

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut Zürich.

Beiträge zur Kenntnis des Fieberanstieges.

Von

M. Cloetta und E. Waser.

(Mit 8 Kurven.)

Die vorstehenden Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Abkömmlinge des alicyclischen Tetrahydro- β -naphthylamins haben uns in dem Monomethylderivat dieses Körpers eine Substanz von sehr intensiven pyrogenetischen Eigenschaften geliefert. Mit Hilfe desselben erschien es uns gegeben, Untersuchungen zur Klärung der Fieberfrage in einer bestimmten Richtung auszuführen, wie sie bis jetzt aus Mangel an derartigem Unterstützungsmaterial nicht möglich gewesen waren.

Obwohl in den letzten Jahren wieder eine Reihe vortrefflicher Arbeiten speziell in diesem Archiv über die Pathologie des Fiebers veröffentlicht worden sind, so fehlt uns doch noch so manches zur vollen Erkenntnis dieser Erscheinung. Allerdings haben die erwähnten Arbeiten sich meist mit dem sogenannten Stichfieber beschäftigt und dessen Entstehungsweise zu erklären versucht, wobei namentlich in bezug auf die anatomische Topographie wichtige Resultate erzielt wurden. Zur Klärung dieser Verhältnisse erscheint auch der Wärmestich besonders geeignet, während seine Leistungsfähigkeit für die Klärung des toxischen Fiebers schneller versagt. Für die Pathologie ist aber das Verständnis des toxischen, d. h. durch gelöste chemische Substanzen verursachten Fiebers besonders erstrebenswert. Gerade auf diesem Gebiet gehen die Ansichten über Ursache und Art des Temperaturanstieges noch mehr auseinander als beim Stichfieber. Es erscheint dies auch ganz begreiflich, weil die genaue Dosierung und die gleichartige Natur des wirksamen Agens, wie wir sie in der

Stichverletzung wenigstens besitzen, fehlt. Die Versuche mit den verschiedenen Jauche- und Reinkulturentoxinen liefern niemals gleichmäßige Resultate und bei den Salz- und Wasserfiebern haben wir es auch wieder mit sehr inkonstanten und namentlich nicht eigentlich körperfremden Einwirkungen zu tun. Das gleiche gilt von der Injektion nicht gelöster Stoffe als Suspensionen. Ganz besonders leiden aber alle die beschriebenen Verfahren an einem technischen Fehler: dem Mangel der raschen Wirkung. Dieser Umstand macht sich namentlich dann störend geltend, wenn wir uns darüber orientieren wollen, wie der Temperaturanstieg zustande kommt, und das ist, nachdem, wie erwähnt, die anatomischen Fragen wesentlich geklärt sind, wohl das nächste und überhaupt wichtigste Problem der Fieberlehre. Zur Lösung desselben erscheint es aber unmöglich sich eines Mittels zu bedienen, das erst im Verlauf von einigen Stunden den Temperaturanstieg entstehen läßt. Bei solch langsamer Entwicklung gleichen sich allfällige primär vorhanden gewesene Differenzen zwischen einzelnen Organen oder Organteilen zu leicht aus und die Resultate müssen deshalb wenig einheitlich und klar ausfallen, wie dies auch zum Teil die nachfolgenden Ergebnisse bestätigen und erklären. Infolgedessen haben die bisherigen Versuche in dieser Richtung uns nur Widersprüche bringen können.

Entsprechend dem eben Dargelegten haben wir in den nachstehenden Experimenten einen Beitrag zur Lösung der Frage zu liefern versucht, wo und wie der Temperaturanstieg beim infektiösen Fieber erfolgt. Es stehen sich auf diesem Gebiet immer noch gegenüber die beiden Theorien:

1. primäre Einschränkung der Wärmeabgabe, dadurch Erhöhung der Blutwärme mit ihrem sekundär erregenden Einfluß auf die Wärmeproduktion und
2. die primäre Steigerung der Wärmeproduktion und nicht Schritt haltenkönnen der Wärmeabgabe.

Aber auch nach der Entscheidung für die eine oder andere Möglichkeit ist dann noch weiter zu erforschen, wo die ja unzweifelhaft stattfindende Vermehrung der Wärmeproduktion ihren eigentlichen Sitz hat. (Muskel, Leber, Duodenalgebiet.) Um uns in diesen Problemen nicht zu verlieren, haben wir uns zunächst eine scharf begrenzte Aufgabe gestellt, nämlich: Zu entscheiden, wie sich kalorisch das Gehirn bei der durch toxische Substanzen verursachten Wärmebildung topographisch und zeitlich in bezug auf andere Körperstellen verhält.

Gleichartige Untersuchungen liegen bis jetzt merkwürdigerweise in der Literatur nicht vor, oder wir müßten dieselben übersehen haben. Durch die interessanten Versuche von H. G. Barbour¹⁾ wurde festgestellt, daß Kälte ein Reizmittel für das Temperaturregulierungszentrum sei, Wärme dagegen eine Beruhigung mit Sinken der Körpertemperatur herbeiführe. Auf Grund dieser Versuche mußte man sich die Frage vorlegen, ob vielleicht allgemein das Fieber zunächst dadurch bedingt werde, daß das Regulierungszentrum durch die toxische Substanz abgekühlt und dadurch erregt werde, wobei man z. B. an lokale Gefäßkonstriktion zu denken hätte, und daß durch die dann eintretende Erhöhung der Blutwärme sekundär und automatisch eine zu starke Temperatursteigerung inhibiert werde. Auch die Möglichkeit dieser Art der Fiebergenese sollte durch unsere Experimente entschieden werden.

Vergleichende Untersuchungen über die Wärmetopographie sind von Hirsch und Müller²⁾ bei Infektion mit Pneumokokken und Koli und von Hirsch und Rolly³⁾ nach dem Temperaturstich ausgeführt worden. Diese Autoren haben aber erstens die Gehirntemperatur überhaupt nicht berücksichtigt und zweitens dauerte bei ihrer Versuchsanordnung das Intervall bis zum Temperaturanstieg viel zu lange und dieser vollzog sich zu langsam, als daß man irgendwelche sichere Schlüsse auf die Topographie des Wärmebeginnes hätte ziehen können. Die Feststellung des topographischen Beginnes der Temperatursteigerung bildet aber unseres Erachtens einen Schlüssel zur Fieberlehre.

Versuchsanordnung.

Wir bedienten uns ausschließlich der Kaninchen als Versuchstiere. Zur gleichzeitigen Messung der Temperatur an verschiedenen Körperstellen verwendeten wir anfänglich nur Thermoelemente. Diese haben den großen Vorteil der bequemen Handhabung. Bei der Herstellung der betreffenden Apparatur wurde besonderer Wert auf große Empfindlichkeit und Genauigkeit der Registrierung gelegt. Denn wenn wirklich die gestellte Aufgabe mit Erfolg gelöst werden sollte, so mußte es möglich sein, Temperaturdifferenzen von etwa $\frac{1}{40}^{\circ}$ noch sicher und rasch feststellen zu können. Als Thermoelemente verwendeten wir Konstantan-Kupfer. Zuerst hatten wir Konstantan-Eisen wählen wollen, dessen elektromotorische Kraft noch etwas größer ist, als die

1) Barbour, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1.

2) Hirsch und Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, S. 287.

3) Hirsch und Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, S. 307.

von Konstantan-Kupfer. Wir gaben aber dem Kupfer den Vorzug, weil alle die Klemmen, welche zur Verbindung mit den Apparaten benutzt wurden, auch aus Kupfer bestanden. Wenn nun auch die Wahrscheinlichkeit, daß bei gleichmäßiger Temperatur im Zimmer Differenzen zwischen den Klemmen und Drähten entstehen könnten, sehr gering war, so bildeten möglicherweise die verschiedenen Metalle in ihrer Schraubenverbindung eine gewisse Gefahr für sehr empfindliche Messungen. Wir haben dann auch bei der genannten Kombination nie irgendwelche Störungen erlebt.

Die erste Bedingung für eine zuverlässige thermoelektrische Messung bildet die konstante Temperatur des einen Elementes. Als Quelle derselben war bei den meisten Autoren, auch bei Hirsch und Müller (a. a. o.) das schmelzende Eis gewählt worden. Für gewöhnliche Zwecke mag das auch genügen; genaue Messungen ergeben aber, daß es sehr schwierig ist, die Temperatur des Eiswassers in einem erwärmten Zimmer ganz genau konstant zu erhalten. Noch schwerer wiegend war aber ein anderer Einwand gegen diese Methode. Die bei unseren Versuchen für die Messung in Betracht kommenden Temperaturen liegen um 40° herum; wir haben somit von einem Element zum andern eine Skala von 40° zu durchlaufen. Will man dieselbe auch nur in $\frac{1}{20}^{\circ}$ einteilen, so resultieren daraus 800 Einheiten, und um diese mit der für genaue Ablesung notwendigen Deutlichkeit unterzubringen, benötigt man eine recht lange Meßplatte. So wie aber diese letztere, welche ja bekanntlich mit Fernrohr beobachtet wird, eine größere Ausdehnung gewinnt, so werden die Einfall-Ausfallwinkel der von dem Galvanometerspiegel auf dieselbe geworfenen Bilder zu groß und damit entstehen dann ganz bedeutende Verzerrungen bzw. Ablesungsfehler.

Auf die damit zusammenhängenden Unsicherheiten, sowie auf die ganze etwas komplizierte Einrichtung ist es wohl zurückzuführen, daß diese sonst so ideale Methode keine weitere Verbreitung beim Studium der Fieberlehre gefunden hat. Einwandsfreie Messungen können nach dem Gesagten nur erzielt werden, wenn die konstante Temperatur möglichst nahe bei den gesuchten Temperaturen liegt, weil dann erstens die Fehler, welche durch den Winkel von und zum Galvanometerspiegel bedingt sind, so klein werden, daß sie keine Rolle mehr spielen, und zweitens wegen der Kürze der in Betracht kommenden Skala auch auf kleinem Raum eine sehr genaue Einteilung möglich ist. Wir haben zuerst versucht, diese Forderung dadurch zu erfüllen, daß wir uns einen Thermostaten konstruierten, in welchem durch ein Rührwerk Wasser konstant bewegt wurde.

Trotz aller technischen Kunstgriffe, wie doppelte Wandungen, Isolierung, Paraffinschicht auf die Oberfläche des Wassers, Druckregulierung des Gaszuflusses, war es uns nicht möglich, mit Sicherheit Temperaturen zu erzielen, die länger als etwa 10 Minuten ganz konstant, d. h. auf $\frac{1}{50}^{\circ}$ genau, verblieben. Wir haben dann das erstrebte Ziel erreicht durch Verwendung von reinem Äther, den wir in einem mittelgroßen Rundkolben zum gleichmäßigen Sieden brachten. Durch einen Wasserkühler, der oben mit einem Chlorkalziumrohr abgeschlossen war, wurde der Ätherdampf in den Kolben zurückgeleitet. Dabei ist Wert darauf zu legen, daß jedes Spritzen sowohl durch den kochenden, wie durch den zurückfließenden Äther in den freien Hohlraum des Kolbens vermieden wird. Unter diesen Umständen herrscht in der Mitte des Kolbens stets genau die gleiche Gastemperatur, was durch ein feines Normalthermometer mit Leichtigkeit zu kontrollieren ist. In diese Äther-Atmosphäre werden die Vergleichselemente eingehängt, ihre Temperatur lag somit nur etwa 7° unter der beim Tier in Betracht kommenden. Bei Beobachtung der genannten Vorsichtsmaßregeln verändert sich die Temperatur der Elemente innerhalb 1–2 Stunden auch nicht um $\frac{1}{50}^{\circ}$.

Sehr große Bedeutung bei solch empfindlichen Messungen, wie wir sie beabsichtigten, kommt ferner den Galvanometern zu. Dieselben sind entweder meist zu wenig empfindlich, wenn sie stark kompensiert sind, oder dann haben sie eine zu lange Schwingungsdauer, oder sie besitzen, wie die Saitengalvanometer, zu große Widerstände: z. B. 50 und mehr Ohm. Je kleiner der Widerstand, um so thermoempfindlicher ist der Apparat. Diesen Anforderungen entspricht am ehesten ein Spiegelgalvanometer der Firma Hartmann & Braun in Frankfurt, welches nur etwa 5 Ohm Widerstand besitzt und das wir zu unsern Untersuchungen benutzten. Mit der aus den erwähnten Einheiten zusammengestellten Apparatur konnte man noch sicher Temperaturdifferenzen von $\frac{1}{50}^{\circ}$ ablesen. Bei der Herstellung der Thermoelemente für das Gehirn wurde darauf geachtet, daß ihre Lötstelle bei Versenkung derselben in das Gehirn auch genau der Ausdehnung der für die Messung in Betracht kommenden Gehirnpartie entsprach; es ist dies ein für richtige Resultate sehr wichtiges Postulat, welches bei Anwendung von Quecksilberthermometern nie erfüllt werden kann. Es ist technisch unmöglich, ein genaues Thermometer mit nur etwa 3–4 mm hohem Quecksilbergefaß und dazu noch von ganz geringem Durchmesser zu konstruieren. Man mißt deshalb mit den gewöhnlichen Hg-Instrumenten stets Temperaturen mit, die außerhalb der in Betracht kommenden Gewebsschichten liegen.

Versuche.

Wir haben unsere Versuche zunächst damit begonnen, daß wir gleichzeitig an mehreren Körperstellen die Thermoelemente applizierten, wobei, wie erwähnt, besonderer Wert auf die Ermittlung der Hirntemperatur gelegt wurde. Die Kaninchen wurden in einen kleinen Holzkäfig gebracht, welcher ein bequemes Sitzen des Tieres gestattete; der Kopf ragte frei beweglich durch ein hölzernes Schiebfenster heraus. Auf die Schwierigkeit, bei Kaninchen eine ganz konstante Temperatur bei Körperruhe zu erzielen, hat neuerdings Krauß¹⁾ mit Recht hingewiesen. Durch die genannte Unterbringung der Tiere in sitzender Stellung ist es möglich, die Temperatur im Darm und unter der Haut konstant zu erhalten; wenigstens für etwa 1½ Stunden. Um die genaue Temperatur des Gehirns ohne weitere Schädigung der zentralen Funktionen des Tieres zu erhalten, haben wir die betreffenden Thermoelemente möglichst fein gemacht. Es wurden zu denselben Drähte von 0,2 mm Durchmesser verwendet, und tatsächlich bedingt deren Einführung ins Gehirn eine so minimale Verletzung, daß es uns, selbst nach zweistündigem Liegen der Elemente im Gehirn nicht möglich war, bei der nachherigen Sektion anatomisch den Sitz wieder zu erkennen. Um uns hierüber genau orientieren zu können, mußten wir deshalb die Elemente vor der Einführung zuerst mit etwas Tuschse bestreichen. Bei der Sektion sah man dann den feinen schwarzen Strich als Wegweiser im Gehirn.

Durch die Versuche von Isenschmid und Krehl²⁾ wissen wir, daß das Vorderhirn an der Temperaturregulierung nicht beteiligt ist, daß dagegen jede Entfernung des Mittelhirns und der weiter kaudalwärts gelegenen Teile, falls sie beidseitig ausgeführt wird, den Regulationsmechanismus stört oder aufhebt. Jacoby und Roemer³⁾ haben dann in ausgedehnten Versuchen weiterhin festgestellt, daß die ursprüngliche Sachssche Auffassung von einem anatomisch genau lokalisierten Temperaturzentrum nicht haltbar sei, sondern daß offenbar der ganze Bereich der Ventrikel ein Gebiet darstellt, welches der Thermoregulation vorsteht und daß das Corpus striatum und der Thalamus opticus wahrscheinlich nur infolge ihrer anatomischen Lage

1) Krauß, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 97.

2) Isenschmid und Krehl, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 109.

3) Jacoby und Römer, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 149.

in diesem Gebiete, nicht wegen einer ganz besonders spezifischen Funktionsanlage auch Teil an der Temperaturregulierung haben. Außerhalb dieses Gebietes scheinen aber tatsächlich keine eigentlichen Regulierungszentren mehr sich zu befinden.

Wir sind nun in der Weise vorgegangen, daß wir an dem Orte des gewöhnlichen Wärmestiches, speziell den Indikationen von Aisenstat (Dissertation Zürich 1910) folgend, eine ganz kleine Trepanöffnung setzten. Die bloßliegende Dura wurde dann zur Vermeidung von Blutungen nur mit einer feinen Nadel eröffnet und durch dieses Löchlein das Thermoelement eingeführt. Sowie dasselbe richtig plazierte war, wurde die Knochenwunde mit warmem Wachs gut verschlossen und durch weiteres Aufträufeln von Wachs das Thermoelement in seiner Stellung fixiert. Dann wurde die Wunde durch Wattebäusche zugedeckt, die mit Heftpflaster um den Kopf zusammengehalten wurden.

Zunächst war natürlich festzustellen, ob schon die Einführung des Elementes an und für sich in das Gehirn innerhalb der für uns in Betracht kommenden Zeit irgendwelche Störung der Temperatur verursache; denn damit fiel eventuell die ganze Versuchsanordnung dahin. Es wurden daher bei drei Kaninchen zunächst blinde Versuche durchgeführt. Die Tiere wurden in der besprochenen Weise in dem Kästchen in sitzender Stellung untergebracht, ein Thermoelement war in das Rektum eingeführt, ein zweites mittels einer Injektionshohlnadel unter die Haut des Rückens gestoßen, ein drittes war durch die Stich-Trepanationsöffnung in den Ventrikel eingeführt und ein viertes durch eine etwas nach vorn von der ersten gelegenen Trepanöffnung im Vorderhirn untergebracht. Es wurde so 75 Minuten lang die Temperatur des Tieres an den verschiedenen Stellen kontrolliert. Dabei ergab sich, daß die Einführung selbst von zwei Thermoelementen ins Gehirn, von denen das eine regelmäßig im Ventrikel am vorderen Ende des Thalamus opticus saß, keine wesentliche Veränderung im Verlauf der Temperaturkurve hervorruft, jedenfalls kein Fieber erzeugt. Wir geben in Fig. 1 das Mittel der bei den verschiedenen Tieren erhaltenen Kurven hier wieder. Die kleinen Differenzen in den letzteren waren dadurch bedingt, daß die einen Tiere sich ruhiger verhielten als die andern. Jede kräftige Bewegung bedingt nämlich bei den empfindlichen Meßinstrumenten so fort einen, wenn auch vorübergehenden so doch recht merklichen Ausschlag. Innerhalb der angegebenen Zeit bleiben aber bei ruhigem Verhalten des Tieres an allen vier genannten Stellen die Temperaturen sich gleich; längere Beobachtungen sind überhaupt bei Kanin-

chen unsicher und Versuche, die über sechs und mehr Stunden sich ausdehnen, wie bei einigen früheren Autoren, Barbour, Hirsch und Müller u. a., können kaum ganz zuverlässige Resultate geben wegen der normalen Eigenschwankungen in der Temperatur der Tiere.

Nachdem wir einerseits festgestellt hatten, daß innerhalb $1\frac{1}{4}$ Stunden durch unsere Temperaturmessungen im Gehirn Fieber nicht ent-

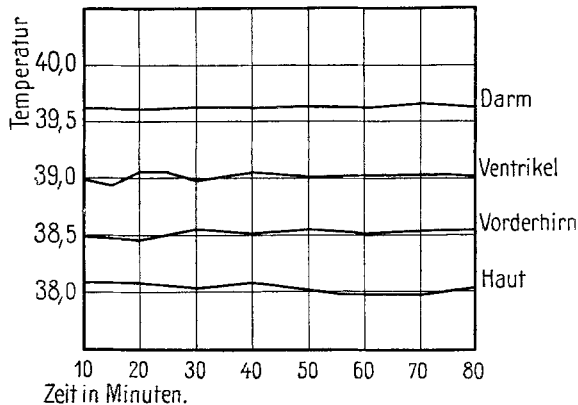


Fig. 1.

Mittelkurven der blinden Kontrollversuche.

steht, anderseits uns die rasche, innerhalb 30 Minuten zur vollen Entwicklung gelangende Fieberwirkung unserer Substanz bekannt war, so schien damit die brauchbare Versuchsanlage gegeben.

Wir können unsere Fieberversuche in zwei Abteilungen trennen: in eine erste, bei welcher die Messungen an allen Körperstellen nur mit Thermoelementen durchgeführt wurden und eine in zweite, bei welcher eine Kombination von Thermoelement und Hg-Thermometer stattfand.

1. Serie.

Alle Tiere befanden sich während der Versuchsdauer in dem kleinen Holzkäfig. Zuerst wurde das Thermoelement, geschützt durch eine dünne Glasröhre, 8 cm tief ins Rectum eingeführt, dort durch Leukoplast fixiert und dann das Tier in den Käfig gesetzt. Das zweite Thermoelement wurde mittels einer Subkutan-Nadel 5 cm weit unter die Haut des Rückens eingeführt. Dann wurde unter Lokalanästhesie die Trepanation ausgeführt und zwar die für den Ventrikel stets am Aisenstatschen Punkte, die für das Vorderhirn etwa 2 mm vor der Sutura coronaria. An letzterer Stelle wurde dann das

Thermoelement nicht senkrecht, wie beim Ventrikel, eingeführt, sondern schräg nach vorn; auf diese Weise vermeidet man sicher die Berührung mit der Ventrikelhöhle. Die Trepanationsöffnungen wurden in der beschriebenen Weise mit Wachs verschlossen und über dem Ganzen ein kleiner Verband angelegt. Dann warteten wir, bis die vier Elemente sich auf konstante Temperaturen eingestellt hatten, was in der Regel nach 15 Minuten, mitunter schon früher, der Fall war, worauf die pyrogene Substanz subkutan eingespritzt wurde, und zwar stets in der Menge von 0,04 g in 2 $\frac{1}{2}$ % iger wäßriger Lösung. Abwechselnd in verschiedener Reihenfolge wurden vom Moment der Injektion ab die Ausschläge des Galvanometers abgelesen und nachträglich dann die absoluten Temperaturen ausgerechnet und in eine Kurve eingezeichnet.

Die Durchsicht der auf diese Weise erhaltenen Temperaturkurven ergab ein ziemlich übereinstimmendes Bild. In allen Versuchen stand am höchsten die Temperatur des Darmes und zwar während der ganzen Versuchsdauer. Ihr zunächst stellte sich die Temperatur des Thermoelementes, welches im Gehirnventrikel saß, und dann folgten die Kurven des Vorderhirns und der Haut. Diese Reihenfolge war eine ganz regelmäßige; selbstverständlich kamen bei den einzelnen Individuen Differenzen in den absoluten Temperaturen der einzelnen Körperstellen vor.

Als Beleg für die Rangordnung und den Verlauf der Kurven reproduzieren wir diejenigen des Versuches 13, Fig. 2. Ein einziges Mal kam es vor, daß die Temperaturen des Vorderhirns andauernd gleich, stellenweise sogar etwas höher waren als die des Ventrikels. Die Sektion ergab in diesem Falle, daß wir dem Thermoelement des Vorderhirns eine falsche Richtung gegeben hatten, so daß es ebenfalls in den Ventrikel zu liegen gekommen war. Diese Beobachtung ist geradezu ein Beleg dafür, wie gleichmäßig im allgemeinen die Temperaturen an entsprechenden Stellen des Gehirns sich zu verhalten pflegen, sowohl in der Norm als auch beim Fieberanstieg. Dank dieser Tatsache konnten wir auf Grund der zahlreichen Erfahrungen gewöhnlich schon während des Experimentes die Diagnose auf den richtigen oder falschen Sitz der Elemente im Gehirn stellen.

Betrachten wir nun die Kurve 2 noch etwas eingehender, so zeigt sich, daß auffallend rasch nach der subkutanen Injektion schon die Erhöhungen der Temperaturen begannen. Je nachdem zuerst die Ablesung am Darm oder am Hirn erfolgte, war meist schon 2—3 Minuten nach der Einspritzung eine kleine Steigerung bemerkbar. Ein deutlicher zeitlicher Unterschied im Beginn des Anstieges

ließ sich zwischen den verschiedenen drei Stellen: Darm, Ventrikel, Vorderhirn leider nicht erkennen; es war somit jene Aufgabe, die darin bestand festzustellen, ob nicht ein bestimmter topographischer Punkt zuerst und deutlich isoliert die Erhöhung der Temperatur erfahre, entweder auf diese Weise nicht zu lösen oder es bestand tatsächlich gar keine solche Differenz. Die weitere Frage, wie dann im Verlauf des Fieberanstieges die genannten verschiedenen Stellen des Körpers sich quantitativ verhalten, ist aus den Versuchen dahin zu beantworten, daß im allgemeinen die oben genannte Reihenfolge: Darm, Ventrikel, Vorderhirn, Haut, innegehalten wurde. Irgend eine typisch wiederkehrende besonders auffallende Abweichung war nicht zu erkennen; man hatte den Eindruck, daß mit dem Moment der beginnenden Temperatursteigerung auch gleichzeitig und gleichmäßig an den verschiedenen Körperstellen die Temperatur sich erhöhte.

Ganz besonders fiel uns in diesem Zusammenhange auf, daß die theoretisch zu erwartende und von einigen Autoren auch für die Temperaturerhöhung als ursächlich erwiesen betrachtete Kontraktion der Hautgefäße bei diesen Messungen gar nicht deutlich zum Ausdruck gelangte. Das einzige Mal, wo während 15 Minuten zu Beginn des Fiebers ein stärkeres Sinken der Hauttemperatur beobachtet wurde, ist gerade der in Fig. 2 reproduzierte Versuch. Es ist möglich, sogar wahrscheinlich, daß dieses negative Verhalten der Hautkurven in unsern Versuchen zusammenhängt mit der guten Einpackung der Tiere, welche sie vor jedem Wärmeverlust bewahrte. Unter solchen Umständen erscheint natürlich die Kontraktion der Hautgefäße als wärmesparendes Moment als von geringerer Bedeutung für den Fieberanstieg und ist vielleicht deswegen unterblieben. Nach den Untersuchungen von Wahlbaum¹⁾ scheint ja allerdings der Haut und dem Haarkleid der Kaninchen eine ziemliche Rolle in der Genese des Temperaturanstieges, nach dem Wärmestich wenigstens, zuzukommen. Allerdings handelte es sich bei jenen Versuchen nicht um direkte Temperaturmessungen in der Haut, sondern auf indirektem Wege, durch den Einfluß der Scheerung, wurde diese Beziehung erschlossen. Wie sehr diese äußeren Verhältnisse maßgebend sind, zeigt sehr deutlich das differente Verhalten der verschiedenen Thermoelemente nach dem Tode (Fig. 2). Daß aber das Sinken der Hauttemperatur beim Fieberanstieg wahrscheinlich unter ungünstigeren äußeren Bedingungen der Tiere eingetreten wäre, erschließen wir aus dem Umstand, daß auch in unseren Versuchen meistens die Haut

1) Wahlbaum, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, S. 153.

erst einige Zeit nach dem Darm sich zu erwärmen begann, und daß die Gefäße der Ohren, eines schlecht behaarten und in unsern Versuchen nicht künstlich geschützten Körperteiles, schon einige Minuten nach der Injektion weniger stark gefüllt waren.

Aus den Ergebnissen dieser 1. Serie lassen sich somit wenig positive Schlüsse ziehen; der Hauptgrund hierfür liegt offenbar in der auch hier noch ungenügend raschen Orientierung über die zeitlichen Verhältnisse des Temperaturanstieges, und das liegt wieder in der Methodik begründet. So empfindliche Galvanometer, wie das von uns verwendete, brauchen $1\frac{1}{2}$ —2' zu ihrer völligen Einstellung; wenn nun aber 4 Thermoelemente abgelesen werden müssen, so

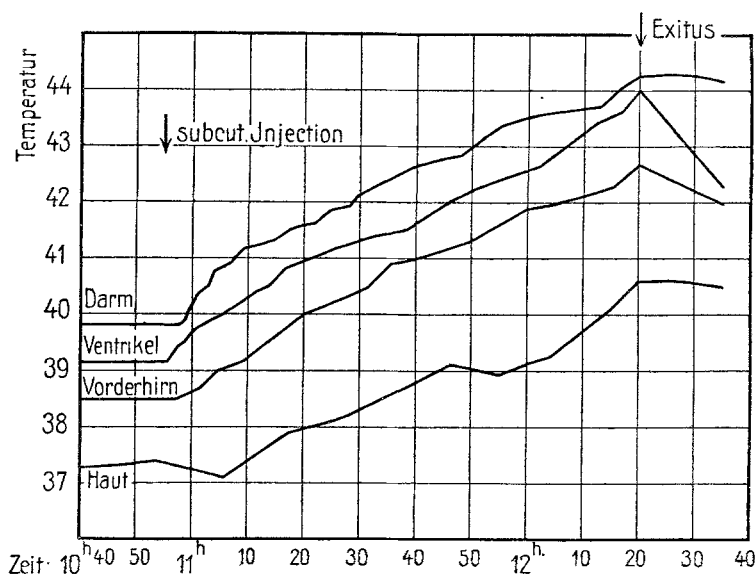


Fig. 2.

Typus des Verlaufes der vier Kurven bei subkutaner Injektion und deren Verhalten beim Exitus.

kommt nur alle 7—8 Minuten wieder dasselbe an die Reihe. Das wäre ja nun vollkommen genügend, wenn der Temperaturanstieg sich sehr langsam vollzöge, was aber bei unserer Substanz nicht der Fall war und auch nicht sein sollte. Es war daher bei der getroffenen Versuchsanordnung nur möglich, den allgemeinen Verlauf der Temperaturen an den verschiedenen Stellen während der Fieberanstieges zu bestimmen; dagegen konnte nicht mit Sicherheit erkannt werden, ob nicht an dem einen oder andern Orte der Temperaturanstieg zeitlich vorausseile gegenüber den andern.

Um diese Unvollkommenheit zu beheben, sind wir zu den Experimenten der

2. Serie

übergegangen, wobei der Gedankengang folgender war:

Es mußte die Möglichkeit der kontinuierlichen Ablesungen an mehreren Stellen zugleich gegeben sein, damit die großen Zeitintervalle von sieben Minuten von einer Ablesung zur andern an derselben Stelle wegfallen. Da es nun technisch ganz unmöglich war, für jedes einzelne Thermoelement ein vollständiges Galvanometer und eine Beobachtungsstation für kontinuierliche Ablesung einzurichten, so haben wir uns folgendermaßen geholfen:

Für die Messung im Gehirn mußte unbedingt das Thermoelement verbleiben, weil es nur so möglich war, topographisch absolut sichere Messungen bei minimalster anatomischer Läsion durchzuführen. Da ferner die vorausgehenden Versuche ergeben hatten, daß sowohl Ventrikel als Vorderhirnkurven für sich regelmäßig verlaufen, wurde in dem einzelnen Versuche jeweils nur der Ventrikel oder das Vorderhirn gemessen. Aus der Vergleichung der Resultate der Einzelversuche, falls dieselben konstant ausfielen, was tatsächlich der Fall war, ergab sich dann durch Synthese das gleichzeitige Verhalten der beiden Gehirnpartien. Die Temperatur im Rektum wurde gemessen mit einem sehr dünnwandigen Normalthermometer, das von Götze in Leipzig angefertigt und auf welches das Thermoelement geeicht worden war. Die Hauttemperatur wurde durch ein ebensolches Hg-Thermometer mit flachem Quecksilbergefaß, welches sich breit der Haut anlegen ließ, ermittelt. Dasselbe wurde auf die rasierte Haut mit zwei Stichen fixiert und mit Leukoplast überklebt. So konnte man kontinuierlich und auf $\frac{1}{50}^{\circ}$ genau die Temperaturen an den drei Stellen gleichzeitig ablesen, was natürlich auch drei ständige Beobachter voraussetzte. Um nun auch den Fiebereintritt, resp. die Ursache desselben so unvermittelt und sicher wie möglich wirken zu lassen, haben wir an Stelle der subkutanen Injektion die intravenöse gesetzt. So konnten wir hoffen, die denkbar günstigsten Bedingungen für die Erkenntnis zeitlicher Differenzen im Temperaturanstieg geschaffen zu haben. Da die Beobachtungen des Thermometers im Rektum bei dem in dem Holzkäfig sitzenden Tier Schwierigkeiten machte, haben wir bei der Mehrzahl dieser Versuche die Tiere flach mit dem Bauch auf einem Brett fixiert. Um die in dieser Lage regelmäßig eintretende Temperatursenkung zu verhindern, wurde zwischen Bauch und Brett ein genau regulierbarer elektrischer

Thermophor eingeschaltet. Die Rektaltemperaturen blieben bei dieser Versuchsanordnung innerhalb einer Stunde bis auf etwa $\frac{1}{20}^{\circ}$ konstant. Ebenso blieben auch ganz konstant die Temperaturen der beiden Gehirnstellen, vorausgesetzt daß die schon früher erwähnte Einbandagierung der Wundstelle mit Watte und Leukoplast durchgeführt wurde.

Auch bei der neuen Anordnung in der Lagerung des Tieres zeigte ein Kontrollversuch, daß die Einführung des Thermoelementes in das Gehirn an den Temperaturen der verschiedenen Stellen nichts änderte innerhalb der für das Experiment notwendigen Zeit. Einige Male haben wir uns auch noch vergewissert, daß eine vorausgehende intravenöse Injektion von 5—8 ccm körperwarmer Ringerlösung nichts

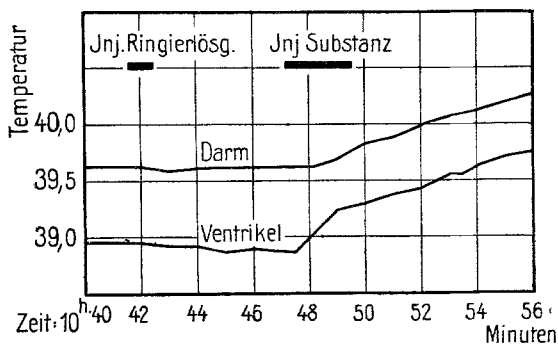


Fig. 3. Versuch 17.

Negativer Einfluß der Injektion von Ringerlösung und zeitliche Differenz im Fieberanstieg zwischen Ventrikel und Darm.

an den Temperaturen, speziell auch im Gehirn, zu ändern vermochte (vergl. Fig. 3); nachher wurde dann das Monomethyl des β -Tetrahydronaphthylamins eingespritzt, ebenfalls in einigen Kubikzentimetern körperwarmer Ringerlösung.

Die Resultate dieser zweiten Serie sind nun durchaus befriedigend gewesen und haben eine klare Antwort auf unsere Fragestellung: Wo beginnt der Temperaturanstieg, ergeben.

Als typisches Beispiel verweisen wir auf Versuch 17.

Kaninchen, 2200 g. 11. VI. 13. Das Tier liegt auf dem elektrischen Thermophor aufgespannt. Hg-Thermometer im Rektum; Thermoelement im r. Gehirn-Ventrikel. 10,41 Uhr 30 Sekunden wird zuerst eine intravenöse Ringerinjektion gemacht, ohne daß die Kurven davon irgend nennenswert beeinflußt wurden (Fig. 3). Hierauf wird 10,47 Uhr 15 Sekunden 0,035 g der Substanz in 8 ccm körperwarmer Ringerlösung intravenös

langsam eingespritzt. Schon 20 Sekunden nach Beginn der Injektion fängt die Temperatur im Ventrikel an zu steigen und zwar sehr energisch, so daß am Ende der Injektion 10,49 Uhr 30 Sekunden die Erhöhung schon $0,38^{\circ}$ beträgt. Die Steigerung im Darm beginnt genau 60 Sekunden später als die im Ventrikel.

Ganz gleich, vielleicht noch typischer, verlief der Versuch Nr. 16, mit genau der gleichen Anordnung. (Fig. 4.) Um 10,56 Uhr 15 Sekunden

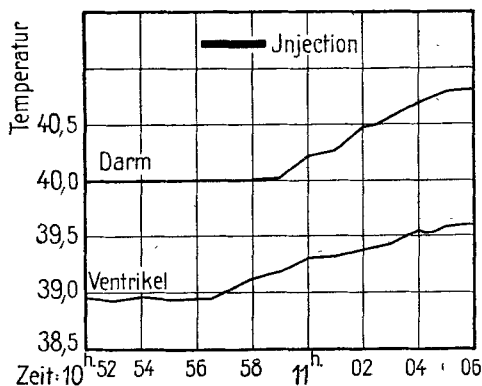


Fig. 4. Versuch 16.

Zeitlicher Beginn des Fiebers im Ventrikel und Darm nach intravenöser Injektion.

wurde bei ganz konstanter Ventrikel- und Darmtemperatur die Injektion von 0,0376 g des Monomethylderivates in 8 ccm Ringerlösung begonnen. Schon 19 Sekunden später beginnt die Temperatur im Ventrikel zu steigen und steigt konstant weiter, während der Darm noch zunächst ganz ruhig bleibt und erst 130 Sekunden später setzt auch dort die Steigerung ein.

Ferner sei hier noch Versuch Nr. 29 genauer angeführt, weil bei demselben auch die Hauttemperatur eine ganz leichte Senkung zu Beginn des Temperaturanstieges aufwies. Das Tier erhielt um 11,36 Uhr 45 Sekunden die intravenöse Injektion, 0,013 g Substanz. Schon 15 Sekunden später beginnt die Temperatur im Ventrikel zu steigen (Fig. 5) und fast gleichzeitig die Haupttemperatur etwas wenig zu sinken. 11,39 Uhr 8 Sekunden ist die intravenöse Injektion beendet. Die Temperatur im Ventrikel ist zu dieser Zeit schon von $38,60^{\circ}$ gestiegen auf $38,88^{\circ}$. Der Darm beginnt mit der Steigerung 90 Sekunden nach der Injektion, also 75 Sekunden später als der Ventrikel; Der Anstieg erfolgt auch, anfänglich wenigstens, weniger energisch als im Gehirn. Fünf Minuten später fängt dann die Haut auch an zu steigen.

In den drei hier angeführten Experimenten ist gewiß für jeden wie auch für uns das auffallendste die unglaublich rasche Reaktion von seiten des Ventrikels auf die Injektion. Wir haben uns auch deshalb durch eine Reihe von Kontrollversuchen überzeugt, daß diese

Beobachtung auch wirklich den Tatsachen entspricht. Wir haben zunächst den Verdacht gehabt, daß die Empfindlichkeit des Thermoelementes eine wesentlich größere sein könnte als die des Hg-Thermometers; deshalb haben wir in einigen Versuchen das Thermoelement ins Rektum eingeführt, in den Ventrikel dagegen, um völlig gleiche Versuchsbedingungen zu haben, ein leeres Drähtchen gestoßen und dann wieder die Injektion ausgeführt. Das Resultat war dasselbe, indem zur gleichen Zeit wie beim Hg-Thermometer, d. h. frühestens 50 Sekunden nach Beginn der Injektion, die Steigerung im Rektum anfang. Wir besitzen keinen einzigen Versuch, in dem die Steigerung im Darm früher oder auch nur ganz gleichzeitig begonnen hätte wie im Ventrikel. Wohl ist es vorgekommen, daß die Differenz zwischen beiden kleiner wurde, z. B. nur 40 Sekunden betrug, aber eine Differenz zugunsten des Ventrikels bestand immer.

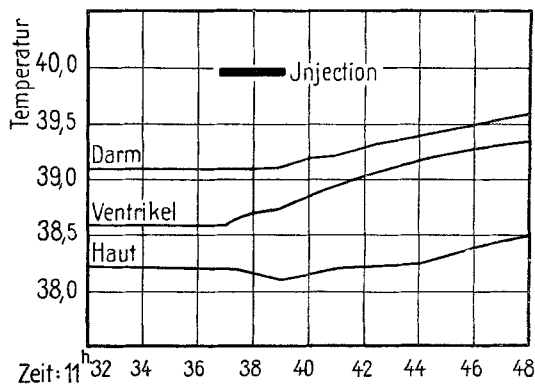


Fig. 5. Versuch 29.

Zeitliche Differenzen im Fieberanstieg zwischen Ventrikel, Darm und Haut.

Was dann den weiteren Verlauf des Anstieges betrifft, so ergab sich in der Mehrzahl der Versuche zunächst ein stärkeres Steigen der Ventrikeltemperatur gegenüber der des Darmes; bald aber ließ diese rasche Zunahme nach und es fing darauf der Darm lebhafter an aufwärts zu gehen; meist verliefen dann von einer gewissen Zeit nach der Injektion ab die beiden Kurven ziemlich gleichmäßig ansteigend. Die erreichten Temperaturen waren oft recht bedeutend; im Versuch 14 z. B. stieg die Temperatur des Darmes von 39,9 auf 44,35°; im Durchschnitt betrug der Anstieg 3,5° innerhalb einer Stunde nach der Injektion. Sehr interessant ist auch die schon bei der ersten Versuchsserie erwähnte Tatsache, daß fast im Moment des Eintrittes des Exitus die Ventrikeltemperatur in steiler Kurve

abfällt, während der Darm und die Haut zunächst gar nicht beeinflusst werden, ja anfänglich sogar noch etwas weiter steigen (vgl. Fig. 2). Dieses Verhalten spricht auch sehr deutlich für die verschiedene thermische Bedeutung der betreffenden Stellen. In einigen Versuchen war bei sehr bedeutender Temperatursteigerung ($4\frac{1}{2}^{\circ}$) plötzlich der Exitus des Tieres eingetreten, ohne daß die beiden Personen, welche die Quecksilberthermometer beobachteten das im Augenblick selber bemerkt hätten. Regelmäßig signalisierte der das Gehirnthermoelement Beobachtende das eingetretene Ereignis durch die Frage, was passiert sei, die Temperatur des Gehirns falle ganz rapide ab. Wir haben dann in einigen Versuchen willkürlich zu bestimmten Zeiten den Tod des Tieres durch intravenöse Injektion verschiedener Substanzen herbeigeführt. Stets fiel sofort die Ventrikeltemperatur steil ab, während meist Darm und Haut noch etwa fünf Minuten weiter anstiegen, dann stehen blieben und langsam zurückgingen.

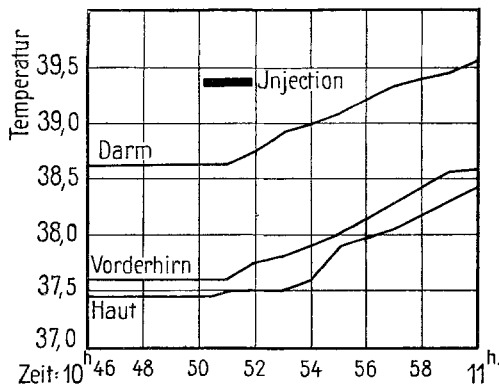


Fig. 6. Versuch 28.

Zeitliches Verhalten des Fieberanstieges in Vorderhirn, Darm und Haut nach intravenöser Injektion.

Bei einzelnen Versuchen hatten wir 20 bis 30 Minuten nach der ersten Injektion nochmals eine etwas kleinere Dosis des Monomethyls des β -T etwa 0,02 g intravenös eingespritzt. Irgend eine deutliche Beeinflussung der beiden Kurven war dabei nicht zu erkennen.

Nach diesen interessanten Ergebnissen waren wir sehr gespannt auf die Resultate bei Verlegung des Thermoelementes in eine Hirnpartie, die nach den Versuchen von Isenschmid und Krehl (a. a. O.) nichts mit der Temperaturregulierung zu schaffen hat.

Fig. 6 zeigt uns die Kurven eines solchen Versuches (Nr. 28). Es betrifft dies ein Kaninchen von 1900 g, welches neben den Thermo-

metern im Darm und an der Haut ein Thermoelement im Vorderhirn hatte. Nach der intravenösen Injektion von 0,035 Monomethyl-derivat des β -T sehen wir, im Gegensatz zu der Ventrikelkurve, zunächst 55 Sekunden lang gar keine Veränderung, dann beginnt fast gleichzeitig Darm und Hirn zu steigen und ebenso auch die Haut.

Ganz besonders interessant aber ist Versuch 21. Das kräftige Kaninchen von 2700 g, welches ganz in gleicher Weise präpariert war wie das vorhergehende, erhielt 0,032 g des Monomethylderivates intravenös (Fig. 7). Darauf trat nicht nur keine Steigerung der

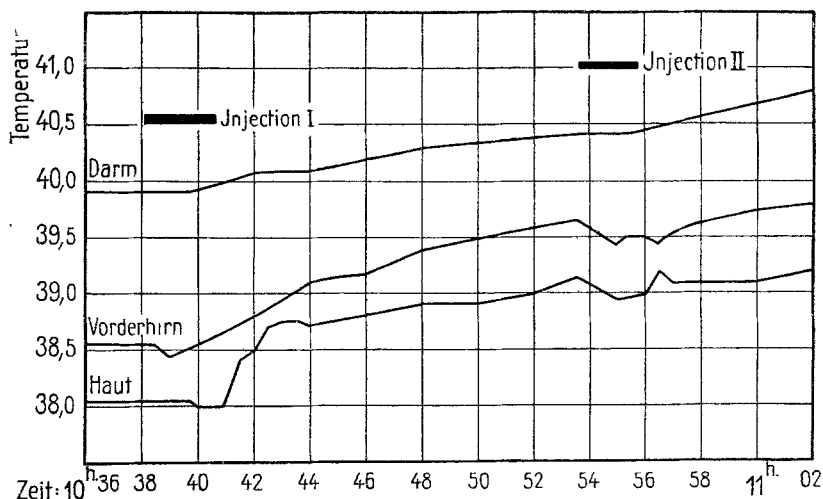


Fig. 7. Versuch 21.

Anfänglich paradoxes Verhalten der Temperatur des Vorderhirns bei intravenöser Injektion.

Hirntemperatur, sondern sogar eine kleine Senkung auf, während der Darm zunächst nicht beeinflusst war und in der gewöhnlichen Zeit nachher anfang zu steigen; 15 Sekunden nach ihm erhöhte sich dann auch die Temperatur im Vorderhirn. Um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Zufälligkeit gehandelt habe, wurde bei demselben Tier 16 Minuten später eine zweite intravenöse Injektion von 0,026 g Substanz in Ringerlösung gemacht. Auch diesmal (Fig. 7) trat wieder die Senkung im Vorderhirn ein, ohne daß der Darm irgendwie darauf reagiert hätte. Es ist dies der einzige Versuch, bei welchem eine derartige paradoxe Reaktion des Vorderhirns auftrat; sie kann nur durch vasomotorische Einflüsse, die vielleicht durch die Funktionsänderung des Ventrikelgebietes bedingt waren, zu-

sammenhängen. Etwas Ähnliches wurde bei den Ventrikelmessungen nie beobachtet.

Trat gegen Ende des Experimentes plötzlich der Exitus ein, so zeigte sich dies auch hier durch fast momentanes Fallen der Temperatur im Vorderhirn an, doch verlief die Kurve meist etwas weniger steil abwärts als bei den Messungen im Ventrikel. Wie dieses verschiedene Verhalten sicher zu erklären ist, wissen wir nicht; vielleicht hängt es nur mit der höheren Temperatur des Ventrikels gegenüber der des Vorderhirns zusammen.

Auch in dieser zweiten Versuchsserie erwies sich wieder die Haupttemperatur als durchaus nicht charakteristisch verändert; es fehlte meistens die initiale Senkung durch Gefäßkontraktur, was wohl auch auf dieselben Umstände wie bei den früheren Versuchen, d. h. auf die künstlich verhinderte Wärmeabgabe zurückzuführen ist. Auch hier war aber regelmäßig einige Minuten nach der Injektion eine geringere Füllung der Ohrgefäße zu beobachten und die Löffel waren auch meist etwas kühler anzufühlen als vorher.

Bei den eben erwähnten Versuchen sind es zwei Tatsachen, die unser besonderes Interesse beanspruchten. Wir waren erstens sehr erstaunt über die ungewöhnlich rasche Reaktion von seiten des Organismus auf die pyrogene Substanz. Nimmt man auch nur die Temperaturen des Darmes zur Grundlage, so stehen wir doch der Tatsache gegenüber, daß etwa 60 Sekunden nach der Injektion die Temperatur im Darm bereits und konstant zu steigen beginnt, also mit Sicherheit der Fieberanstieg bereits begonnen hat. Noch viel frappanter ist die Sache bei dem Ventrikel, wo schon 15–20 Sekunden nach der Injektion eine Temperaturerhöhung sich einstellte. Wir haben zuerst an der Richtigkeit dieser Beobachtungen gezweifelt und stets wieder Kontrollversuche ausgeführt. Um Beobachtungsfehler kann es sich bestimmt nicht handeln, denn wir haben stets, wie sich das ja auch aus den abgebildeten Kurven ergibt, die Konstanz der Temperatur abgewartet, bevor eingespritzt wurde. Um eine Störung aber oder zufällige Reaktion, z. B. von seiten der Zirkulation, kann es sich auch deswegen nicht handeln, weil wir konstant die gleichen Resultate erhielten, und weil von dem Momente des ersten Ansteigens an die Temperatur sich andauernd gleichmäßig aufwärts bewegte. Remissionen wurden nie beobachtet. Wir haben also mit dieser Erscheinung als einer Tatsache zu rechnen.

Das zweite Ergebnis, das uns ebenfalls durch seine Regelmäßigkeit und Klarheit überraschte, war die früher einsetzende Temperatur-

steigerung des Ventrikelgebietes gegenüber dem Gebiet des Vorderhirns. In der schematischen Zeichnung (Fig. 8) sind die Mittel aus den zahlreichen Versuchen über den Beginn des Fieberanstieges zusammengestellt. Es geht aus denselben hervor, daß zuerst der Ventrikel mit der Erwärmung beginnt, dann folgen fast gleichzeitig Vorderhirn und Darm und zuletzt und etwas unregelmäßig, mitunter nach vorausgegangener leichter Senkung, fängt die Haut an zu steigen.

Soweit die Tatsachen. Wie sind dieselben zu deuten? Es scheint uns, daß damit die Lösung der viel diskutierten Frage, wo der An-

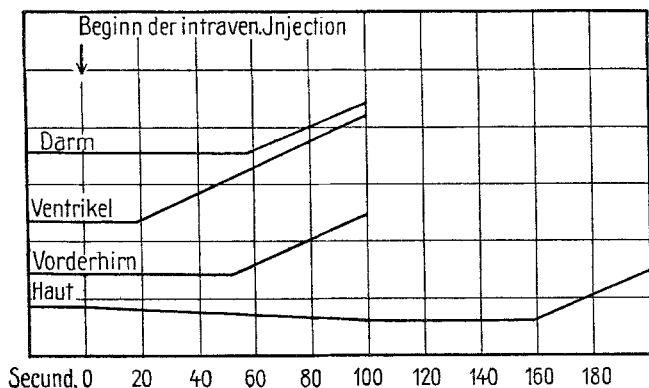


Fig. 8.

Schematische Darstellung des zeitlichen Fieberanstieges in Ventrikel, Vorderhirn, Darm und Haut nach intravenöser Injektion.

stieg beim chemisch-infektiösen Fieber zuerst beginne, gegeben sei. Damit scheint uns auch eine Verständigung in der Fieberlehre möglich. Wenn der erste Anstieg dort erfolgt, wo nach den bisherigen Untersuchungen allein die Temperaturregulierung stattfindet, so deutet das auf eine primäre erhöhte Tätigkeit jener Zentren hin. Es ist dabei noch speziell zu berücksichtigen, daß eine Verlagerung der Blutmenge, z. B. von der Haut nach den inneren Organen, als Ursache der Temperatursteigerung im Ventrikel nach dem Vorausgehenden ausgeschlossen erscheint. Natürlich kann die vermehrte Wärmeproduktion jener beschränkten Gebiete nicht hinreichen, um die 40—60 Sekunden später einsetzende allgemeine Temperatursteigerung des Körpers zu erklären. Wohl aber wird dadurch zum ersten Male bewiesen, daß beim toxischen Fieber die Temperatursteigerung sich einleitet mit einer Funktionsänderung (Vermehrung der Arbeitsleistung?) der temperaturregulierenden Gehirnregion. Es stimmt dieses Ergebnis mit

Versuchen von A. Mosso¹⁾, welcher nachweisen konnte, daß Herabsetzung und Steigung psychischer Vorgänge einhergeht mit Sinken oder Steigen der Temperatur in der psychomotorischen Region. Diese letztere wurde bei unsern Versuchen primär gerade nicht beeinflusst. Weitere Untersuchungen werden feststellen müssen, welche Organe dann auf den Befehl der in Aufruhr gebrachten Zentren so prompt die Steigerung der Wärmeproduktion einleiten. Daß es in unsern Versuchen diese letztere und nicht die Einschränkung der Wärmeabgabe in der Hauptsache ist, welche die Temperaturerhöhung bedingt, wurde schon weiter oben auseinandergesetzt. Die uns so frappierende Schnelligkeit der fieberhaften Reaktion hat eigentlich auch nichts Abnormes an sich; wir müssen uns nur von den Vorstellungen befreien, die wir uns auf Grund einer ungenügenden Versuchstechnik bis jetzt gebildet haben. Wenn nach dem Temperaturstich, wenn nach Injektion von Bakterienkolonien 1—2 Stunden bis zum Fieberanstieg vergehen, so schließen wir jetzt daraus eben nur, daß jene Eingriffe nicht als unmittelbar wirkende pyrogenetische Einflüsse zu betrachten sind, sondern daß ihre Wirkungen auf einem Umwege zustande kommen müssen; darüber sind noch weitere Untersuchungen nötig. Tatsächlich unterscheiden sich auch die von uns beobachteten Intervalle zwischen Injektion einerseits und Reaktion des spezifischen Organes andererseits nicht von den nach Einspritzung von Adrenalin, Pilocarpin usw. beobachteten Zeiten, sie sind bei uns sogar etwas länger, weil doch das Freiwerden der neu gebildeten Wärme und deren Registrierung eine gewisse Trägheit in die Beobachtung einführt.

Zusammenfassung.

Durch subkutane und intravenöse Injektion des Monomethylderivates des alieyklischen Tetrahydro- β -Naphthylamins läßt sich schon in wenigen Minuten eine deutliche Erhöhung der Körpertemperatur erzielen.

Schon 15—20 Sekunden nach dem Eindringen des Stoffes in die Blutbahn beginnt die Temperatur im gesamten Gebiet der Gehirnventrikel sich zu erhöhen. Im Vorderhirn dagegen beginnt der Anstieg erst etwa 40—60 Sekunden später und noch einige Sekunden länger dauert es, bis die Darmtemperatur zu steigen anfängt.

1) A. Mosso, Des phénomènes psychiques et la température du cerveau, Arch. ital. de Biol. Bd. XVIII.

Die Hauttemperatur erfährt während der Zeit des Ventrikelanstieges mitunter eine Senkung, mitunter bleibt sie ganz gleich, sie beginnt dann einige Minuten später ebenfalls zu steigen.

Tritt während der Fieberbewegung plötzlich der Exitus ein, so fällt momentan die Temperatur im Ventrikel ab und zwar sehr steil. Im Vorderhirn tritt gleichzeitig eine Senkung ein, sie ist aber weniger intensiv als im Ventrikel. Darm und Haut behalten die Temperatur noch einige Minuten unverändert bei.

Diese Tatsachen sprechen dafür, daß das Eindringen fiebererzeugender Substanzen in erster Linie und zunächst ganz isoliert eine Funktionsänderung mit erhöhter Arbeitsleistung im Gebiet der Temperaturregulierungszentren hervorruft; erst sekundär ändern die übrigen Gebiete ihre Temperatur.
