III. Aus dem thier-physiologischen Laboratorium der landwirthschaftlichen Hochschule zu Berlin.

Ueber conträre Wirkung Fieber erregender und Fieber hemmender Mittel.

Von Dr. Ed. Aronsohn in Berlin.

Im Verfolg meiner noch nicht publicirten Untersuchungen über den Fieberprocess im W. S. 1886—87 machte ich eine Beobachtung, die, an sich schon merkwürdig, in Beziehung gebracht zu einigen neuerdings gemachten ähnlichen Erfahrungen, noch ein besonderes Interesse gewinnt.

Durch subcutane Injection sterilisirter Heujauche ist man nämlich im Stande, Thiere in einen Fieberzustand zu versetzen, ohne dass dieselben durch diesen Eingriff zu Grunde gehen oder überhaupt das Bild einer schweren Erkrankung bieten. Aus der grossen Zahl von subcutanen Injectionen, welche ich mit sterilisirter Heujauche bei Kaninchen ausgeführt habe, ergibt sich, dass der Verlauf der Temperaturen während der Fieberzeit sich in folgender Weise charakterisirt:

Temperatursteigerung nach	1 1/2 Stunden	Minimum	Maximum
"	"	0,05°	1,7°
"	"	0,7°	1,4°
"	"	0,8°	1,7°
"	"	1,15°	2,0°
"	"	1,0°	1,45°
"	"	0,8°	1,25°
"	"	0,5°	1,2°

Also schon 1 1/2 Stunden nach der Injection ist eine Temperatursteigerung um 0,8° im Durchschnitt nachweisbar und sie erreicht schon meist nach 4 Stunden ihr Maximum; aber auf dieser Höhe hält sich die Temperatur nur eine sehr kurze Zeit und nach ca. 12 Stunden ist sie zur Norm zurückgekehrt. Injectirt wurde jedes Mal 2 cem pro kg Thier; indess konnte constatirt werden, dass auch durch eine doppelte Menge dieser Flüssigkeit Höhe und Dauer des Fiebers nicht wesentlich beeinflusst wurden. Was aber an dieser Stelle besonders hervorgehoben werden muss, ist das, dass an jedem Versuchstage mit derselben sterilisirten Heujauche gleichzeitig an 2—5 Kaninchen die Injection gemacht wurde und der Vorrath an Flüssigkeit für mehrere Versuchstage reichte.

So hatte ich bei 14 Kaninchen nach jedesmaliger Einspritzung im Ganzen in 70 Fällen eine Steigerung der Temperatur beobachtet. Bei einem Kaninchen, No. IV, hatte ich im Verlaufe von drei Monaten schon 15 Versuche mit positivem Erfolge angestellt; als aber am 5. März 1887 zum 16. Male die sterilisirte Heujauche subcutan injectirt wurde, da folgte nicht eine Temperatursteigerung, sondern ein Temperaturabfall! Und dieser Abfall vollzog sich in derselben charakteristischen Weise, wie die sonst unter denselben Bedingungen erfolgte Temperatursteigerung. Mit derselben sterilisirten Jauche wurde an demselben Tage noch an zwei anderen Kaninchen, No. VIII und IX, experimentirt, und bei diesen beiden Kaninchen stieg die Temperatur. Es boten ferner Temperatursteigerung dar sämtliche Kaninchen No. IV, VIII, IX, X, XIV und XI, welchen diese sterilisirte Jauche an zwei Versuchstagen vor dem 5. März, nämlich am 18. Februar und am 26. Februar injectirt wurde.

Diese Thatfachen veranschaulichen am besten folgende Tabellen:

Tabelle I. 5. März 1887.

Conträre Wirkung.		Normale Wirkung.	
No. IV.		No. VIII.	
Vor der Injection		Vor der Injection	
Zeit	Grade	Zeit	Grade
11,12	39,65	11,25	39,95
11,15 Inject., 2 1/2 Spritz.		11,30 Inject., 3 Spritzen	
12,45	39,0	1	40,05
1,15	38,75	1,30	40,85
2,15	37,5	2,30	40,5
6,15	38,3	4,30	40,5
6,55	38,3	6	40,6
		7	40,6

¹⁾ a. a. O.

Tabelle II. 18. Februar 1887. Normale Wirkung.

No. IV.		No. VIII.		No. IX.	
Vor der Injection		Vor der Injection		Vor der Injection	
Zeit	Grade	Zeit	Grade	Zeit	Grade
11,46	39,8	11,25	39,55	11,23	39,35
11,42 Inject., 2 1/2 Spritz.		11,37 Inject., 3 Spritzen.		11,35 Inject., 3 Spritzen.	
1,12	40,55	1	40,35	1,5	41,3
1,42	40,1	1,30	40,45	1,35	41,05
2,42	39,7	2,30	40,45	2,35	40,55
4,42	39,5	3	40,4	7,10	40,6
6,40	39,4	5,30	39,9	8,15	40,2
		7,15	39,6		

No. X.

Vor der Injection		No. XIV.	
Vor der Injection		Vor der Injection	
Zeit	Grade	Zeit	Grade
10,20	39,2	11,54	39,75
11,48	39,2	11,57 Injection, 1 Spritze.	
11,56 Inject., 3 3/10 Spritz.		2,55	40,7
1,20	41,15	7,5	40,6
1,50	41,25	8,10	39,7
2,50	41,4		
5,20	40,4		
7,20	40,1		

Tabelle III. 26. Februar 1887. Normale Wirkung.

No. XI.	
Vor der Injection.	
Zeit	Grade
12,37	39,75
12,40 Injection 3 Spritzen	
1,40	41,6
2,40	40,9
4,15	41,0
5,30	40,5
6,45	40,3

Schon aus diesen Versuchen geht es hinlänglich hervor, dass die paradoxe Wirkung in dem einen Falle nicht in einer Veränderung des einwirkenden Agens, sondern in einem veränderten Verhalten des thierischen Organismus zu suchen ist. Es drängt sich aber sofort die Frage auf, wie diese sterilisirte Jauche nach dem 5. März gewirkt, und wie Kaninchen No. IV sich bei erneuten Versuchen verhalten hat. Es stand mir auch in der That noch soviel von derselben sterilisirten Jauche zur Verfügung, um am 9. März an 3 Kaninchen No. XII, VIII und IV zu experimentiren. Ich stelle voran die Temperaturcurve von Kaninchen No. XII, welches erst zu zwei Versuchen gedient hatte und nach der Injection die typische Temperatursteigerung erkennen liess.

Tabelle IVa. 9. März 1887. Normale Wirkung.

No. XII.	
Vor der Injection.	
Zeit	Grade
11,8	39,6
12,10 Injection, 3 Spritzen	
1,10	40,4
2,10	40,3
4,20	40,9
6,20	40,3

War hierdurch auf's Neue bewiesen, dass die sterilisirte Jauche ihre pyrogene Eigenschaft nicht eingebüsst hatte, so war nun so überraschender der eigenthümliche Verlauf, den die Temperaturcurve von Kaninchen No. VIII nahm:

Tabelle IVb. 9. März 1887. Conträre Wirkung.

No. VIII.	
Vor der Injection.	
Zeit	Grade
12,30	39,6
12,35 Injection 2 1/2 Spritzen	
2,5	39,15
2,35	39,4
4,15	40,0
6,15	39,8

Also auch hier war die Temperatur im Gegensatz zu den früheren Versuchstagen gleich nach der Injection abgefallen und stand noch 2 Stunden nach der Injection um 0,2° unter der Norm, so dass wir auch hier von einer conträren Wirkung der sterilisirten Heujauche sprechen können, wenn auch die Wirkung nicht so ausgesprochen erscheint, wie in No. IV. Was nun Kaninchen No. IV betrifft, so war die erste Conträrwirkung, wie bereits oben angeführt ist, am Sonnabend den 5. März beobachtet worden. Am Montag den 7. März 1 Uhr wurde 39,05° gemessen, und als am Mittwoch den 9. März der neue Versuch zugleich mit No. XII und No. VIII, (Tab. IVa u. b) angestellt wurde, fiel die Temperatur wiederum.

Tabelle IVc. 9. März 1887. Conträre Wirkung.

No. IV.	
Vor der Injection.	
Zeit	Grade
12,3	38,25
12,5 Injection, 2 1/2 Spritzen	
1,5	37,5
2,5	37,8
2,55	37,8
3,54	37,5
6,10	37,2

Donnerstag, den 10. März 12,30 unter 34,9°, Tod Donnerstag Abend.

Von Kaninchen No. VIII finden sich nach dem Versuchstage am 9. März im Protokolle nur noch folgende Notizen:

Donnerstag den 10. März 12,10 40,05°
 Sonnabend den 12. März 1,10 39,6°, Gewicht 1320
 Freitag den 18. März „ 1330

Hiermit schliessen meine Aufzeichnungen über dieses Thier wie überhaupt meine Arbeiten im Laboratorium, und ich vermag über die weiteren Lebensschicksale des Kaninchens nichts zu berichten. Aber aus der früheren Beobachtungszeit von Kaninchen No. VIII wie von No. IV sind noch einige Momente hervorzuheben, welche für unsere Betrachtung von Werth erscheinen. Kaninchen No. IV erhielt die ganze Zeit hindurch gewöhnliches Futter: Hafer, Kartoffeln, Wasser, und doch nahm das Gewicht des Thieres stetig ab, von 2000 g am 14. December 1886 sank es auf 1090 g, am 9. März 1887, also Gewichtsabnahme um 46⁰/₁₀₀; in den letzten Tagen vor seinem Tode nahm das Thier überhaupt kein Futter zu sich und litt an einem Darmkatarrh. Kaninchen No. VIII erhielt vom 7. Januar 1887 bis zum 14. Januar 1887 gewöhnliches Futter, und das Gewicht erhielt sich constant auf 2030 g. Vom 14. Januar bis zum 19. Februar wird das Kaninchen nur mit Stärke und Fett gefüttert, und das Gewicht fällt stetig bis auf 1420 g, also Gewichtsabnahme 30⁰/₁₀₀. Der Zustand des Kaninchens wird dementprechend ein immer elenderer; am 14. Februar wurde notirt: Kaninchen zeigt sich unbeholfen, ist matt, mager, gleitet leicht aus. Es wird daher dem Kaninchen vom 19. Februar bis zum letzten Tage der Beobachtung, 18. März, gutes Futter: Kohl, Weizen, Hafer gereicht. Trotz der besseren Ernährung nimmt das Gewicht nur anfangs wieder zu: am 26. Februar 1530 g, aber dann fällt es immer: am 4. März 1490, 5. März 1460, 9. März 1370, 12. März 1320, 18. März 1330, also Gewichtsabnahme um 34⁰/₁₀₀.

Wie aus den mitgetheilten Temperaturtabellen geschlossen werden musste, dass die Ursache der paradoxen Erscheinung nicht die injicirte Substanz, sondern nur ein anormales Verhalten des Versuchsthieres sein kann, so ist aus diesen Angaben ersichtlich, dass die beiden Kaninchen IV und VIII zu einer Zeit gegen die sterilisirte Heujauche conträr zu reagiren begannen, als sie durch unzureichende und ungeeignete Ernährung in einen schlechten Gesundheitszustand gerathen waren.

Dies sind die unmittelbaren Ergebnisse meiner Beobachtung, und wenn auch mit pyrogenen Substanzen recht viele Versuche angestellt sind — so von Schmidt in Dorpat und seinen Schülern, v. Bergmann, Naunyn und Quincke, so ist doch über eine conträre Wirkung eines sonst regelmässig Fieber erzeugenden Mittels bisher in der Literatur kaum etwas bekannt. Nur Bergmann¹⁾ hat eine ähnliche Beobachtung gemacht, aber sie unterscheidet sich dadurch von der meinigen, dass in Bergmann's Versuchen gleich nach der ersten Injection verhältnissmässig grosser Mengen faulenden Blutes in die Vena jugularis die Temperatur unter den schwersten Krankheitssymptomen sank und zwar stetig von Stunde zu Stunde bis zu dem nach wenigen Stunden erfolgten Tode. Ueber die paradoxe Wirkung von Fieber hemmenden Mitteln liegen hingegen bereits mehrere Mittheilungen vor, zu deren Klärung und Würdigung meine Beobachtungen nicht ohne Bedeutung sind.

Man hat nämlich mehrfach bei Darreichung von Chinin, Salicyl und Antipyrin nicht einen Temperaturabfall, sondern eine Temperatursteigerung gesehen, verbunden mit mannigfachen Complicationen: Exanthenen, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, Oedemen an Arm und Fuss, Albuminurie, Hämaturie und Icterus. Die durch diese Mittel erzeugten Fieberanfälle nahmen meist denselben charakteristischen Verlauf wie das durch den Wärmestich²⁾ oder durch subcutane Injection sterilisirter Heujauche hervorgerufene Fieber. Der Anstieg der Temperatur nach der Injection der sterilisirten Jauche sowie nach elektrischer und mechanischer Reizung der thermogenetischen Hirnelemente tritt sofort ein, und das Maximum wird meist schon nach einigen Stunden erreicht; die Temperatursteigerung dauert im ersten und zweiten Falle ca. 12 Stunden, beim Wärmestich 2—3—4 Tage lang. Als Beispiele für den Verlauf des Chinin-, Salicyl- und Antipyrin-Fiebers geben wir aus den vorliegenden Krankengeschichten von Tomaselli (1874 und 1877), Ughetti (1877), Antoniadès (1879), Herrlich (1883), Leichtenstern (1884), Merkel (1885), — Lürmann (1876), Baruch (1876), Erb (1884), — Laache (1886), A. Fraenkel (1886) und Bernouilli (1887) folgende Auszüge.

(Schluss folgt.)

¹⁾ E. Bergmann, Petersburger medicinische Zeitschrift 1869 XV, p. 26 u. 27.

²⁾ Ed. Aronsohn und J. Sachs, Deutsche medic. Wochenschrift 1884 No. 51 und Pflüger's Archiv 1885, Bd. XXXVII. — Ott, Journal of nervous and mental diseases 1884 und Therapeutic Gazette 1887. — Richet, Compt. rend. 1884 und 1885. — Girard, Archives de Physiologie 1886.