Aus der Universitäts-Frauenklinik in Freiburg i. Br.
(Direktor: Geh.-Rat Opitz.)

Ueßer Temperatur und Schlaf.

Von Prof. Dr. **Paul Lindig**, Oberarzt.

Beziehungen zwischen Steigerung der Körperwärme und Schlaf hat vor einiger Zeit Lust in einer interessanten Veröffentlichung in dieser Wochenschrift¹⁾ behandelt. Der Konstruktion dieser Zusammenhänge lag die Beobachtung einer einschläfernden Wirkung parenteraler Milch-, Molke- und Kaseininjektionen zugrunde, die gleichzeitig zu Temperaturerhöhungen führten. Lust kam es darauf an, die postenzephalitischen Schlafstörungen im Kindesalter zu bekämpfen, und er bediente sich dabei der Erfahrungen, die bereits die Heidelberger Kinderklinik bei denselben Störungen mit der gleichen Methode gemacht hatte. Das besondere Interesse, das ich an diesen Feststellungen nehme, liegt zunächst darin, daß hier die therapeutische Bedeutung der schlafmachenden Wirkung parenteraler Eiweißzufuhr, auf die ich mir seinerzeit hinzuweisen erlaubte, als solche berücksichtigt und bestätigt worden ist. Das, was damals als Begleiterscheinung auffiel, ist nunmehr zum Selbstzweck erhoben worden. Meine Beobachtungen, die sich seitdem bedeutend vermehrt haben, bestanden darin, daß sich bei einigen kaseinbehandelten Patientinnen als prompte Reaktion auf die einzelnen Injektionen eine mehr oder weniger ausgesprochene Schläfrigkeit einstellte. Das war manchmal so hervorstechend, daß von Kranken, die diese Wirkung als einzig wahrnehmbaren Effekt bemerkt hatten, nach der Kaseinspritze als Schlafmittel verlangt wurde. Auch v. Jaschke sah häufig Schläfrigkeit nach Kaseininjektionen, sogar einen Fall, in dem es nach jeder derartigen Injektion zu einem ausgesprochenen

¹⁾ Zahlreiche praktische Beispiele dieser Art sind in die jetzt erscheinende 2. Auflage meines Leitfadens „Das Blutbild und seine klinische Verwertung“ (Fischer, Jena) aufgenommen. — ²⁾ D. m. W. 1921 Nr. 51.

tiefen Dämmer Schlaf kam. Im übrigen sind diese Wahrnehmungen in ihren Grundzügen durchaus nicht neu. Denn es ist schon älteren Autoren, die sich der Bluttransfusion bedienten, aufgefallen, daß sich danach wohlthuender Schlaf einstellte. Es ist das Verdienst Biers, diese Tatsache der Vergessenheit entrissen zu haben. Allerdings war unsern Vorfahren die Einsicht in das ursächliche Geschehen versagt, von Proteinkörperwirkungen wußten sie eben noch nichts. Aber so geht es ja vielen Dingen in der Heilkunde, daß ihnen bewußt oder unbewußt erst dann zu einer Auferstehung verholfen wird, wenn der Fortschritt der wissenschaftlichen Forschung in der Lage ist, dem nackten Resultat der Beobachtung den schmückenden Mantel der Erklärung mit auf den Weg zu geben. So ist es der Flüssigkeitsfüllung der Plazentargefäße als einem, wenn auch nur vermeintlichen oder beschränkten Mittel zur Lösung der Nachgeburt, so der artefiziellen renalen, durch Gravidität bedingten Glykosurie im Hinblick auf ihre diagnostische Verwertbarkeit ergangen. Und so wird es, und ich fürchte, nicht immer zum Nutzen des Endzwecks aller medizinischen Bestrebungen, noch vielen anderen rein klinischen Wahrnehmungen, so weit sie noch nicht oder nur unvollkommen erklärbar sind, beschieden sein.

Für Lust lagen nun die Verhältnisse dadurch besonders kompliziert, daß in seinem Fall pathologisch-anatomische Veränderungen des Großhirns vorlagen. Er macht sich deswegen auch selbst den Einwand, es könnte durch die erwähnten Injektionen eine Reizwirkung auf das geschädigte hypothetische Schlafzentrum erfolgt sein, sodaß die regelmäßig als Begleitsymptom des Schlafetrtritts beobachtete Temperaturerhöhung lediglich als Indikator für den Reizerfolg anzusehen wäre. Lust meint aber, daß seine therapeutischen Wechselversuche im Widerspruch zu dieser Möglichkeit ständen, und folgert aus ihnen ein kausales Abhängigkeitsverhältnis zwischen Schlafetrtritt und Temperatursteigerung. Ich gebe zu, daß die Beweisführung Lusts mit aller Kritik vorgenommen ist, und will auch nicht unberücksichtigt lassen, daß seine Beobachtungen ein Kind, und zwar ein enzephalitisch erkranktes, die meinigen Erwachsene betreffen. Aber der Umstand, daß seinen Folgerungen nur ein einziges Beobachtungsobjekt zugrundeliegt und daß meine Erfahrungen dafür sprechen, daß Fieber und Schlaf zwei isolierte Reaktionen auf den gleichen Reiz darstellen, legt doch die Vermutung nahe, als ob auch die Stützen anfechtbar seien, auf denen Lust seine Anschauungen aufbaut. Will man Beziehungen zwischen zwei nach parenteraler Proteinkörperzufuhr auftretenden Reaktionen aufdecken, dürfte es empfehlenswert, ja sogar notwendig sein, zunächst der Ursache der Einzelreaktion nachzugehen. Die Zusammenhänge zwischen Fieber und Eiweißabbau sind seit langem bekannt, eine restlose Erschöpfung der Fieberursachen umfassen sie aber nicht. Es ist auch noch nicht einmal sicher, welche Rolle der Zerfall des zugeführten Eiweißes in dieser Hinsicht spielt. Vielerlei Erfahrungen sprechen dafür, daß darin nur der Anstoß liegt zum Abbau von körpereigenem Eiweiß und zur Zerstörung vorher eingedrungener infizierender Mikroorganismen. Das zugrundeliegende körpereigene Eiweiß kann zirkulierender, nativer und korpuskulärer Natur sein, es kann aber auch aus Herdinfekten stammen. Es ist allen, die Proteinkörpertherapie treiben, eine geläufige Beobachtung, daß fiebernde Individuen schon auf eine kleine Menge von parenteral zugeführtem Eiweiß mit Erhöhung der Körperwärme reagieren, die von gesunden ganz reaktionslos aufgenommen werden. Jene sind als sensibilisiert zu betrachten. Es ist denkbar, daß unter dem Einfluß lebhafter Fermentsekretion, die ja bei Fiebernden und zumal dann, wenn ihnen Eiweiß parenteral zugeführt wird, in Erscheinung tritt, Zelleiweiß hydrolytisch aufgespalten wird und daß so die pyrogenen Substanzen gebildet werden. Eine derartige Anschauung stimmt mit einer schon früher von Matthes und Krehl vertretenen Vorstellung überein. Ueber die Beschaffenheit der eben erwähnten Substanzen und die Art, wie sie die Temperaturregulation beeinflussen, wissen wir noch nichts Sicheres. Daß auch mancherlei andere Stoffe von Nicht-Eiweißcharakter bei parenteraler Zufuhr Fieber erzeugen, widerspricht nicht der Auffassung, daß die temperatúrauslösenden Produkte vom Organismus selbst geliefert werden. Zu dieser Gruppe wären das Natriumion, ferner Metallsalze zu rechnen. Da Kalksalze den pyrogenen Effekt der Kochsalzzufuhr aufheben, ist an der ursächlichen Bedeutung der Ionengleichgewichtsstörung für die Entstehung des Fiebers nicht zu zweifeln. Nur ist zu beachten, daß das keine unmittelbare Wirkung zu sein braucht, sondern daß auch hier wieder die Schädigung von Körperzellen als ausschlaggebendes Zwischenglied sich einschleichen dürfte. Daß nach den Versuchen von Finkelstein, Moro und Hirsch Kochsalz bei peroraler Einverleibung im kindlichen Organismus sehr viel häufiger zur Erhöhung der Eigenwärme führt als bei parenteraler Zufuhr, ist meines Erachtens dadurch zu erklären, daß durch das Natriumion der enterale Epithelverband im Sinne einer Eiweißdurchlässigkeit beeinflusst wird. Es summieren sich dann die beiden Faktoren Natriumion und das in die Zirkulation gelangende körperfremde Eiweiß. Ich erblicke darin nur Analogien zu den Untersuchungen von Ganghofner und Langer und zu meinen eigenen über Kaseinfieber (transitorisches Fieber) beim Neugeborenen.

Von diesem Standpunkt gesehen, kämen orale Kochsalzzufuhr und Proteinkörperinjektion letzten Endes — sofern es sich um durch sie als Reizmittel ausgelöste Wirkung auf zirkulierende Zellen und Organelemente handelt — auf das Gleiche hinaus.

Lust hat nun in seinem Falle durch diese enterale Kochsalzzufuhr ebenfalls neben Fieber auch Schlaf erzeugt. Für unsere

Fragestellung mag es zunächst von untergeordneter Bedeutung sein, worin die pyrogenen Substanzen bestehen und wie sie hervorgerufen werden. Wesentlich ist, daß die Ausgangsstoffe sowohl zu einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung des wärmeregulierenden Apparates führen, als auch einschläfernd wirken können. Ich komme damit zu der zweiten, der Erörterung hier unterliegenden Reaktion und zu den Vorstellungen, die man sich über ihr Zustandekommen bilden kann.

Ich hatte gelegentlich einmal in Erwägung gezogen, ob nicht die Abbauprodukte des eingeführten Eiweißes, in meinen Fällen also des Kaseins, als schlafherzeugend berücksichtigt werden müßten. Dabei hatte ich an die Untersuchungen von Gaglio, Pohl u. a. gedacht, die die narkotische Wirkung von Alanin und Essigsäuren nachweisen konnten. Bei den geringen Mengen jedoch, die bei der Spaltung des Kaseins im Organismus frei werden, dürften diese Zusammenhänge wohl nicht sehr wahrscheinlich sein. Ich stimme mit Lust darin überein, daß die von ihm herangezogenen Beobachtungen Kahns imstande sind, auf die komplizierten und dunklen Beziehungen zwischen temperatur- und schlafregulierenden Hirnzentren ein gewisses Licht zu werfen. Wenn Kahn durch Ueberwärmung des Karotisblutes einen beruhigenden, ja sogar narkotischen Einfluß auf seine Versuchstiere ausüben konnte, so liegt darin der Ausdruck einer Schutzorganisation des Organismus gegen Ueberhitzung.

Es erfolgt dann nicht nur eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Wärmeregulierungszentrums, sondern auch die benachbarten Regulationszentren werden von diesem Reize betroffen, und das Tempo der von ihnen ausgehenden Impulse verlangsamt. Es muß demnach der adäquate Reiz für das Wärmeregulierungszentrum die in der unmittelbaren Umgebung herrschende Temperatur sein, und die Regulierung tritt nun derartig automatisch ein, daß schon die drohende Ueberhitzung paralytisch wird, ehe sie überhaupt an entfernten Körperstellen meßbar zum Ausdruck kommt. So betrachtet, und in der Voraussetzung von der innigen Verknüpfung der eben erwähnten Zentren bekommen sowohl Lusts als auch meine Beobachtungen ein durchaus anderes Gesicht.

Meine Wahrnehmungen betreffen überwiegend infizierte und teils fiebernde Individuen, bei denen erfahrungsgemäß schon kleine parenteral zugeführte Eiweißmengen zu erheblichen Temperatursteigerungen führen können. Der Gesunde reagiert selbst auf weit höhere Gaben lange nicht in dem Maße. Das Auftreten des Ermüdungsgefühls und Schlafes bei der ersten Gruppe könnte also als Ausdruck einer zentralen Schutzreaktion des Organismus aufgefaßt werden und wäre damit lediglich ein Beweis für die Zweckmäßigkeit, mit welcher Regulationsvorgänge im hochorganisierten und selbst kranken Zellstaat sich abspielen. Die Schlafwirkung wäre dann nur als Indikator für die zentrale Beeinflussung durch Kaseininjektionen anzusehen.

Ein interessantes Gegenstück, das ebenfalls das innige Abhängigkeitsverhältnis der sympathischen Zentren untereinander und soweit es die Nachbarschaft des thermogenetischen Zentrums betrifft, beleuchtet, liegt in der Beobachtung, daß bei urämischen Zuständen infektiöse eitrige Prozesse fieberlos verlaufen können. Wir wissen ferner vom Adrenalin, daß es als typisches Sympathikusgift die Temperatur erheblich steigern kann, beim Hungertier und in der Narkose dagegen wirkungslos ist. Ebenso sind Kalksalze imstande, das Adrenalin fieber zu unterbinden. Von starken Reizen, die den schlafregulierenden Zentralapparat treffen, wird demnach auch die zerebrale Nachbarschaft in Mitleidenschaft gezogen und ihre Erregbarkeit in ähnlicher Weise vermindert, als wenn sie einem ihnen adäquaten Reiz unmittelbar ausgesetzt wäre. Etwas anders liegen nun die Dinge bei Lust. Die von ihm angewendeten pyrogenen Dosen waren relativ hoch, und selbst darauf reagierte sein kleiner Patient nicht immer mit Fieber. Anscheinend hängt es auch von dem jeweiligen Zustand ab, ob diese den vegetativen Zentren mitgeteilten und verhältnismäßig starken Reize ausreichen, um Wärme und Schlafzentrum — das letztere wohlgeordnet immer in hypothetischer Konstruktion — zu beeinflussen. Man mag daran denken, daß bei dem frühgeborenen kranken Säugling die funktionelle Rückständigkeit des wärmeregulierenden Apparates noch in das eigentümliche Verhalten gegenüber den pyrogenen Substanzen mit hinein spielt haben mag.

Aber das erscheint wohl nebensächlich gegenüber der zweifellos vorhandenen Dysfunktion des Schlafzentrums und der daraus resultierenden Disharmonie zwischen den vegetativen Zentren überhaupt. So ist es verständlich, daß die in diesen Sphären der Großhirnrinde sich abspielenden Regulationsvorgänge in durchaus atypischen Rahmen zum Ablauf kommen, denn sonst müßten die fieberhaft erregten Zentren, die nach allgemeiner Erfahrung gleichzeitig auch ermüdbar sind, der narkotischen Wirkung des von Lust angewandten Antipyrins verfallen sein.

Diese Ausführungen beanspruchen, zum Teil lediglich als Vorstellungen gewertet zu werden. Ich glaubte sie dem Bericht über eigene Erfahrungen zur Klärung der Situation voranstellen zu müssen. Ich wollte damit zeigen, welche Summe von Möglichkeiten und Gesichtspunkten berücksichtigt werden muß, wenn man Wahrnehmungen zu Schlüssen verarbeiten will. Warum diese bei mir anders ausfallen mußten, als die von Lust, liegt schon in dem Umstand begründet, daß unsere Beobachtungen auseinandergehen.

Seit der Veröffentlichung Lusts lag mir daran, das, was mir seit Jahren bezüglich der einschläfernden Wirkung von Kasein-

injektionen aufgefallen war, zahlenmäßig festzulegen. Die Resultate stellen sich folgendermaßen dar:

Von 105 caseosaninjizierten Patientinnen hatten 35 vor der Injektion Fieber, die übrigen 70 normale Temperatur. Für Stärke und Art der eintretenden Reaktionen ist natürlich die Menge der injizierten Kaseinlösung nicht belanglos. Sie ist es aber zweifellos bei der Beurteilung des Wesens dieser Reaktionen und bleibt daher außer Betracht. Die betreffenden Kranken wurden post injectionem stündlich gemessen. Von den 35 Fiebernden zeigten 31 Temperaturreaktionen (= 89%), von den 70 Nichtfiebernden 52 (= 74%). Alle Fiebernden mit Temperaturreaktionen reagierten auch mit Schlafbedürfnis (= 31 = 89%). Dagegen fand sich bei den nichtfiebernden 70 nur 24mal Schlafbedürfnis (= 34%). Sie alle hatten auch eine Temperaturreaktion. Von den 55 Patientinnen, die mit Schlafbedürfnis auf die Spritze ansprachen, wiesen 27 einen Temperaturanstieg bis zu einem halben Grade, 25 bis zu einem Grade und nur 3 eine zwischen 1 und 2° liegende Steigerung auf. Von der Gesamtzahl kaseinbehandelter Personen reagierten demnach 79% mit Temperatursteigerung und 52%, die insgesamt den vorstehenden 79% angehören, mit Schlafbedürfnis. In der Relativität dieses Begriffes liegt naturgemäß gegenüber der objektiv meßbaren Temperaturreaktion ein die Beurteilung erschwerendes Moment. Auf die Unbefangenheit des Untersuchers kommt also sehr viel an.

Es ergab sich danach, daß Schlafbedürfnis nur dann eintrat, wenn nach der Injektion auch eine Temperaturerhöhung vorhanden war. Daraus könnte zunächst zweierlei gefolgert werden, nämlich: 1. daß das Schlafbedürfnis durch die Temperatur erzeugt würde und 2. daß der Temperaturanstieg lediglich das allgemeine Reaktionsvermögen des Organismus anzeigt und somit die Reaktion, die in der Skala der Reaktionserscheinungen am leichtesten zum Ausschlag kommt, unbedingt registriert werden muß, wenn eine schwerer auslösbare, in diesem Falle die Ermüdung, sich bemerkbar macht.

Zur Entscheidung über diese beiden Möglichkeiten und damit zur Klärung der Frage, ob und wie weit eine kausale Abhängigkeit des Schlafbedürfnisses von der Temperaturreaktion besteht, war eine genaue Prüfung des zeitlichen Ablaufs beider Reaktionen notwendig. Die Temperaturreaktion tritt im allgemeinen innerhalb der ersten 2 Stunden auf, um meist nach 4—6 Stunden abzuklingen. Der Eintritt der Schläfrigkeit machte sich bei der Mehrzahl innerhalb der ersten Stunde bemerkbar, recht oft vor dem Anstieg der Temperaturkurve. Es hat den Anschein, als ob bei den stärker mit Temperatur (über 0,5°) reagierenden Personen der Eintritt des Schlafbedürfnisses etwas weiter hinausgeschoben wird (unter 26 Fällen 20mal). In den 3 Fällen mit lebhafter Temperaturerhöhung setzte die Schläfrigkeit erst nach dem Abfall der Temperatur ein. Die Stärke des Schlafbedürfnisses richtig abzuschätzen ist nicht immer ganz einfach. Ich kann deswegen nur sagen: wir hatten den Eindruck, als ob sie sich proportional der Höhe des Temperaturschlages bewegte (in Uebereinstimmung mit Lust). All diese Beobachtungen veranschaulichen zunächst, daß von einem einheitlichen zeitlichen Zusammenhang zwischen der durch parenterale Eiweißzufuhr ausgelösten Temperatur und der gleicherweise erzeugten Schlafreaktion keinesfalls gesprochen werden kann, geschweige denn von einer zeitlichen Koinzidenz, wie sie sich in dem Lustschen Falle darstellte. Bei Lust wurde der Schlaf immer durch die ansteigende Temperatur eingeleitet, in meinen Fällen war das Schlafbedürfnis meist die erste merkbare Reaktion. Lusts Fall erwachte nach dem Abfall der Temperatur, meine stark temperaturreagierenden Patientinnen fingen dann erst an zu schlafen. Wenn Lust mit seiner Bemerkung, daß anscheinend schon eine Erhebung der Temperatur auf 37,5—37,8° schlaffördernd bzw. beruhigend zu wirken imstande sei, zum Ausdruck bringen will, daß der sedative Erfolg von der absoluten Temperaturhöhe abhängt, so lauten auch darin meine Erfahrungen anders. Wohl scheint, wie schon hervorgehoben, die Höhe der Temperaturreaktion zur Stärke der Schlafreaktion in gewisser Parallele zu stehen. Es reagierten aber mit ausgesprochenem Schlafbedürfnis Patientinnen, die eine Temperaturhöhe von 37,5 gar nicht erreichten. Aus der Art nun, wie diese beiden Reaktionen zeitlich verknüpft sind, ergibt sich weiter, daß sich unmöglich die kausale Abhängigkeit des Schlafbedürfnisses von dem Fieber konstruieren läßt. Das von Lust angestellte Experimentum crucis mit Antipyrin erschien danach für meine Fälle eigentlich überflüssig, zumal ich den positiven Ausfall im Falle Lusts, so bestechend er dort zunächst erscheinen mag, nicht für beweisend halte. Denn die temperaturherabsetzenden Antipyringaben könnten doch auch die Reaktionsfähigkeit des Organismus im Sinne einer Erschwerung oder eines völligen Ausbleibens der Schläfrigkeit beeinflussen. Es würde uns das besonders einleuchten, wenn bei dem postenzephalitischen Kind der durch den unspezifischen Reiz ausgelöste Schlaf doch eine Herdreaktion darstellt. Einen derartig antipyretisch behandelten Organismus möchte ich in Gegensatz stellen zu einem fiebernden, der auf einer ganz anderen, nämlich sehr hohen Reaktionsstufe steht und darum auf relativ geringe Gaben von Proteinstoffen mit lebhaften Reaktionen anspricht. Der durch die Eiweißzufuhr ausgelöste pyrogene Effekt kann durch die entgegengesetzte, der Beruhigung des pathologisch erregten, wärmeinsparenden Zentrums dienende Wirkung des Antipyrins aufgehoben werden. Verhalten sich diese beiden Substanzen gegenüber dem schlafregulierenden Zentrum bei gröberer Betrachtung auch gleich oder ähnlich, so wäre doch wohl möglich, daß der Mechanismus ihrer Wirkung

durchaus verschieden ist und daß bei ihrem gleichzeitigen Vorhandensein im Organismus ein Antagonismus zustandekommt. Auf der anderen Seite — wenn man nicht voreingenommen ist durch die Lustsche Erfahrung oder seinen Fall, als besonders gelagert, ausschaltet — müßte bei Verwendung von Antipyrin neben parenteraler Eiweißzufuhr an eine Summation von Schlafimpulsen gedacht werden. Das würde eigentlich am nächstliegenden erscheinen. Ich erinnere in diesem Zusammenhange daran, daß man bei der Vakzination die leicht narkotische Wirkung des Aspirins oft und mit Erfolg dazu verwendet, um unangenehme Reaktionen zu verhüten.

Gegenüber all diesen Unklarheiten schien es mir nun doch erwünscht, nach dem Vorgang von Lust das Reaktionsverhalten kaseinbehandelter Personen nach Darreichung von Antipyretika zu studieren. Ich verfüge über 25 Einzelbeobachtungen, die die verschiedensten Variationen umschließen. Es wurde entweder Antipyrin oder Aspirin verwandt, von beiden immer 1 g. Ich will mich hier nicht in Einzelheiten verlieren, sondern lediglich als Resultat mitteilen, daß zunächst einmal eine nennenswerte Beeinflussung der Temperaturkurve nicht erfolgte. Sie unterschied sich prinzipiell nicht von der Kurve einer nur kaseingespritzten Patientin. Ebenso wenig wurde eine Beeinträchtigung der Müdigkeitsreaktion wahrgenommen, allerdings auch keine Verstärkung. Wurde erst im Verlauf der Reaktionsphase Aspirin und Antipyrin gegeben, so blieb auch das ohne Einwirkung. Ebenso war der zeitliche Ablauf der verschiedenen Reaktionen der gleiche wie in den Fällen, die nur Kasein bekommen hatten. Auch hier wieder sehr oft zuerst die Müdigkeit, die dann und wann in Schlaf überging (am Tage!), und danach erst eine deutliche Erhebung der Temperaturkurve.

Auf Grund meiner nun doch sehr vielfältigen Erfahrungen muß ich demnach eine kausale Verquickung von Temperatur und Schlaf, wie sie als Reaktionen durch parenterale Eiweißzufuhr ausgelöst werden, in dem Sinne ablehnen, daß der Schlaf durch die Temperatur bedingt würde. Beide Erscheinungen sind als selbständige, einmal neben-, einmal nacheinander-ablaufende Proteinkörperreaktionen zu betrachten.