretischen Wirkung muss aber auch das Verhalten der Antipyretica am gesunden Organismus in den Kreis der Betrachtung ziehen und mit dem am fiebernden in Einklang zu bringen suchen. Die Beobachtungen, die am gesunden Menschen über etwaige temperaturherabsetzende Wirkung dieser Mittel ange stellt sind, sind widerspruchsvoll; an Thieren liegt eine grössere Untersuchungsreihe von Henrijeau<sup>1)</sup> vor; er findet, dass die übrigen Antipyretica nur unwesentlich, in bedeutenderem Maasse dagegen das Kairin auch die Temperatur normaler Thiere herabdrückt. Allerdings hat Henrijeau mit viel zu grossen, nothwendig zum Collaps führenden Dosen operirt (bei mittelgrossen Kaninchen 0,75—1 g); indess sahen wir schon bei Dosen von 0,1 auf 1000 — 1500 g Körpersubstanz, die bei fiebernden Hunden und Kaninchen prompte Entfieberung bewirken, eine wenn auch nicht sehr exquisite, doch immerhin ausgesprochene Temperatursenkung von einigen Zehntelgraden. —

Im calorimetrischen Versuche zeigt sich nun Folgendes: Auch beim normalen Thier (Kaninchen und Hund) steigert das Kairin zunächst die Wärmeabgabe: jedoch noch unter dem Einflusse der Kairinwirkung hört die Steigerung der Wärmeabgabe wieder auf; letztere sank sogar in einem Versuche noch unter die Norm.

<sup>1)</sup> Citirt nach Mahly, Jahresberichte u. s. w. 17. Bd. S. 314.

## Versuchsbeispiele:

a) am Kaninchen (für die ursprüngliche Steigerung der Wärmeabgabe).

Zeit seit Beginn des Versuchs in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	a) beim nor- malen Thier	b) nach Injection von 0,1 Kairin
1	2	2
3	6	7
5	12	13
8	18	20
10	22	25
15	29	35
20	34	46
25	38	55
30	41	60
35	43	64
40	46	66
45	49	70
50	51	72
55	53	73
60		

Dabei ist die Temperatur unter dem Einflusse des Kairins um  $0,2^{\circ}$  gesunken.

Es entspricht die Wärmeabgabe

des normalen Thieres	53,65 ccm = 3445 Calorien
nach Kairin	73,65 - = 4745 -

b) Versuchsbeispiele am Hunde (zum Beweise der noch unter dem Einflusse der Kairinwirkung wieder abnehmenden Steigerung der Wärmeabgabe).

Erster calorimetrischer Versuch am normalen Hunde (Gewicht 4,1 kg) von 7 Uhr 20 Min. bis 8 Uhr 20 Min. Temperatur zu Anfang und Ende des Versuches 38,6.

9 Uhr 30 Min. erhält derselbe Hund 0,2 Kairin injicirt. Temp. 38,6°.

10 - 15 - Temp. 38,4, injicirt 0,15 Kairin.

10 - 55 - - 38,3.

Zweiter calorimetrischer Versuch von 10 Uhr 56 Min. bis 11 Uhr 56 Min. Temperatur zu Anfang und Ende des Versuches 38,3.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	a) beim nor- malen Thier	b) nach Kairin
5	43	45
10	80	75
15	109	99
20	132	117
25	150	134
30	166	147
35	180	160

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	a) beim nor- malen Thier	b) nach Kairin
40	192	170
45	202	181
50	211	191
55	219	201
60	227	212

Die Wärmeabgabe des normalen Hundes entspricht = 14755 Calorien.  
Nach Kairin giebt der Hund ab = 13780 Calorien.

Die Analogie der Kairinwirkung am gesunden und fiebernden Organismus ist, wie wir sehen, abgesehen von dem graduellen Unterschied in der Intensität, eine vollkommene. Und unter dem Vorbehalte, dass die von uns bezüglich der antithermischen Wirkung des Kairins auch auf den gesunden Organismus doch nur an Thieren mit immerhin labiler Eigenwärme gewonnenen Resultate auch am Menschen bestätigt würden — Untersuchungen auf einer breiten Basis, wie sie hierzu nothwendig sind, sind bisher nicht vorgenommen — können wir die Annahme machen, es entfalte auch im gesunden Organismus das Kairin einen Einfluss auf den Regulirapparat; es muss auf das Centralnervensystem in seiner Eigenschaft als wärmeregulirende Centralstelle schon in der Norm in dem Sinne wirken, dass dasselbe trotz normaler Temperatur sich gleichsam überhitzt fühle, bezw. in Erregung ver falle, und dass in Folge dessen genau, wie bei der Entfieberung, in diesen Apparaten die Wärmeentässerung in Scene gesetzt wird, welche Entässerung ihr Ende trotz weiterer Darreichung des Kairins findet, sobald jene neue, nur wenig tiefer als die normal gelegene Regulationstemperatur erreicht ist.

Die sich so ergebende Gleichartigkeit der antipyretischen Wirkung auf die Centralapparate der Regulirung bei Gesunden und Fiebernden entzieht auch einer bisher von uns übergangenen Theorie den Boden, welche den Antipyreticis eine gewisse, spezifische, nicht sowohl auf den erkrankten Organismus, als auf die krankmachenden Mikroorganismen und Fermente gerichtete Wirkung zuschreibt. Gegen diese Theorie sind schon früher schwerwiegende Bedenken erhoben worden, zunächst dass an eine Paralyisirung oder Abtödtung der Fieber erregenden Fer-

mente schon deswegen nicht gedacht werden könne, weil ja alle diese Mittel nur das Symptom der Temperatursteigerung bekämpfen, ohne den dieselbe hervorrufenden Krankheitsprozess zu beeinflussen, und dann, dass man, wie Filehne betont hat, bei Typhus recurrens das Fieber durch Kairin auf Normaltemperatur setzt, ohne dass während dessen die Recurrensspirillen gelähmt oder gar getödtet sind (Freymuth und Poelchen). —

Auf Grund der von uns constatirten Steigerung der Wärmeabgabe durch Kairin beim Gesunden sind wir jetzt auch im Stande, den früher erwähnten Experimenten Murri's die richtige Deutung zu geben. Dass Thiere (Hunde), die durch rasche Erwärmung in heisser Luft künstlich auf eine Temperatur von 42° gebracht werden unter Kairin schneller abkühlen, als sonst, ist auch im hiesigen Institut von anderer Seite constatirt worden; indess, wenn das Kairin schon am normalen Thier die Wärmeabgabeapparate in stärkere Bewegung setzt, so ist es nicht wunderbar und berechtigt zu keinem von unserer Auffassung abweichendem Schlusse bezüglich der eigentlichen antipyretischen Wirkung, wenn es am künstlich überhitzten Thiere die Abfuhr der angestauten Wärme erleichtert. —

Wir resumiren: Angriffspunkt der antipyretischen Wirkung ist der Regulirapparat; derselbe wird im gleichen Sinne, nur in verschiedener Intensität am gesunden, wie fiebernden Thier afficirt. Die Wärmeabgabe steigernde Wirkung ist secundär, das heisst, ihr Zustandekommen hängt ab von der jeweiligen „Einstellung“ der Regulation; sie ist ein Hülfsmittel zur Entfieberung bezw. Temperatursenkung, sie ist aber nicht ihre eigentliche Ursache.

## II. Die Beziehungen der nervösen Hyperthermie zum Fieber.

Die Bemühungen, eine einheitliche Begründung und Zusammenfassung der Symptome des Fiebers auf der leitenden Betheiligung des Centralnervensystems aufzubauen, gehe auf Virchow zurück. Er sprach zuerst aus<sup>1)</sup>, dass jede beliebige

<sup>1)</sup> Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Bd. I. 1854.

Krankheit fieberhaft werden könne, wenn sie sich auf die regulatorischen Centren des Stoffverbrauches verbreite und die regelmässige Moderation des Stoffwechsels aufhebe. Als Sitz dieser Moderationseinrichtungen galt ihm das Nervensystem; er verwahrte sich aber gleichzeitig dagegen, den Zustand „der Schwäche“ derselben auf einen kleinen Raum des Gehirnes oder Rückenmarks zu localisiren und erklärte ausdrücklich, dass der Versuch, etwa die Medulla oblongata als das „Centrum calorificum“ des Körpers anzusprechen, für die Einsicht in den Fieberprozess wenig nütze.

Seine Nachfolger, die auf experimentellem Wege der Lösung der Frage näher traten, legten sich diese Beschränkung nicht auf, vielmehr sehen wir bei fast allen nunmehr zu besprechenden Autoren die Tendenz vorherrschen, Punkte des Centralnervensystems, durch deren Verletzung, sei es Reizung oder Zerstörung, sich Ausschläge der Eigentemperatur nach oben erzielen lassen, als selbständige Centren anzusehen und in der Beeinflussung derselben durch das Experiment ein Analogon des fieberhaften Prozesses zu erblicken.

Der erste, dem es gelang, auf diesem Wege eine bedeutende Temperatursteigerung zu erzielen, war Tschechischin<sup>1)</sup>. Er erreichte dieselbe durch Trennung des Pons von der Medulla oblongata und nahm damit die Existenz von regulatorischen Centren im Grosshirn als erwiesen an, nach deren Abtrennung eine nunmehr ungemässigte, excessive Production stattfinden sollte.

Gegen diese Ansicht wandte sich Bruck und Günther<sup>2)</sup>, von der Erfahrungsthatfache ausgehend, dass einfache Reizung durch Einstich wirksamer befunden wurde, als die Durchschneidung, und dass bei Wiederholung des Einstiches auch eine erneute Hyperthermie eintrat, verneinten sie das Vorhandensein moderirender Centren und nahmen excitocalorische an.

Schon vorher hatten Naunyn und Quincke<sup>3)</sup> nach Rückenmarksdurchschneidungen bedeutende Temperatursteigerungen beobachtet, wenn sie erschwerte Bedingungen für die Wärmeabgabe

1) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1866.

2) Mitgetheilt von Heidenhain, Pflüger's Archiv Bd. III.

3) Archiv für Anatomie und Physiologie. 1869.

schufen, dieselbe entweder durch Einführen der Thiere in warme Räume hemmten oder an grossen Thieren experimentirten, bei denen die Körperoberfläche verhältnissmässig klein ist gegenüber dem Körpervolumen und somit die Verhältnisse für die Wärmeabgabe, als eine Function der ersteren, ungünstig liegen. Um ihre Resultate mit Versuchen in Einklang zu bringen, bei denen nach Rückenmarksdurchschneidung die Wärmeabgabe durch Dilatation der Gefässe colossal gesteigert wurde, nahmen sie im Rückenmark verlaufende, sowohl Wärmeabgabe- als Wärme-production-hemmende Fasern an. Ihre Angaben konnten übrigens von Riegel<sup>1)</sup> und Rosenthal<sup>2)</sup> nicht bestätigt werden.

Es folgen die Untersuchungen von Schreiber<sup>3)</sup>, der bei Verletzung einer bestimmten Stelle an der Grenze von Pons und Medulla oblongata constante, auch ohne Erschwerung der Wärmeabgabe eintretende Temperaturerhöhungen fand, über deren Ursache er sich nicht entscheiden wollte.

Die bisherigen Untersuchungen bezogen sich auf Theile des Centralnervensystems, in denen auf engem Raume wichtige Centralapparate für Respiration und Circulation zusammengedrängt lagen; überdies waren jene Hyperthermien von schweren Nebenerscheinungen begleitet — die Versuchsprotocolle notiren grossentheils Krämpfe — so dass schwer zu sagen war, wieviel von der Temperatursteigerung auf Kosten dieser gesetzt werden musste.

In ein neues Stadium trat die Frage, als einerseits mit der methodischen Durchforschung des Grosshirns nach derartigen, die Temperatur beeinflussenden Regionen begonnen, andererseits durch calorimetrische Untersuchungen die Natur des Einflusses festzustellen versucht wurde. Der erste, welcher diese Bahn betrat, war Wood<sup>4)</sup>, der in der Hirnrinde thermisch wirksame Regionen kennen lehrte. Obzwar er nach Zerstörung derselben eine Vermehrung, nach ihrer Reizung eine Verminderung der Wärmeproduction fand, führten ihn seine calorimetrischen Versuche nicht zu einer bestimmten Ueberzeugung darüber, ob

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv Bd. V.

<sup>2)</sup> Zur Kenntniss der Wärmeregulirung. 1872.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv Bd. VIII.

<sup>4)</sup> Wood, Fever. Philadelphia 1880.

die Temperatursteigerung eine Folge vermehrter Wärmeproduction oder vermindertter Wärmeabgabe sei.

Dagegen schrieb Richet<sup>1)</sup> dem Grosshirn einen directen Einfluss auf die chemischen Umsetzungen im Organismus zu. Die Hyperthermie, die er nach Verletzung gewisser Stellen des Grosshirns eintreten sah, hielt er für eine Reizung-, die nach tiefergreifenderen Zerstörungen auftretende Absenkung der Temperatur für eine Lähmungserscheinung. Calorimetrische Untersuchungen führten ihn zu der Annahme einer vermehrten Wärmeproduction als der Ursache der Temperatursteigerung, und damit war für ihn die Brücke gegeben, die von derartigen Experimenten zur Erklärung des fieberhaften Processes führt.

Die gleichzeitig mit Richet arbeitenden deutschen Autoren Sachs und Aronsohn<sup>2)</sup> präcisirten die „thermogenetische“ Region genauer und proclamirten als eigentliches „Wärmecentrum“ die mediale Partie der Corpora striata, welche Gegend Richet merkwürdiger Weise unwirksam gefunden hatte. Aus dem Umstande, dass elektrische Reizungen dieser Gegend ebenfalls positiv, d. h. im Sinne der Temperaturerhöhung ausfielen, dass ferner die thermoelektrische Untersuchung der Haut auf eine Verminderung der Wärmeabgabe nicht hinzudeuten schien, schlossen Sachs und Aronsohn gleichfalls auf eine durch Reizung dieses „Wärmecentrums“ angefachte stärkere Production als Ursache der Hyperthermie und des ihr gleichwerthig an die Seite gestellten Fiebers.

Girard<sup>3)</sup>, der im wesentlichen die Resultate der deutschen Autoren bestätigte, trug in seiner ersten Publication noch Bedenken, die auf diesem Wege erhaltene Temperatursteigerung mit dem Fieber zu identificiren, allerdings nur aus dem für uns nicht stichhaltigen (in sich unrichtigen) Grunde, weil ein wesentliches Moment des Fiebers, die Verringerung der Wärmestrahlung, hier fehle. In seiner zweiten Arbeit ist er von diesen Bedenken zurückgekommen, hauptsächlich, weil er das Antipyrin auch gegen diese Art Temperatursteigerung wirksam gefunden, dagegen stellt er der Annahme eines einzigen „Wärmecentrums“ seine

<sup>1)</sup> Comptes rendus. 1884. 1885. Archives de Physiologie. 1885.

<sup>2)</sup> Pflüger's Archiv Bd. 37.

<sup>3)</sup> Archives de Physiologie. 1886 u. 1888.



und die Versuche von Ott<sup>1)</sup> entgegen, der bereits vier solcher Wärmecentren aufgefunden hat. Neuerdings konnte Mosso<sup>2)</sup> sogar bei Hunden durch Verletzung ganz differenter, beliebiger Hirntheile excessive Temperatursteigerungen hervorrufen, während die traumatischen Reizungen der „thermogenetischen Regionen“ erfolglos blieben.

Aus dieser Uebersicht geht zur Genüge hervor, wie sehr die Ansichten der Autoren über die Natur dieses „Wärmecentrums“ differiren: Bald soll, ohne dass die Regulation als solche für geändert bezeichnet wird, eine gesteigerte Wärme-production, durch intensivere chemische Umsetzungen im Organismus bedingt, die Ursache der Temperaturerhöhung sein, bald behauptet man, es sei das Wärmeregulationscentrum selbst getroffen, ohne dass daran gedacht wird, den Beweis für eine Aenderung der Wärmeregulation auch wirklich zu erbringen. Denn erbracht ist durch die erwähnten Experimente nur der Nachweis, dass durch die Beeinflussung dieses mit Unrecht proclamirten Centrums die Temperatur sich ändert, nichts weiter. Man kann aber nur von einem „Centrum“ für eine Function reden, wenn man durch Reizung einer gangliösen Stelle im Centralnervensystem eine Steigerung, durch ihre Entfernung ein Aufhören derselben erzielt; in diesem Sinne rechtfertigt sich z. B. die Bezeichnung „motorisches Rindencentrum“ oder „Athemcentrum“; aber für ein etwa analoges „Wärmecentrum“ fehlt, wenigstens bis jetzt, der genügende Nachweis. Denn verletzen wir das Corpus striatum, so wird damit die Wärmeökonomie des Organismus durchaus nicht aufgehoben; es tritt nur eine Störung derselben ein, insofern sie, bis dahin stabil, nunmehr nach oben oder unten sich ändert. Dabei tritt diese Aenderung nicht etwa sofort, als unmittelbarer Effect des traumatischen Reizes ein, sondern, worauf Sachs und Aronsohn selbst aufmerksam gemacht haben, oft erst nach Tagen.

Es giebt überdies genügende experimentelle Gegenbeweise gegen die Theorie einer Localisation des „Wärmecentrums“ im Grosshirn. Goltz konnte (bei Hunden) einen grossen Theil der

<sup>1)</sup> Journal of nervous and mental diseases, 1887 and 1888.

<sup>2)</sup> Archiv f. exp. Pathol. Bd. XXVI.

Oberfläche des Grosshirns ohne wesentliche Beeinflussung der Temperatur entfernen, und Filehne<sup>1)</sup> zeigte, dass bei Kaninchen, denen das ganze Grosshirn entfernt wird, die Temperatur zwar in Folge des grossen Blutverlustes heruntergeht, die „Einstellung der Regulation“ aber und das Regulationsvermögen unbeeinflusst geblieben sind, indem bei künstlicher Erwärmung über 40° hinaus die Gegenregulation von solchen Thieren genau so entfaltet wird, wie von normalen.

Nicht uninteressant ist es, den Thierexperimenten die diesbezüglichen Erfahrungen am Menschen an die Seite zu stellen. Es sind von Brodie, Billroth, H. Fischer Fälle mitgeteilt worden, in welchen nach Zerquetschung des Rückenmarks die Temperatur über 42° hinausging. Wunderlich<sup>2)</sup> und Erb<sup>3)</sup> haben ferner die Aufmerksamkeit auf eine Reihe der verschiedensten Erkrankungen der nervösen Centralorgane gelenkt, bei denen excessive, agonale Temperatursteigerungen beobachtet wurden. Krämpfe und starke Muskelactionen, an die man als Ursache der erhöhten Temperatur in erster Reihe hätte denken können, waren dabei durchaus nicht immer vorhanden; der anatomische Sitz dieser Läsion und ihr Charakter war ein ganz verschiedener, aber allen diesen Fällen gemeinsam das Zusammenfallen rapider Temperatursteigerung mit den Symptomen schweren Darniederliegens und allmählichen Erlöschens centraler Nerventhätigkeit. Damit vergleiche man die Angaben Liebermeister's, wonach sehr bedeutende Temperaturerhöhungen auch bei andern Krankheiten vorkommen, in denen durch das lange Anhalten febriler Temperatursteigerungen eine Lähmung der nervösen Centralorgane herbeigeführt worden ist, so bei Typhen mit schweren Nervensymptomen.

Diese Erfahrungen sprechen nicht gerade dafür, die Temperatursteigerung im Thierexperiment als eine verstärkte Wärmeproduction hervorrufende Reizung gangliöser Stellen im Grosshirn aufzufassen, und was den moderirenden Einfluss letzterer betrifft, so widerstrebt es, die Wärmeregulation an einem bestimmten Punkte stattfinden zu lassen und dort zu localisiren.

1) Trigemini und Gesichtsausdruck. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886.

2) Archiv der Heilkunde. II. III. IV.

3) Archiv für klin. Med. Bd. I.

Denn wie Filehne<sup>1)</sup> schon 1885 betont hat, wird regulirt von den Organen bewussten Empfindens aus durch Erzeugung von Kälte- und Hitzegefühl, regulirt wird aber auch im Schlafe, ohne bewusste Empfindung, und höher oder niedriger bleibt die Regulation bestehen, wie viel man vom Nervensystem fortnimmt, bis der Tod eintritt.

Das Wahrscheinliche ist also, dass Complexe von Nervenzellen und Leitungsbahnen, welche der Wärmeregulation dienen zerstreut durch das ganze Hirn und Rückenmark liegen und dass sie erst in ihrer functionellen Verbindung eine Association bilden, der dann in ihrer Gesammtheit der Name „Wärmecentrum“ zukäme, wenn man mit Christiani den Begriff des Centrums nicht auf eine circumscriphte, anatomisch bestimmte, positive Läsionen gestattende Stelle beschränkt, sondern „damit die Auffassung des centralen Gesamtsitzes einer Function verbindet, ohne dass der Gesamtsitz nothwendig ein räumliches Continuum zu sein braucht“.

Sind aber nur derartige Ganglienzellencomplexe von den erwähnten Experimentatoren getroffen worden, dann wird es die Aufgabe der Untersuchung sein, in jedem speciellen Falle nachzusehn, auf welche Weise — ob activ oder gezwungen — der Organismus diese höhere Temperatur erreicht. Die Möglichkeiten die hierbei in's Auge zu fassen sind, hat Filehne<sup>2)</sup> angegeben: Es kann sich zunächst darum handeln, dass die Regulation in ihrer Einstellung eine Aenderung erfahren hat. Ist die Einstellung intact geblieben, so können in der Executive der Regulation Störungen eingetreten sein. Dieselben können sich erstens auf die Mittel beziehen, durch welche der Organismus Wärme gewinnt, wobei vor allem eine etwaige Aenderung des Muskeltonus in Betracht käme. Zweitens könnten die Apparate der Wärmeabgabe gelitten haben, und zwar wären in diesem Falle zwei Eventualitäten zu erwägen. Einmal könnte durch den Eingriff die frühere Leistungsfähigkeit der der Fortschaffung der Wärme dienenden Apparate aufgehoben sein (absolute Insufficienz), oder aber es sind gleichzeitig die Mittel der Wärme-production in hervorragendem Maasse in Anspruch genommen,

<sup>1)</sup> Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1885.

<sup>2)</sup> Trigemini und Gesichtsausdruck. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886,

die Wärmeabgabeapparate fungirten wie früher, reichten aber den gesteigerten Anforderungen gegenüber nicht mehr aus (relative Insufficienz).

Die erwähnten Anforderungen werden von den citirten Autoren nicht berücksichtigt; zur Ausfüllung dieser Lücke sind die folgenden Experimentaluntersuchungen bestimmt, welche sich ausschliesslich mit der durch Verletzung des Corpus striatum erzeugten Hyperthermie des Kaninchens befassen.

Was die zur Erreichung dieser Region nothwendige Operation betrifft, so hielten wir uns im Ganzen an die von Sachs und Aronsohn (a. a. O.) angegebene Technik. Der Blutverlust war dabei meistens ein minimaler; die Thiere gewöhnlich sofort nach dem Abbinden munter. Während des Aufbindens zum Zwecke der Operation, die etwa 15 Minuten in Anspruch nahm, sank die Temperatur der Kaninchen um 1—1½ Grad, und kehrte dann in etwa 1 Stunde zur Norm zurück. Den sofortigen Anstieg nach der Operation, wie Sachs und Aronsohn ihn beschreiben, haben wir nicht beobachtet; die Zeit, in der das Temperaturmaximum erreicht wurde, schwankte zwischen 3 und 24 Stunden; meistens war allerdings die Wirkung am nächsten Tage schon abgeklungen, doch gelang es auch uns immer, an dem zur Norm zurückgekehrten Thier theils durch erneuten Einstich, theils (nach Richet) durch Berührung mit ätzenden Substanzen, wie Liquor ferri, wiederholt die Temperatursteigerung hervorzurufen. Dieselbe war in unsern Versuchen übrigens nicht so intensiv, wie in denen genannter Autoren, über 41,8° ging sie niemals hinaus. Nach der Operation mageren unsere Thiere stark ab, verloren die Fresslust und gingen sämmtlich an Inanition zu Grunde, länger als 2 Wochen gelang es uns keines am Leben zu erhalten. Bei der Section war das fast constante Vorkommen von Blutungen in den Lungen, seltener in den Pleuren auffällig (man vergleiche damit die Beobachtungen von Ebstein, Brown-Séquard, Sachs und Aronsohn).

Nach dem vorher Ausgeführten war es nun zunächst unsere Aufgabe, das Verhalten der Regulation bei unsern trepanirten Kaninchen in Bezug darauf einer Prüfung zu unterziehen, ob eine Einstellung derselben auf einen höhern Grad stattgefunden hatte, oder nicht. Zunächst suchten wir das

durch blosse Inspection zu entscheiden: Ein Kaninchen, welchem durch den Eingriff plötzlich etwa eine neue Regulation aufgenöthigt worden wäre, hätte während des Stadiums des Ansteigens der Temperatur das Bestreben zeigen müssen, diese neue Temperatur möglichst rasch zu erreichen, es hätte Zeichen von Schüttelfrost dargeboten. Nun war allerdings unmittelbar nach der Operation an unsern Versuchsthieren eine lebhaftere Unruhe unverkennbar; sie zeigten gesteigerte Muskelactionen, rannten im Kreise umher u. s. w. Indess liess sich das leicht damit erklären, dass dicht in der Nähe der verletzten Stelle im Kaninchengehirn sich der wohl fast immer mit getroffene Noh-nagel'sche Nodus cursorius befindet, dessen Reizung nach genanntem Autor lebhaftere Laufbewegungen der Thiere zur Folge hat. Gegen die Verwerthung dieser lebhaften Muskelaction im Sinne des Bedürfnisses nach einer gesteigerten Wärmeproduction sprach auch das Verhalten der Löffel, das durchaus nicht dem eines frierenden Kaninchens glich; ein solches zieht die Löffel an den Nacken an, während sie bei unsern Versuchsthieren stets aufrecht getragen wurden.

Beobachtete man die Thiere nun, nachdem die Acme der Temperatursteigerung erreicht war, so boten sie folgendes Verhalten: Was eigentlich allein auf eine Erhöhung der Temperatur schliessen liess, und vor Allem in die Augen fiel, war die beschleunigte Athmung. Die Haut fühlte sich durchaus nicht dem hohen Temperaturgrade, welchen das Innere zeigte, entsprechend heiss an, die aufgerichteten Ohren waren sogar kühl, ihre Gefässe deutlich verengt. Dabei sassen die Thiere zusammengekauert da, von der abnormen psychischen Erregbarkeit und Lebhaftigkeit, die Richet ihnen zuschreibt, war in diesem Stadium wenigstens nichts zu bemerken. Somit war gleichzeitig eine bedeutende Abweichung gegenüber dem normalen Thiere mit intactem Regulationsbestreben, das mit seinen Regulirvorrichtungen gegen Ueberhitzung ankämpft, gegeben: Ein solches Thier<sup>1)</sup> liegt, um sich zur Erhöhung seiner Wärmeabgabe eine möglichst grosse Flächenausdehnung zu geben, lang ausgestreckt; die Athmung fliegt, Haut und Ohrgefässe sind maximal erweitert.

<sup>1)</sup> Cf. Rosenthal, Zur Kenntniss der Wärmerregulirung.

Hier dagegen war von Zeichen sichtbarer Gegenregulation nichts vorhanden, als die beschleunigte Athmung.

Das Fehlen jeder andern Gegenregulation, wenn die Höhe der Temperatursteigerung erreicht war, konnte nun wohl zu der Vermuthung Anlass geben, als sei die Temperatur auf diesen höhern Grad „eingestellt“. Um dies zu entscheiden, verfahren wir nach der von Filehne angegebenen früher erörterten Methode. Es ergab sich nun zunächst bei den Versuchen, die Gegenregulation nach unten festzustellen, dass die Thiere bis auf Normaltemperatur und unter diese gebracht werden mussten, ehe in Gestalt von Zittern und Frösteln eine merkliche Abwehr gegen die Abkühlung zu Stande kam. Suchten wir andererseits das Verhalten der Regulation nach oben hin festzustellen, indem wir die Thiere im Thermostaten über ihre Temperatur von  $41^{\circ}$  hinaus erwärmten, so zeigte sich das bemerkenswerthe Ergebniss, dass die trepanirten Thiere der Erhöhung ihrer Temperatur gar keinen Widerstand entgegensetzten. Sehr lehrreich war hierbei der Vergleich mit normalen Thieren einerseits, fiebernden Thieren andererseits. Während das normale Kaninchen im Thermostaten bei einer Temperatur von  $38^{\circ}$  bereits nach 15 Minuten in der eben näher beschriebenen Weise seine Gegenregulation entfaltete, während auch das fiebernde Thier der Erhöhung über seine Temperatur (von  $41^{\circ}$ ) denselben Widerstand entgegensetzte, wie das normale, konnten wir, wie bereits gemeldet, das trepanirte Kaninchen weit hinaus über seine hohe Temperatur erwärmen, ohne dass es in seinem Verhalten eine Aenderung zeigte: Es behielt seine hockende Stellung bei, eine Dilatation und Röthung der engen Ohrgefäße trat nicht ein; kurz, es benutzte die einem normalen Thier bei der Ueberhitzung zu Gebote stehenden Hilfsmittel nicht.

Wir haben als Facit unserer Regulationsversuche also festgestellt, dass gegen Abkühlung sich das trepanirte Thier erst zu wehren beginnt, wenn seine Temperatur bis unter die Norm erniedrigt ist. Es hat danach eine Einstellung für einen höhern als den normalen Grad nicht stattgefunden und es wäre daher die thatsächlich stattgefundene Erhöhung der Eigenwärme als eine dem Organismus aufgenöthigte zu betrachten und nicht als eine von seiner Regulationsvorrichtung spontan herbeigeführte.

Wir haben damit einen fundamentalen Unterschied gegenüber dem fiebernden Thier statuirt, dessen „Regulationstemperatur“ wir als thatsächlich erhöht vorher nachgewiesen haben. Und während wir vorher zeigten, dass auch bei Erwärmung die Regulationsmechanismen des fiebernden Thieres spielen, genau, wie die des normalen, liegt in dem geschilderten Verhalten der trepanirten Thiere bei Ueberhitzung ein zweiter, fundamentaler Unterschied derselben gegenüber dem fiebernden.

Für diesen Ausfall der Regulirung nach oben beim trepanirten Thiere konnten nun zwei Gründe vorliegen:

1) Das Thier bekam die Anregung nicht, seine Regulirvorrichtungen zu benutzen. Wir erwähnten vorher schon, dass die relative Kühle der Theile an der Peripherie mit der Ueberhitzung der centralen contrastirte. Es wäre nun möglich gewesen, dass die Kühle der Haut im Regulationsapparate eine Reaction hervorrief, welche derjenigen entgegengesetzt war, die durch die innere Ueberhitzung veranlasst wurde. Indessen erschien dies an sich wenig wahrscheinlich, und wird dadurch widerlegt, dass, wie wir ja sahen, auch bei künstlicher Erwärmung der Haut durch die Luft des Thermostaten (39°) die Regulirvorrichtungen nicht arbeiten.

2) Sonach bleibt nur folgende Möglichkeit übrig: Die centrale Wärmeregulationsvorrichtung hätte die die Wärmeregulation ausführenden Apparate nicht mehr zur Verfügung, und zwar könnte es sich um einen temporären oder dauernden Verlust derselben handeln; das Thier kann trotz bestehenden normalen Regulationsbestrebens nicht gegen die Erhöhung seiner Eigenwärme ankämpfen. Es kann im Thermostaten nicht die für die die möglichste Entfaltung der Wärmeabgabe nothwendige liegende Stellung einnehmen, weil in Folge des centralen Eingriffs der Muskeltonus vermehrt oder ihm eine Zwangsstellung aufgetroyirt ist; dabei ist gleichzeitig, worauf die relative Kühle der Haut und der Ohren, sowie die Enge der Ohrgefäße hindeuten, irgendwie die Function des vasomotorischen Apparates gestört, entweder die Beziehung des Regulirapparates zur Gefässerweiterung verloren gegangen, oder der Vasomotorenapparat im Krampf. — Zur genaueren Bestimmung nun des Wärmehaushaltes bei den trepanirten Kaninchen wurden calori-

metrische Versuche angestellt, die thermoelektrischen Messungen der Haut, die zum Zwecke der Bestimmung einer etwaigen Verminderung der Wärmeabgabe Sachs und Aronsohn schon angestellt hatten, glaubten wir, als eine ausreichende Methode nicht betrachten zu sollen.

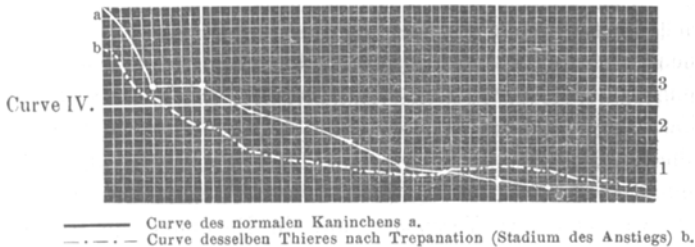
Es liegt nun schon eine grosse Reihe derartiger Untersuchungen vor, welche Richet selbst mit seinem Calorimeter an Kaninchen, bei denen er durch Verletzung verschiedener Hirnregionen Hyperthermie erzeugte, angestellt und als Beweis einer vermehrten Wärmeproduction verwerthet hat; indessen erschienen dieselben nach den verschiedensten Richtungen hin der Bestätigung bedürftig. Denn erstens hatte Richet verabsäumt, die mitunter grosse Differenzen aufweisende Anfangs- und Endtemperatur während des Versuches mit in Rechnung zu ziehen. Ausserdem aber erschien es auch bei dieser Hyperthermie nothwendig, die calorimetrischen Experimente nach den abgegrenzten einzelnen Stadien des Zustandes zu trennen und dieselben im Sinne der im ersten Abschnitte mitgetheilten Fiebersuche anzustellen, bei denen sich ja ein nach den verschiedenen Stadien gänzlich verschiedenes Verhalten der Wärmebilanz ergeben hatte. Ausserdem aber hat Richet nur berichtet, wieviel Wärme ein Thier z. B. nach Ablauf einer Stunde abgegeben hat, er hat es aber unterlassen, den Gang der Wärmeabgabe während dieser Stunde mitzuthellen, und das ist, wie wir sehen werden, von Wichtigkeit. Unter diesen Gesichtspunkten sind die folgenden calorimetrischen Messungen unternommen.

1. Während des Ansteigens der Temperatur ergaben die Versuche durchgehends eine Verstärkung der Production. Dieselbe war allerdings nicht bedeutend, sie betrug im Durchschnitt etwa  $\frac{1}{10}$  der normalen; in ihren Schwankungen zeigte sie eine deutliche Abhängigkeit von den mehr oder minder intensiven Muskelactionen des Thieres. An und für sich erschien diese Steigerung jedenfalls nicht gross genug, um bei normaler Function der Wärmeabgabe eine nur irgendwie beträchtliche Erhöhung der Körpertemperatur zu Stande kommen zu lassen — sehen wir doch durch erhöhte Inanspruchnahme des normalen Wärmeabgabeapparates noch beträchtlichere durch Muskelruhe bedingte Vermehrung der Production wirkungslos werden. Gleich-



zeitig zeigte sich aber auch im Experiment meistens eine nicht nur relative, sondern auch absolute Verringerung der Wärmeabgabe.

Als Beispiel diene folgender Versuch (die Steigerung der Wärmeproduction fiel hier entsprechend der sehr lebhaften Unruhe des Thieres verhältnissmässig gross aus):



28. Juni 1889. Graues Kaninchen, 1950 g. Temp. 39,4°.

I. Calorimetrischer Versuch von 11 Uhr 5 Min. bis 12 Uhr. Zimmer-temp. 21°.

2 Uhr — Min. Trepanation an der Vereinigungsstelle der Sutura sagittalis und coronaria. Einstich.

2	-	20	-	Temp. 38,1
3	-	—	-	39,2
4	-	—	-	39,6
4	-	40	-	40,2
4	-	44	-	40,3.

II. Calorimetrischer Versuch von 4 Uhr 45 Min. bis 5 Uhr 40 Min. Temperatur nach Herausnahme 41,3°.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene normales Thier	Wassermenge trepanirtes Thier
1	6	4
5	17	15
10	30	25
15	42	32
20	52	38
25	60	43
30	65	47
35	69	51
40	72	56
45	74	60
50	76	63
55	77	65.

Die Wärmeproduction (= Wärmeabgabe) des

normalen Thieres beträgt also,  $77.65 \text{ ccm} = 5005 \text{ Calorien}$ ,

des trepanirten Thieres,  $65.65 \text{ ccm} + 0,83.1.1950, = 5843 \text{ Calorien}$ .

Die Wärmeabgabe des letzteren entspricht nur  $65.65 \text{ ccm} = 4225 \text{ Calorien}$ , gegen 5005 des normalen Thieres.

2. Die Retention von Wärme einerseits, die Steigerung der Production andererseits, welche die trepanirten Thiere im Stadium der ansteigenden Temperatur darboten, waren, wie man sieht, Abweichungen von der normalen Wärmeöconomie des Körpers; wie sie im gleichen Sinne sich auch im Fieber beim Schüttelfrost finden. Wie stellt sich die Sache nun auf der Höhe dieser Temperatursteigerung? Auf der Höhe des Fiebers ist die Wärmestrahlung bekanntlich und wie auch wir fanden, nicht vermindert, sondern vermehrt; es war daher nothwendig, hiermit das Verhalten des trepanirten Thieres zu vergleichen. Dabei ergab sich, dass oft die Wärmeabgabe des trepanirten Thieres hinter der des normalen, wenn auch nur um ein Geringes, zurückblieb, während allerdings wieder in anderen Experimenten sie ersterer gleich war, oder dieselbe übertraf (letzteres besonders, wenn die Temperatur  $41^{\circ}$  überstieg). Schon dies also entspricht den Verhältnissen der Wärmebilanz auf der Höhe des Fiebers nicht. Der Unterschied wurde noch evident, wenn wir nicht nur die am Ende der Zeit, welche der calorimetrische Versuch dauerte, abgegebenen Werthe, sondern den Verlauf der Wärmeabgabe während dieser Zeit betrachteten. Das trepanirte Thier, durchschnittlich  $2^{\circ}$  heisser hineinkommend, hätte dem Principe nach, nach welchem das Calorimeter construirt ist, im Anfange mehr Wärme an die umgebende Kugel abstrahlen müssen, als das Thier mit  $39^{\circ}$ . Statt dessen sehen wir, wie gerade das Umgekehrte der Fall ist, und wie graphisch ausgedrückt, die Curve der Wärmeabgabe des trepanirten Thieres, nicht gleich der früher beschriebenen des fiebernden, gleichmässig höher zieht, als die normale, sondern von Anfang an niedriger einsetzt, um allmählich die sich stark senkende Curve des normalen Thieres zu durchschneiden und dann höher als jene zu verlaufen.

Gegen die Auffassung dieses Verhaltens als einer Wärmezurückhaltung spricht durchaus nicht der Umstand, dass schliesslich am Ende des Versuches, wie erwähnt, in manchen Fällen

die Wärmeabgabe des trepanirten Thieres die des normalen übertrifft. Wir sahen vorher, dass ein wichtiger, der Regulirung der Wärmeabgabe dienender Apparat, durch den Hirnstich nicht geschädigt wird, sondern, entsprechend der gesteigerten Temperatur, stärker functionirt: Der Respirationsapparat. Die verstärkte Athemfrequenz einerseits, die erhöhte Temperatur der Expirationsluft andererseits lässt natürlich auf diesem Wege schliesslich eine gegen die Norm bedeutend vermehrte Wärmeentässerung stattfinden, und so findet eine Compensation der geschädigten anderen den Wärmeabgabemechanismus vermittelnden Apparate statt, als welche hauptsächlich (man vergleiche die Ergebnisse der Inspection) die Gefässe der Haut und speciell der Löffel in Betracht kommen.

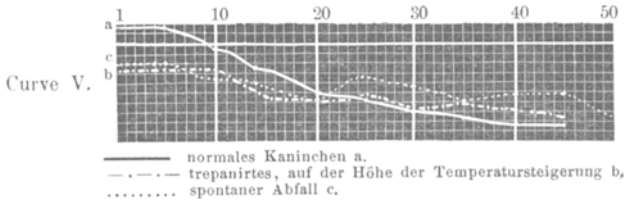
Es ist damit erwiesen, dass auch bei dem Zustandekommen der Temperatursteigerung nach Verletzung des Corpus striatum eine Erschwerung der Wärmeabgabe betheiligt ist, wie sie für die Temperaturerhöhung nach hoher Rückenmarksdurchschneidung schon Cohnheim<sup>1)</sup> wenigstens vermuthet hatte. Cohnheim nahm als Grund der Wärmesteigerung eine Wärmeretention, bedingt durch Erschwerung der Circulation in den Hautgefässen an; er stützte sich dabei auf Versuche von Pflüger<sup>2)</sup>, die direct gegen eine Steigerung der wärmebildenden Prozesse im Körper dieser Thiere sprechen. Für die Temperatursteigerungen nach Abtrennung des Gehirnes von der Medulla oblongata hat dann Liebermeister<sup>3)</sup> gezeigt, dass sie mit einem völligen Verluste des Wärmeregulirungsvermögens Hand in Hand gehen und ein derartiges Thier eine constante Eigenwärme nicht mehr besitzt. Er hat bereits die Bezeichnung eines derartigen Zustandes als „Fieber“ mit dem Hinweis entkräftet, dass Wärmeentziehungen, welche die Temperatur eines Fiebernden nicht wesentlich ändern, hier Herabsetzung bis weit unter die Norm bewirken. Es wäre wünschenswerth, auch die Temperatursteigerungen, die sich von anderen Regionen des Centralnervensystems aus erzielen lassen, in der von uns eingeschlagenen Richtung einer näheren Untersuchung zu unterziehen.

<sup>1)</sup> Vorlesungen über allgemeine Pathologie Bd. II. S. 508 u. 509. 1882.

<sup>2)</sup> Pflüger's Archiv Bd. XII. S. 282. Bd. XVIII. S. 247.

<sup>3)</sup> Ueber Wärmeregulirung und Fieber. Klinische Vorträge No. 19.

Wir lassen nunmehr zur Illustrirung des Angeführten zwei Versuchsbeispiele folgen:



8. Juli. Mittelgrosses graues Kaninchen. Temp. 39,1. Gewicht 1400 g.  
 Erster calorimetrischer Versuch von 9 Uhr 40 Min. bis 10 Uhr 25 Min.  
 Im Calorimeter ist die Temperatur des Thieres gleich geblieben.

Nachmittags 5 Uhr — Min. Trepanation an der bekannten Stelle.

6 - 40 - Temp. 39,2.

7 - 45 - - 39,7.

9. Juli Morgens 9 - — - - 41,4. Haut kühl, ebenso Ohren. Ohrgefässe eng.

9 - 30 - - 41,2.

Zweiter calorimetrischer Versuch von 9 Uhr 31 Min. bis 10 Uhr 16 Min.  
 Temperatur nach der Herausnahme ebenfalls 41,2°.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	normales Thier	trepanirtes Thier
5	14	9
10	26	18
15	35	25
20	41	31
25	46	37
30	50	41
35	53	46
40	55	50
45	57	53.

22. Juni. Weisses Kaninchen, 1450 g. Temp. 39,2°.

Erster calorimetrischer Versuch von 10 Uhr 44 Min. bis 11 Uhr 39 Min.

11 Uhr 50 Min. Trepanation.

2 - 50 - Temp. 41,3°.

Zweiter calorimetrischer Versuch von 2 Uhr 53 Min. bis 3 Uhr 48 Min.  
 Temperatur des Thieres im Calorimeter gleich geblieben.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	normales Thier	trepanirtes Thier
5	15	10
10	26	18
15	35	25
20	42	31

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Ausgeflossene Wassermenge	
	normales Thier	trepantirtes Thier
25	46	36
30	49	41
35	52	45
40	54	49
45	55	54
50	56	58
55	57	61.

3. Was endlich den Zeitraum des Absinkens der Temperatur betrifft, so konnte naturgemäss die Zahl der Experimente, welche dies Stadium calorimetrisch fixirten, keine grosse sein; denn der Abfall vollzieht sich gewöhnlich so allmählich, dass es schwer hält, gerade während der kurzen Dauer eines calorimetrischen Versuches, einen ausreichenden Ausschlag der Temperaturcurve nach unten zu erhalten. Indessen genügen Versuche wie der unten folgende, bei dem während des Aufenthaltes des Thieres im Calorimeter ein Absinken um einen halben Grad stattfand, um Folgendes erkennen zu lassen: Hand in Hand geht mit der Temperatursenkung (bezw. dieselbe wird herbeigeführt durch) eine Steigerung der Wärmeabgabe, und das Thier gelangt allmählich wieder in den Besitz der Mittel zur Regulirung seiner normalen Eigenwärme. Hiermit steht in Uebereinstimmung, dass unsere Thiere nach schliesslicher Erreichung der Normaltemperatur auch wieder normal reguliren, speciell sich wieder fähig zeigen, die Regulirung nach oben wie unter gewöhnlichen Umständen in's Werk zu setzen. Die früher aufgeworfene Frage lässt sich also jetzt dahin beantworten, dass der Verlust dieser Regulation keine „Ausfallserscheinung“, sondern nur ein temporärer, sich mit dem Heilen des Eingriffes auch wieder ausgleichender ist.

Versuchsbeispiel. Graues Kaninchen, 1400 g.

9. Juli. Calorimetrischer Versuch von 3 Uhr bis 3 Uhr 50 Min.

Temperatur des Thieres 40,3°. Temperatur bei der Herausnahme 40,3°.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Abgeflossene Wassermenge	Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Abgeflossene Wassermenge
5	10	30	46
10	18	35	51
15	25	40	57
20	31	45	63
25	39	50	66.

Wärmeabgabe also = 66.65 = 4290 Calorien. (Sie betrug auf der Höhe der Temperatursteigerung 53.65 = 3445 Calorien.)

Wärmeproduction = 66.65 — 0,6.0,83.1400 = 3592,8 Calorien. (Sie betrug auf der Höhe der Temperatursteigerung = 3445 Calorien.)

Die spontan einige Zeit nach der Verletzung sich langsam nur vollziehende Wärmeentäusserung lässt sich indessen künstlich beschleunigen bezw. vorübergehend jederzeit herbeiführen durch Darreichung eines Antipyreticums. Auch hier wurde aus den früher entwickelten Gründen das Kairin benutzt.

Als Beispiel diene folgender Versuch:

Graues Kaninchen, 1520 g. Temp. 9 Uhr 30 Min. Morgens 39,9°.

9 Uhr 40 Min. bis 9 Uhr 55 Min. Trepanation.

12 - 36 - Temp. 40,8

1 - 25 - - 41,5. Ohrgefässe eng, Ohren auffallend kühl. Injection von 0,1 Kairin.

1 - 35 - - 41,3. Ohrgefässe erweitern sich.

1 - 40 - - 41,05. Ohrgefässe weit.

2 - — - - 40,7

2 - 30 - - 40,1

2 - 40 - - 39,7.

Allerdings ist die Wirkung eine verhältnissmässig rasch verklingende, und es folgt ein baldiger Anstieg, der sich genau so entwickelt wie der ursprüngliche.

Beispiel: Graues Kaninchen, Gewicht 1600 g. Temp. 39,5°.

8 Uhr — Min. Trepanation.

11 - 5 - Temp. 41,3. Injicirt 0,125 Kairin.

11 - 17 - - 40,9

11 - 32 - - 40,4

11 - 50 - - 39,3

12 - 10 - - 38,9

12 - 30 - - 38,7

1 - 50 - - 39,9

3 - — - - 40,6

4 - — - - 40,9.

Girard<sup>1)</sup>, der zuerst über die Wirkung der Antipyretica auf die Temperatursteigerung nach Hirnstich experimentirt hat, giebt an, dass er die erzeugte Hyperthermie durch Antipyrin niemals habe ganz bekämpfen können. Nach unseren Versuchen

<sup>1)</sup> Revue médicale de la Suisse Romande. 1887.

können wir diese Angaben für das Kairin — und damit wohl auch die anderen Antipyretica, natürlich in ausreichender Dosis, — nicht bestätigen. Studirten wir die Wirkung des Kairins einerseits an durch Injection von Fermenten fiebernd gemachten, andererseits an trepanirten Kaninchen von ungefähr gleichem Gewicht und gleicher Temperatur, so konnten wir sehen, wie dieselben Dosen (etwa 0,1 auf 1500 g Körpergewicht) im Zeitraum von einer Stunde gleich prompten Abfall hervorriefen.

Calorimetrisch gemessen stellt sich derselbe unter dem Bilde stürmisch vermehrter Wärmeabgabe dar, wie nachfolgendes Beispiel zeigt:

Kaninchen von 1400 g. Temp. 39,4.

Erster calorimetrischer Versuch von 9 Uhr 34 Min. bis 10 Uhr 24 Min.  
Temperatur des Thieres nach seiner Herausnahme ebenfalls 39,4.

10 Uhr 35 Min. Trepanation.

3 - — - Temp. 41,1

3 - 50 - - 41,2. Injection von 0,1 Kairin.

4 - — - - 40,8

4 - 10 - - 40,4.

Zweiter calorimetrischer Versuch von 4 Uhr 11 Min. bis 5 Uhr 1 Min.  
Das Thier aus dem Calorimeter herausgenommen mit einer Temp. von 39,4°.

Zeit seit Beginn des Versuches in Minuten	Abgeflossene Wassermenge	
	normales Thier	trepanirtes Thier nach Kairin
5	12	10
10	24	20
15	33	29
20	38	39
25	42	46
30	44	55
35	46	60
40	47	65
45	48	69
50	49	72.

Die Wärmeabgabe des normalen Thieres entspricht = 3185 Calorien.

Die Wärmeabgabe des trepanirten Thieres nach Kairin = 4680 Calorien.

Die Wärmeproduction des normalen Thieres = 3185 Calorien.

Die Wärmeproduction des trepanirten Thieres

nach Kairin =  $4680 - 1400 \cdot 0,83 \cdot 1 = 3528$  Calorien.

Die Anhänger der Lehre vom „Wärmecentrum“ haben die Thatsache der Erniedrigung auch dieser Temperatursteigerung durch die Antipyretica zu den weitgehendsten Hypothesen aus-

genutzt. So construirte Sawadowsky<sup>1)</sup>, gestützt auf Durchschneidungsversuche im vorderen Theile des Corpus striatum noch ein besonderes vasomotorisches, thermisches Centrum, das durch Antipyrin gereizt werden sollte; da letzteres aber auch wirke, wenn beispielsweise durch Einführen der Thiere in warme Räume die gesteigerte Wärmeabgabe nicht zur Geltung kommen könnte, so sollte es gleichzeitig auf den wärmeproducirenden, trophischen, im hinteren Abschnitt des Corpus striatum gelegenen Theil des Wärmecentrums wirken.

Von anderen Gesichtspunkten ging Gottlieb aus. Nach dem Vorgange Lépine's, der zuerst auf die allen Antipyreticis gemeinsame Eigenschaft centraler Betäubung hingewiesen hatte, untersuchte er die Wirkung des Morphins auf die durch den Gehirnstich gesteigerte Temperatur, und da er sie analog der des Antipyrins fand, glaubte er damit die Wirkung des letzteren durch Lähmung gewisser, durch den Gehirnstich gereizter Hirntheile erklärt.

Für uns liegt in der analogen antithermischen Wirkung, welche die Antipyretica wie beim fieberhaften Prozess, so auch bei der nervösen Hyperthermie entfalten, durchaus kein Grund, von der statuirten völligen Verschiedenheit beider Zustände abzugehen. Wie Stern im diesseitigen Institut bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über das Wesen der durch  $\beta$ -Tetrahydro-naphthylamin herbeigeführten Temperatursteigerung, welche doch sicher kein Fieber ist, in (nicht publicirten) Versuchen festgestellt hat, gelingt es stets durch Antipyrin die erzeugte hohe Temperatur herabzusetzen. Wir konnten ferner, wie erwähnt, die Murri'schen Experimente bestätigen, dass künstlich überhitzte (also nicht fiebernde) Thiere unter dem Einflusse des Kairins rascher abkühlen, als sonst. Endlich sahen wir auch beim Gesunden unter der Wirkung der Antipyretica eine, wenn auch in geringerem Grade, vermehrte Wärmeabgabe mit, allerdings minimaler, Senkung der Temperatur. Folglich ist die Wärmeentäusserung der höher temperirten hirnverletzten Thiere unter dem Einflusse der Antipyretica selbstverständlich und ist kein Beweis für die Identität der cerebralen Hyperthermie mit dem

<sup>1)</sup> Centralblatt für med. Wissensch. 1888. 8, 9, 10.



Fieber. Die früher aufgeworfene Frage, ob durch die Hirnverletzung die Verbindung zwischen Wärmeregulations- und Wärmeabgabeapparaten unterbrochen sei, lässt sich jetzt mit Sicherheit dahin beantworten, dass jene Leitung erschwert, nicht aber aufgehoben ist und dass es sich höchst wahrscheinlich um Zwangstellung (Contraction) von Körper- und Arterienmusculatur handelt.

### III. Die vermehrte Stickstoffausscheidung bei cerebraler Hyperthermie, Fieber und künstlicher Ueberhitzung.

Zu den Gründen, welche die Analogie zwischen cerebraler Hyperthermie und fieberhafter Temperatursteigerung noch zu erhöhen schienen, gehörte das Verhalten des Stoffwechsels: Sowohl Sachs und Aronsohn, als Girard konnten bei ihren trepanirten Thieren eine stark vermehrte Stickstoffausscheidung im Harn nachweisen.

Dass der Fiebernde im Vergleich zum Gesunden im gleichen Ernährungs- bzw. Hungerzustande mehr Stickstoff ausführt, ist die am wenigsten bestrittene Thatsache der Fieberpathologie; anders sieht es mit ihrer Erklärung aus.

Schon seit geraumer Zeit hat sich die Pathologie der experimentellen Prüfung der Frage zugewandt, ob alles bzw. wie viel von diesen vermehrten Endproducten des Stoffwechsels auf Rechnung der vermehrten Körpertemperatur komme.

Zuerst fand Bartels<sup>1)</sup> beim Menschen nach heißen Dampfbädern eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung; indess fehlt bei seinen Versuchen die Rücksichtnahme auf die Nahrungseinfuhr, ohne welche die Bestimmung der Ausfuhr werthlos erscheint.

Naunyn<sup>2)</sup> kam zu ähnlichen Resultaten an einem Hunde, dessen Körpertemperatur durch ein dreistündiges Dampfbad von 38,8° auf 42,5° gesteigert war; die Untersuchung ergab eine Steigerung der 6stündigen Harnstoffmenge, die sonst zwischen 6,9 und 7,3 g schwankte, auf 9,76 g am Badetage.

<sup>1)</sup> Greifswalder med. Beiträge. 1864.

<sup>2)</sup> Archiv für Anat. u. Physiol. 1870.

Eine grössere Versuchsreihe am Menschen stellte Schleich<sup>1)</sup> an, der unter Leitung Liebermeister's arbeitete. Durch die stets gleiche Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel wurde annäherndes Stickstoffgleichgewicht erzielt, die Temperaturerhöhung durch ein warmes Bad von 1stündiger Dauer herbeigeführt. Das Resultat der Versuche war constant: eine nicht nur am Tage des Bades, sondern auch in den nächsten 24 Stunden sich bemerkbar machende Vermehrung der Harnstoffausfuhr (nach der Methode von Hüfner bestimmt).

Frey und Heiligenthal<sup>2)</sup> fanden bei ihren Untersuchungen über die Wirkung heisser Luft- und Dampfbäder in Folge der Einwirkung der Wärme am Tage des Bades selbst eine Verminderung, an den folgenden 2—3 Tagen eine Erhöhung der Harnstoffausfuhr.

Dem gegenüber stehen indess schon ältere gegentheilige Angaben. Kaupp<sup>3)</sup> hatte bei höherer Lufttemperatur keine Vermehrung der Harnstoffausfuhr constatirt und Senator<sup>4)</sup> kam zu demselben Ergebniss bei einem Tetanischen mit einer Temperatur von 41° (bei allerdings nur einmaliger und ohne Controle der Stickstoffeinfuhr vorgenommenen Untersuchung).

In den letzten Jahren sind nun die übereinstimmenden Resultate der vorher genannten Autoren durch zwei Arbeiten von Koch<sup>5)</sup> und Simanowsky<sup>6)</sup> in Frage gestellt worden, die an Thieren arbeiteten, welche auf sorgfältige Weise in's Stoffwechselfgleichgewicht gebracht waren.

Koch experimentirte zunächst an sich selbst und fand, dass, wenn er durch warme Bäder von einstündiger Dauer seine Körpertemperatur bis auf 39,6° brachte, die Harnstoffausscheidung nicht nur nicht vermehrt war, sondern sogar eine, wenn auch unbedeutliche Verringerung erfuhr. Dasselbe Resultat wurde an Kaninchen erhalten, denen zum Zweck gleichmässiger Ernährung dreimal täglich ein bestimmtes Quantum Milch einge-

1) Archiv für experiment. Pathologie. 1875.

2) Die Wirkung der heissen Luft- und Dampfbäder in Baden-Baden. 1881.

3) Archiv für physiolog. Heilkunde. 1855 und 1856.

4) Dieses Archiv Bd. 48.

5) Zeitschr. f. Biologie. 1883.

6) Zeitschr. f. Biologie. 1885.

fösst wurde. Die Erwärmung der Thiere geschah im Thermostaten bei 38—39° Innentemperatur, ihre Körpertemperatur wurde so in verhältnissmässig kurzer Zeit bis auf 44° gebracht.

Simanowsky experimentirte an Hunden, weil bei ihnen das Stickstoffgleichgewicht viel leichter zu erreichen ist, als beim Menschen. Zur Erzielung desselben bediente er sich der Voit'schen Hungermethode, zur Erreichung hoher Temperaturen warmer Bäder von einer Stunde Dauer. Es ergab sich, dass weder die Tagesmenge des Stickstoffs an den Badetagen gesteigert war, noch während der Zeit des Bades selbst.

Indessen erscheint die principiell wichtige Seite der Frage, ob nemlich die Temperatursteigerung als solche einen Einfluss auf den Zerfall des Eiweisses im Fieber hat, durch die Versuche der beiden letztgenannten Autoren durchaus nicht erledigt. Zugegeben selbst, dass sie mit besseren Methoden arbeitend, zu richtigeren Resultaten gekommen sind, als ihre Vorgänger, so war doch die Art und Weise der Versuchsbedingungen nicht derartig, dass eine Vergleichung derselben mit der Erhöhung der Temperatur im Fieber und ein Rückschluss aus den gefundenen Ergebnissen auf diese statthaft gewesen wäre.

Sämmtliche der angeführten Versuchsreihen leiden nemlich an dem Fehler, dass die Ueberhitzung in ihnen eine viel zu kurz dauernde gewesen ist. Die durch warme Bäder oder in heisser Luft brüsk überhitzten Thiere kühlen rasch ab, ja, sie nehmen, wie schon Hoppe<sup>1)</sup> beobachtet hat, nach ihrer Rückkehr in die Luft von gewöhnlicher Zimmertemperatur nicht ihre frühere Temperatur wieder an, sondern eine niedrigere. Es folgt ein Zustand geringerer Wärmeproduction und dem entsprechend wäre es auch leicht möglich, dass die durch die Erhitzung bewirkte Mehrzersetzung von Organeiwiss derart übercompensirt würde, dass in der Gesammtharnstoffausscheidung von 24 Stunden sich sogar eine mässige Verminderung geltend machte. Hat doch z. B. Quinquaud<sup>2)</sup> nachgewiesen, dass heisse Bäder Körpertemperatur, Lungenventilation, Sauerstoffaufnahme und den Stoffwechsel in den Geweben erhöhen, dass aber nach Aufhören der Ueber-

<sup>1)</sup> Citirt nach Rosenthal, Wärmeregulirung. 1872.

<sup>2)</sup> Citirt nach Mahly, Bd. 17. S. 368.

hitzung ein Schwächezustand mit geringerer Kohlensäureausscheidung folgt. Auch die Versuche, die Simanowsky angestellt hat, den Stickstoffgehalt des während der Zeit der Ueberhitzung gelassenen Harnes zu bestimmen, sind in ihren Ergebnissen für die vorliegende Frage belanglos, da ja der Zeitraum von 1 bis 2 Stunden viel zu geringfügig ist, um die allerletzten Folgen der Alteration der Gewebe deutlich zu machen.

Wir modificirten daher die Anordnung dieser Versuche in der Weise, dass wir die Thiere im Wärmekasten einer länger andauernden Erhitzung (von 24 Stunden) aussetzten. Der Thermostat hatte dabei eine Temperatur zwischen 37 und 39 Grad; es wird auf diese Weise in recht kurzer Zeit, in 2—3 Stunden eine Steigerung der Eigenwärme des Thieres um etwa 3 Grad erreicht; die Temperatur hält sich eine Zeitlang auf dieser Höhe; allmählich aber accomodiren sich die Thiere und reguliren müheloser; diese Verminderung der stürmischen Anfangerscheinungen ist mit einem Abfall der Temperatur verbunden; indessen betrug auch beim Herausnehmen der Thiere nach 24 Stunden die Temperatur derselben noch immer 2 Grad über der Norm. Zur Bestimmung der täglichen Stickstoffausfuhr, die wir nur im Harn vornahmen — die geringen im Koth ausgeschiedenen Stickstoffmengen glaubten wir unbeschadet des Gesamtergebnisses vernachlässigen zu dürfen — wandten wir die sehr bequeme Modification der Kjeldahl-Wilfart'schen Methode an, wie sie neuerdings Argutinsky<sup>1)</sup> angegeben hat; in vielfachen Vorversuchen mit abgewogenen Mengen Harnstoff überzeugten auch wir uns, dass die Genauigkeit und Schärfe der Bestimmung nichts zu wünschen übrig lässt.

Wir untersuchten nun den Einfluss einer länger dauernden Ueberhitzung zunächst am Kaninchen, erkannten indess bald, dass diese Thiere zur Entscheidung der beregten Frage nicht geeignet sind. Allerdings gelingt es bei der einfachen Nahrung dieser Thiere sehr rasch, eine wenigstens annähernde Gleichmässigkeit der Stickstoffausfuhr zu erzielen; aber einmal erscheint es sehr schwer, die 24stündige Harnmenge bei Kaninchen genau zu erhalten (die manuelle Expression der Blase, wie wir sie an-

<sup>1)</sup> Das Nähere über dieselbe s. Pflüger's Archiv Bd. 46.  
Archiv f. pathol. Anat. Bd. 123. Hft. 1.

wandten, liefert keine fehlerfreien Resultate), und dann zeigte sich in zwei Versuchsreihen, dass unter dem Einflusse der Ueberhitzung, in Folge der Wasserverarmung des Organismus, sehr wenig Harn von diesen Thieren secernirt wurde und ein (dynamisches) Zurückbleiben von Harnstoff stattfand.

Letzterem Uebelstande durfte man allerdings zu begegnen hoffen, wenn man eine ausreichende Durchspülung der Gewebe vornahm. Und in der That fielen in einer dritten Versuchsreihe, in welcher wir dem Thiere, bevor wir es der Ueberhitzung aussetzten, grössere Mengen Wasser mit der Schlundsonde darreichten, die Resultate anders aus. Es ergab sich nunmehr, dass in der That, entgegen den Angaben von Koch, ein Einfluss der Ueberhitzung auf die Ausfuhr stickstoffhaltigen Materiales vorhanden war, der, am Tage der Erhitzung selbst wenig ausgesprochen, besonders an dem folgenden in die Erscheinung trat.

Als entscheidend betrachten wir indess erst die folgenden, an einer bereits zu anderen Stoffwechselversuchen benützten Hündin gewonnenen Ergebnisse. Um dieselbe in's Stoffwechselgleichgewicht zu bringen, bedienten wir uns der zweiten, von Voit angegebenen Methode, eine Nahrung von gleicher Zusammensetzung (in unserem Falle 200 g Fleisch und 30 g Fett) so lange zu reichen, bis genau so viel Stickstoff in Zerfall geräth, als mit der Nahrung eingeführt wird. Der Harn wurde durch Catheterisation gewonnen, die Blase jedesmal sorgfältig ausgewaschen.

Wir lassen nunmehr die Versuche folgen:

#### I. Versuchsreihe:

Die Ueberhitzung findet am 4. Versuchstage statt. Die ursprüngliche Eigentemperatur des Hundes beträgt 36,5° (wobl in Folge des langen Verweilens im kühlen Keller so niedrig), 3 Stunden nach Verweilen im Thermostaten (bei einer Temperatur von 37°) 39,9°, nach 6 Stunden 39,7°, nach 10 Stunden 39,5°, bei der Herausnahme nach 24 Stunden 38,9°.

1. Tag	N im Harn	6,2680 g,	Gewicht der Hündin	5140 g
2. -	- - -	6,22184 -	- - -	5140 -
3. -	- - -	6,13890 -	- - -	5150 -
4. -	- - -	<b>6,1160</b> -	- - -	5070 -
5. -	- - -	<b>8,23032</b> -	- - -	5040 -
6. -	- - -	<b>6,8068</b> -	- - -	5045 -
7. -	- - -	5,9698 -	- - -	5090 -

## II. Versuchsreihe:

Die Ueberhitzung findet am 3. Tage statt. Das Thier kommt mit einer Eigentemperatur von 37,8° in den Thermostaten, der auf 38,5° steht. Die Temperatur steigt nach 2 Stunden auf 40,5°, nach 4 Stunden auf 41,4°, beträgt nach 8 Stunden 40,8°, nach 24 Stunden bei der Herausnahme 39,9°.

1. Tag	N im Harn	6,04564 g,	Gewicht des Thieres	5195 g
2. -	- - -	6,02282 -	- - -	5190 -
3. -	- - -	<b>6,55928</b> -	- - -	5070 -
4. -	- - -	<b>9,76024</b> -	- - -	5000 -
5. -	- - -	<b>8,34450</b> -	- - -	5020 -
6. -	- - -	5,84434 -	- - -	5080 -

Zur Vergleichung lassen wir die eine Versuchsreihe Simanowsky's (am hungernden Hunde) folgen:

1. Tag	N im Harn	4,803
2. -	- - -	3,783
3. - (Bad)	- - -	3,745
4. - (Bad)	- - -	3,482
5. -	- - -	3,253
6. -	- - -	3,032.

Der Unterschied in den Ergebnissen ist marquant.

Bemerkenswerth erscheint, dass in unserer ersten Versuchsreihe am Tage der Erhitzung selbst keine Vermehrung der Stickstoffausfuhr nachgewiesen wurde, dass dieselbe auch bei intensiverer Erhitzung, wie in der zweiten Versuchsreihe nur wenig ausgesprochen erscheint. Dagegen tritt — in beiden Reihen gleichmässig — dieselbe deutlich am Tage nach der Erhitzung hervor, und zwar, auch wieder entsprechend der stärkeren Erwärmung in der zweiten Reihe, bedeutend frappanter. Sie ist auch am zweiten Tage nach der Ueberhitzung noch nicht abgeklungen, sondern, besonders in der zweiten Reihe, noch recht bedeutend; am dritten Tage nach der Ueberhitzung fällt dann in beiden Reihen der Werth der Stickstoffausfuhr etwas unter die Norm.

Was den Umstand betrifft, dass der Einfluss der Erwärmung auf die Stickstoffausfuhr sich am Tage der Ueberhitzung selbst als gering erweist und erst in der Nachperiode an Bedeutung gewinnt, so müssen wir zu seiner Erklärung annehmen, dass es zur Abtödtung des eiweisshaltigen Organmaterials einerseits einer längeren Einwirkung der Hitze bedarf, und dass es andererseits wieder längere Zeit in Anspruch nimmt, bis seine

regressive Metamorphose, Lösung und Elimination aus dem Körper vor sich gegangen ist.

Nebenbei ist aus der Vergleichung unserer beiden Versuchsreihen ersichtlich, wie der stärkeren Ueberhitzung eine grössere Alteration des Stoffwechsels bzw. ein grösserer Zerfall von Organeiwiss entspricht. Allerdings wäre es verfehlt, hieraus den Schluss zu ziehen, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung im Fieber nur von der erhöhten Temperatur abhängt; denn wir wissen ja, dass die fieberhafte Consumption noch einem anderen Factor zuzuschreiben ist, nemlich der Infection, und dass die Curve des vermehrten Stickstoffumsatzes durchaus nicht der Temperaturcurve völlig parallel läuft.

Durch unsere Versuche ist unzweideutig der positive Einfluss nachgewiesen, den die Temperatursteigerung als solche auf die Steigerung der N-Ausfuhr besitzt; wir sind daher auch nicht in der Lage, den weiteren Schlüssen, die Simanowsky in Anlehnung an seine Versuchsergebnisse zieht, Beweiskraft zuzuerkennen: In dem Vorhandensein oder Fehlen einer vermehrten Stickstoffzersetzung glaubt er ein Kriterium dafür gefunden zu haben, ob Fieber, oder nur eine Temperatursteigerung in Folge behinderter Wärmeabgabe vorliegt; unter letztere rubricirt er gewisse „nervöse Fieber“ in Folge von Reizung der der Wärmeregulation vorstehenden Centren im Grosshirn. Wohl der schlagendste Beweis gegen diese Annahme liegt schon in der That- sache, dass, wie anfangs erwähnt, die nervöse Hyperthermie nach Verletzung des Corpus striatum mit einer bedeutenden Erhöhung der Stickstoffausfuhr einhergeht. Ebenso wenig aber ist man berechtigt, aus dem Vorhandensein der vermehrten N-Ausscheidung bei den trepanirten Thieren zu schliessen, dass deren Zustand ein fieberhafter sei, denn jede Ueberhitzung an sich steigert eben, wie wir fanden, die N-Ausfuhr<sup>1)</sup>.

In dem gleichen Maasse aber, wie die Stickstoffausfuhr unter den angegebenen drei Bedingungen: continuirliches Fieber, cerebrale Hyperthermie, künstliche Ueberhitzung, steigt, nimmt auch

<sup>1)</sup> An demselben Thier hat Hr. Dr. Stern mit  $\beta$ -Tetra-Hydronaphtylamin in Hyperthermie erzeugenden Dosen Stoffwechselversuche angestellt; dieselben haben zu analogen Resultaten geführt. Sie sind in Bd. 121 dieses Archivs veröffentlicht.

die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureproduction in allen drei Zuständen gleichmässig zu (Sachs und Aronsohn, Quinquaud). Dem entsprechend darf die vermehrte O-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Production bezw. die gesteigerte Oxydation und also auch die gesteigerte Wärmeproduction bei Fieber und nervöser Hyperthermie nicht zur Identificirung beider Prozesse herangezogen werden, da dieselbe ebenso als Folgeerscheinung künstlicher Ueberhitzung auftritt. Und so kommen wir des weiteren dann zu dem ebenso sonderbaren, als unabweisbar zwingenden Schlusse, dass bei der Ueberhitzung stets und ausschliesslich, bei der nervösen Hyperthermie und im Fieber stets wenigstens zu einem Theile, unter Umständen (vgl. die gleichzeitigen, im diesseitigen Institut unternommenen Untersuchungen von Hildebrandt<sup>1)</sup>) beim Fieber ausschliesslich, die erhöhte Wärmeproduction nicht Ursache, sondern Folge der erhöhten Eigenwärme ist.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 121. S. 17.

---