Aus dem Städtischen Kinderasyl in Berlin. (Oberarzt:
Prof. Dr. Finkelstein.)

Experimentelle Untersuchungen zum alimentären Fieber.¹⁾

Von Ludwig F. Meyer.

M. H.! Daß ein Salz, das in kleinen Dosen ein notwendiges Genuß- und Nahrungsmittel ist, in maximalen Dosen genossen, toxisch, ja letal wirken kann, darüber sind wir seit langem orientiert.

Schon vor 100 Jahren beschrieb Gohier²⁾ schwere Vergiftung und Tod bei Pferden, die 1—1½ kg Kochsalz, das indifferenteste Salz, das wir kennen, bekommen hatten; ebensolche schwere Intoxikation sah Héliès³⁾ nach der Aufnahme von 550 g Kochsalz bei Rindern eintreten.

In exakter Weise hat dann Goubaux⁴⁾ im Jahre 1856 die Wirkung hoher Salzdosen experimentell studiert. Es galt, die Vergiftung der Tiere mit der sogenannten „Salzlake“, der Lake des Pökelfleisches, aufzuklären. 15 Tieren (Hunden und Pferden) gab er per os 17—18%ige Salzlösungen (in Dosen von Salz zu Körper wie 1:112—250), und nach 1 Stunde 15 Minuten bis 24 Stunden trat unter Uebelkeit, Durchfällen und Coma, Symptome, die vollkommen denen der Salzlakevergiftung glichen, der Tod dieser Tiere ein. Seitdem sind, ohne daß wesentlich Neues hinzugefügt wurde, diese Resultate vielfach bestätigt worden. Erst jüngst hat sich Schmoller⁵⁾ von der tödlich wirkenden Giftigkeit von nur 60 g einer 8%igen Kochsalzlösung, d. s. 4,8 g Kochsalz, für Kaninchen überzeugen können.

Auch für den menschlichen Organismus besteht dieselbe tödliche Giftigkeit des in solchen Dosen rein physikalisch schädigenden Kochsalzes.

So berichtet Lesch⁶⁾ von einer Dame, die nach dem Genuß von ½ Pfund Kochsalz in Substanz unter den Erscheinungen allgemeiner Lähmung starb. Als Symptome dieser Salzvergiftung sind starker Durst, Appetitlosigkeit, Würgen, Erbrechen, Koliken, Durchfall, Amaurose, Herzschwäche und Dyspnoe in der Literatur verzeichnet.

Nirgends aber, wo immer über die toxische Wirkung des Kochsalzes geschrieben wurde, lesen wir von dem Symptom der Vergiftung, das ich in den Vordergrund der heutigen Betrachtung zu stellen beabsichtige: dem Fieber.

Wie Sie, meine Herren, bereits von Herrn Prof. Finkelstein gehört haben,⁷⁾ war es aber gerade die pyretogene Wirkung einer hohen Salzzufuhr, die in unserer Klinik zuerst zur Beobachtung kam. Nachdem einmal die fiebererzeugende Eigenschaft des konzentrierten Mineralwassers beim Säugling erkannt war, war weiter zu ermitteln: 1. in welchen Konzentrationen wirken Salze pyretogen? 2. wie ver-

1) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin in Berlin am 13. Dezember 1908. — 2) und 3) zitiert bei Goubaux. — 4) Arch. générale de médecine 1856, Bd. 2. — 5) Nicht publizierte, im Städtischen Kinderasyl angestellte Versuche. — 6) zitiert bei Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1906, S. 169.

7) Siehe den voraufgehenden Vortrag in dieser Nummer.

halten sich gesunde und ernährungsgestörte Säuglinge gleichen Salzkonzentrationen und Dosen gegenüber? Und endlich 3. wird Fieber von allen Salzen ausgelöst, insofern sie nur in hypertonischen Lösungen eingeführt werden, oder ist die pyretogene Wirkung nur wenigen Salzen vorbehalten?

Ich will hier vorausschicken, daß alle Versuche am jungen Säugling, meist unter $\frac{1}{4}$ Jahr, ausgeführt wurden und daß stets dieselbe Versuchsanordnung innegehalten wurde: 100 g der entsprechend dosierten Lösung gab ich stets um dieselbe Tageszeit in zwei Zeiten, die durch einen Zwischenraum von zwei Stunden getrennt waren. Niemals sahen wir — das will ich besonders betonen — irgendwelche sonstige Störung im allgemeinen Befinden, nur die Stuhllentleerung trat an dem Versuchstage bisweilen häufiger als sonst ein.

Zunächst überzeugte ich mich davon, daß die Fieberreaktion auf die Zufuhr von hoch konzentrierter Kochsalzlösung (von 3 g auf 100, $\Delta = -1,85$) eine gesetzmäßige, beim ernährungs- und ernährungsgesunden Säugling eintretende Folgeerscheinung ist. Elf Säuglinge bis zu drei Monaten, von denen sieben vollkommen gesund waren und vier in der Rekonvaleszenz von Ernährungsstörungen sich bereits wieder im guten Gedeihen befanden, reagierten sämtlich mit Fiebertemperaturen, die, individuell verschieden, zum geringen Teil subfebrile Werte,¹⁾ zum größten Teil Temperaturen zwischen 38° , 39° und darüber aufwiesen. War die Salzlösung um $5\frac{1}{2}$ und $7\frac{1}{2}$ Uhr gegeben, so trat — wie Sie, meine Herren, auf der beigefügten Kurve sehen — bereits um 10 Uhr die Aufwärtsbewegung der Temperatur zutage (38,7), um 12 Uhr war die Temperatur $39,2$, um 2 Uhr $39,4$, und von da erfolgt ein langsames Absteigen der Temperatur, die nach 14 Stunden wieder die Norm erreicht.

Hier zwei Beispiele: Kind V. K., 3 Wochen alt, 3240 g Gewicht, Allgemeinzustand ohne Besonderheit, Ernährung 500 g Buttermilch (starke Fieberreaktion). (Kurve 1.)

Kind H., 4 Wochen alt, 3410 g Gewicht, gutes Allgemeinbefinden, guter Stuhl, Ernährung: Frauenmilch und Buttermilch (schwache Fieberreaktion). (Kurve 2.)

Kurve 1.

*) 50 g 3% iger Kochsalzlösung.

Kurve 2.

Dieser Typus, Anstieg 2—4 Stunden nach der letzten Dosis, Höhepunkt des Fiebers nach 4—6 Stunden, Abklingen nach 12—24 Stunden, mitunter gefolgt von einer leichten Temperaturnachschwankung am nächsten Tage, zieht sich in frappanter Übereinstimmung durch alle unsere Versuche.

Welcher Art ist nun, meine Herren, das hier zur Beobachtung gelangende Fieber? Wenn schon Kraus²⁾ in seinem Referat über das Fieber der Meinung Ausdruck verliehen hat, daß außerhalb der Gruppe der Bakteriengifte auch Stoffe nicht bakteriellen Ursprungs, welche im Körper entstehen oder von außen eingeführt werden, gleichfalls Hyperthermie, ja selbst Fieber hervorrufen können, so hat diese Auffassung durch die Darlegungen Prof. Finkelsteins³⁾ die stärkste Stütze erfahren. Ich kann mich deshalb kurz fassen; drei Möglichkeiten kommen für die Fiebererklärung in Betracht.

1. Die bakterielle Natur des Fiebers, erzeugt durch das Eindringen von Darmbakterien an einer durch die Salzlösung lädierten Stelle der Darmwand. Dagegen spricht der gesetzmäßige Ablauf der Fieberreaktion. Ein durch das Kreisen von Bakterien im Blut hervorgerufenen Fieber würde

¹⁾ Temperaturen von $37,5^{\circ}$ ab sind für den Säugling als fieberhaft zu bezeichnen.

²⁾ Lubarsch-Ostertag, II. 660. — ³⁾ I. c.

niemals ein derartiges nach Stunden zu berechnendes Abklingen der Pyrexie zur Folge haben.

2. Man könnte annehmen, daß eine durch die hypertontische Salzlösung gesetzte Entzündung der Darmschleimhaut die Ursache des Fiebers ist. Aber abgesehen davon, daß wir eine solche Entzündung nicht nachweisen können, widerlegt auch diese Annahme die erwähnte Gesetzmäßigkeit der Reaktion.

So kommen wir per exclusionem zu der dritten Auslegung, die uns die richtige scheint, nämlich, daß es sich um eine spezifische Wirkung des eingeführten Salzes, sei es direkt oder indirekt, auf den allgemeinen Stoffwechsel handelt.

Es war nun festzustellen, inwieweit diese Wirkung an eine bestimmte Konzentration der Salzlösung gebunden ist. Wenn wir uns ins Gedächtnis zurückrufen, daß ernährungs- kranke Säuglinge infolge einer Verminderung ihrer Toleranzbreite auf die Zufuhr derselben Quantität von Zucker mit erhöhter Temperatur reagieren, die der normale Organismus glatt verträgt, dann war gewiß die Frage berechtigt, ob wir eben solche Unterschiede auch bezüglich der Salze nachweisen können.

Ich verminderte darum die Konzentration der Kochsalzlösung bis zum physiologischen Maß ($0,75\%$, $\Delta = -0,54$) und gab wieder die gleiche Dosis wie bei der konzentrierten Lösung: 100 g per os. In zwölf Einzelversuchen, von denen sechs akute Ernährungsstörungen betrafen, war eine Temperaturerhöhung nicht zu konstatieren.

Erst als wir die Quantität der physiologischen Kochsalzlösung beträchtlich vermehrten (300 g in 24 Stunden), zeigte sich auch hier eine pyretogene Wirkung (bis $38,7^{\circ}$ Temperatur). Aber eine derartige Reaktion erhielten wir im Gegensatz zu der Wirkung der 3% igen Lösung hier nur beim akut magendarmkranken Kind und nicht beim gesunden. Dieser Unterschied zwischen dem gesunden und kranken Individuum erschien mir wichtig genug, um in einer größeren Versuchsreihe unter einer etwas andersartigen Versuchsanordnung geprüft zu werden.

Ich verwendete in allen ferneren Versuchen 100 g einer leicht hypertontischen — 1% igen Kochsalzlösung ($\Delta = -0,63$). Und in der Tat stellten sich auffallende Reaktionsunterschiede ein. 38 Versuche wurden ausgeführt, und von diesen kam es in 20 Fällen zu Fieber (53%), das bei einigen Kindern nur gering blieb — $37,6$ — $38,0$ — bei anderen aber bis über 40° hinausging.

Beispiele: H., gesund, 13 Tage alt, Gewicht 2820 (Kurve 3.) — B., Dyspepsie, zwei Monate alt, Gewicht 2840, vier bis fünf dünne, schleimhaltige Stuhllentleerungen pro die. (Kurve 4.)

Kurve 3.

*) 50 g 1% iger Kochsalzlösung.

Kurve 4.

Die Analyse der klinischen Krankengeschichten gibt zu diesen Differenzen eine interessante Illustration. Von den nicht reagierenden Kindern waren $14 = 77,7\%$ ernährungsgesund oder aber in der Rekonvaleszenz bei guter Zunahme und normalen Stuhllentleerungen. Nur $4 = 22,3\%$ zeigten akute Dyspepsien, die sich in pathologischen Stuhllentleerungen dokumentierten (davon eine exsudative Diathese, eine Rekonvaleszenz nach einer Intoxikation, zwei leichte Dyspepsien).

Ganz anders die zweite, die positive Gruppe. Darunter ist nur dreimal $= 15\%$ normale Stuhllentleerung

vermerkt, und auch diese Fälle betreffen zwei Kinder mit schwerer chronischer Ernährungsstörung (Atrophie) und einmal ein sehr junges Kind von elf Tagen. Alle übrigen sieben Fälle = 85 % betreffen Säuglinge in der Phase akuter Ernährungsstörung mit vermehrten und pathologisch veränderten Stuhleentleerungen.

Aus dieser Statistik, meine Herrn, darf man wohl mit Fug und Recht schließen, daß Fieber nach 1 % iger Kochsalzlösung fast ausschließlich solche Kinder betrifft, bei denen es zu einer mehr oder weniger starken Altera-

erniedrigung von $\Delta = -0,7$ (cf. Kurve 5), blieb ohne jede Einwirkung auf den Verlauf der Temperaturkurve.

Es mußte sich also um spezifische Wirkungen handeln. Eine systematische Analyse der pyretogenen Salzionen war darum erforderlich. War es das Anion Cl des NaCl-Moleküls, das als Träger der pyretogenen Eigenschaft des Kochsalzes angesprochen werden mußte, so würden andere Cl-Verbindungen gleichen osmotischen Druckes denselben Einfluß auf die Wärmeregulation ausüben müssen.

Kurve 5.

Kurve 6.

tion der Darmwände und der Darmepithelien gekommen ist. Die Fähigkeit der normal funktionierenden Darmwand, die durch die 1 % ige Kochsalzlösung eingeführte Noxe unschädlich zu machen, sodaß es nicht zu manifesten Störungen kommt, muß der erkrankten Darmwand verloren gehen — es kommt zum Fieber.

Auffallend ist es freilich, daß Versuche, die bisher mit der gleichen Menge physiologischer (0.75 %) Kochsalzlösung angestellt wurden, keine Störung der Wärmeregulation hervorriefen, während die Lösung von 1 auf 100 bereits so häufig und so intensive Erhebungen der Temperatur veranlaßte. Ein solch geringer Unterschied zwischen beiden Dosen — 25 cg — ist aber, in physikalische Begriffe umgewertet, nicht zu unterschätzen, denn nach einer Berechnung Walter Loeb's kommt diese feine Differenz einem Unterschied von 1,6 Atmosphären im osmotischen Druck gleich.

Es erhebt sich nun die Frage, ob diese pyretogene Wirkung eine allgemeine Eigenschaft aller Salze, bedingt durch Vorgänge physikalischer Natur, ist, oder ob sie einer bestimmten Reihe von Salzen vorbehalten bleibt, eine Frage, die nur durch Verabreichung anderweitiger Salzlösungen von gleichem osmotischen Druck wie die 1 % ige Kochsalzlösung zu entscheiden war.

Alle fernerhin angewendeten Salzlösungen wurden daher mit Hilfe des Beckmannschen Apparates in ihrer Konzentration derart eingestellt, daß sie denselben oder annähernd denselben osmotischen Druck besaßen wie die 1 % ige Kochsalzlösung (nach mehrfacher Bestimmung $\Delta = -0,63$).

Es zeigte sich bald, m. H., daß wir hier nicht von einer allgemeinen Reaktion der Salze infolge der Einführung hyperotonischer Lösungen sprechen dürfen. Denn bereits das erste Salz, mit dem ich experimentierte, das Jodkalium, verabreicht in 3 % iger Lösung, mit einer Gefrierpunkts-

Die isosmotische Lösung des KCl (1.5 % $\Delta = -0,655$) blieb aber in fünf Versuchen ohne die geringste Einwirkung auf den Temperaturverlauf. (cf. Kurve 6.) Damit war bewiesen, daß es sich nicht um eine spezifische Wirkung des Anions handeln konnte.

Ich prüfte nun verschiedene Kationen, die in Betracht kommen konnten. Als Glieder des in der Natur weitverbreiteten „Dreigespanns“ Na — K — Ca waren Kalium- und Calciumverbindungen von besonderem Interesse. Ich nannte bereits das Kaliumchlorid und Kaliumjodid, und diesem fügen sich an

5 % KBrm	$\Delta = -0,745$
3 % KHPO_4	$\Delta = -0,845$
2,5 % C_2Cl_2	$\Delta = -0,86$

Jedes einzelne Salz wurde mehrfach an verschiedenen Kindern geprüft (in vier bis sechs Versuchen).

Keines der genannten Salze führte zu einer Erhebung der Temperatur, obwohl die Reaktionsfähigkeit der untersuchten Kinder einige Tage später durch Zufuhr 1 % iger Kochsalzlösungen sichergestellt werden konnte.

Damit war klargestellt, daß die pyretogene Wirkung eng an das Kation Na geknüpft ist.

Möge auch die spezifische Wirksamkeit der Kationen, d. h. die Dose, die intravenös injiziert, ein Tier tötet, nach Joseph und Melzer¹⁾ in der Reihe Magnesia — Kalk — Kali — Natron abnehmen, so zwar, daß das Natriumchlorid das bei weitem ungiftigste Salz (etwa zehnmal geringer als K und Ca) darstellt, so besitzt dessenungachtet nach meinen Versuchen das Natrium allein pyretogene Wirkung.

Nun mußte man sich aber weiter fragen, ob allen Natriumverbindungen die Fähigkeit der Fieberauslösung zukommt. Meine Versuche zeigen, daß auch bezüglich der Na-

1) Zentralblatt für Physiologie 12, 244.

Kurve 7.

triumverbindungen eine pyretogene und eine apyretogene Gruppe zu unterscheiden ist (Kurve 7).

A.	B.
Apyretogene Gruppe.	Pyretogene Gruppe.
1. 2,5% Natr. bicarb. $\Delta = -1,0$	2% Natr. brom. $\Delta = -0,65$
2. 5% Natr. sulf. $\Delta = -0,71$	3% Natr. jod. $\Delta = -0,745$
3. 5% Natr. salicyl. $\Delta = -0,68$	
4. 2,5% Natr. acet. $\Delta = -0,705$	
5. 3,5% Natr. lactic. $\Delta = -0,84$	

5 %igen Natr. citric.-Lösungen ($\Delta = -0,765$) scheint ein geringer Einfluß auf den Temperaturverlauf zuzukommen, ich sah bisweilen Erhebungen bis 37,8, allerdings kam es nicht zu typischen Reaktionen.

Während die Glieder der Gruppe A wiederum ohne jede Einwirkung auf den Gang der Temperatur blieben, riefen Bromnatrium und Jodnatrium — das letztere anscheinend etwas geringer —, wie Sie, meine Herren, auf diesen Kurven sehen, ganz dieselben Ausschläge der Temperatur hervor wie die 1 %ige Kochsalzlösung. Auch der Typus der Reaktion ist dieser völlig gleich. Nach vier Stunden beginnend, liegt ihre Akme sechs Stunden nach der letzten Gabe und verläuft nach etwa zwölf Stunden zur Norm. Eine Wiederholung des Versuchs kurze Zeit darauf hat dieselbe Intensität des Fiebers zur Folge.

Finden wir in der Literatur Tatsachen, die zum Verständnis dieser Phänomene beitragen? Sie wissen, meine Herren, daß durch die geistvollen Forschungen Jaques Loebs die Giftigkeit selbst physiologischer Lösungen des Kochsalzes für niedere Seetiere einwandfrei erwiesen ist. Binnen kurzer Zeit gehen diese Tiere in jener Lösung zugrunde, während es durch Zufügung anderer Ionen (Ca und K) in bestimmten Mengenverhältnissen gelingt, sie lange Zeit am Leben zu halten. Es ergibt sich daraus ein Antagonismus der einzelnen Kationen, so zwar, daß K und Ca direkt die Giftigkeit der Na-Ionen aufhebt.

Ferner wissen wir schon seit langer Zeit, daß intravenös injizierte Kochsalzlösungen bei Kaninchen eine Glykosurie hervorrufen [Bock und Hoffmann¹⁾], und ebenso wie die NaCl-Lösung bewirken, wie neuerdings durch M. Fischer²⁾, einen Schüler Loebs, festgestellt wurde, auch NaBr und NaI-Lösungen eine Ausscheidung von Zucker. Auch hier wirkt das CaCl_2 antagonistisch und ist imstande, die Glykosurie teilweise zu beseitigen.

Daß die Halogenverbindungen des Natriums in den letztgenannten wie in unseren Versuchen unter sich gleichen Effekt hatten, braucht uns bei der chemischen Verwandtschaft dieser Verbindungen nicht wunderzunehmen, wissen wir doch, daß im Organismus selbst ein Ersatz der Cl- durch I- und Brm.-Ionen in weitgehendem Maße möglich ist. Ich erinnere nur an die in der Therapie der Epilepsie therapeutisch verwandte Entziehung des Chlors und dessen Ersatz durch Brom. Es ist danach wohl verständlich, daß den Brom-, Jod- und Chlorverbindungen des Natriums gleiche biologische Wirksamkeit zukommt.

Ungleich schwieriger ist die Frage zu entscheiden, warum gerade die Halogenverbindungen des Natriums Fieber erzeugen, während die übrigen Verbindungen reaktionslos vertragen werden. Vielleicht — und das erscheint mir bis jetzt die plausibelste Erklärung — ist diese Wirkung durch den verschiedenen Grad der Resorptionsschnelligkeit zu erklären. Nach Hoeber³⁾ stellt der Resorptionsvorgang eine Kombination von drei Partialfaktoren dar, von Filtration, Diffusion und Osmose. Physikalische und physiologische — an das Leben der Darmwand geknüpfte Geschehnisse — spielen also ineinander über und lassen gesetzmäßige Vorgänge nur schwer ableiten. Trotzdem hat Hoeber für die anorganischen Salze einen gewissen, wenn auch nicht durchgängigen Zusammenhang zwischen Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeit feststellen können. Es stieg die Resorptionsgeschwindigkeit und damit der Grad der Permeabilität der Darmwand in folgender Reihenordnung: HPO_4 — SO_4 — NO_3 — I. — Brm. — Cl.

Somit waren also die Halogenverbindungen am schnellsten resorbierbar. Möglicherweise ist die rasche Passage der Halogenverbindungen durch die Darmschleimhaut ins Blut und die dadurch bedingte Ueberschwemmung der Blutbahn mit der hypertonen Salzlösung die Ursache der Störung der Körperwärme gerade dieser Verbindungen des Natriums.

Ohne mich aber schon heute auf eine hypothetische Erklärung des Fiebers festzulegen, müssen wir vorläufig daran festhalten, daß das Salzfeuer, wie es in meinen Versuchen zur Beobachtung kam, der Ausdruck der spezifischen Wirkungsfähigkeit der Halogennatriumverbindungen ist.

Es wird zu unserem Arbeitsproblem gehören, in Analogie mit den Versuchen Loebs nach Stoffen zu suchen, die in Antagonismus zu diesen Natriumverbindungen eine Steigerung der Temperatur hintanhaltend. Leider sind die bis jetzt in dieser Richtung ausgeführten Versuche erfolglos geblieben.⁴⁾

M. H.! Wenn wir unsere Resultate überblicken, so rufen sie uns Worte in Erinnerung, die Hoeber aussprach:

„Man soll davor warnen, daß wir unsere Anschauung von den Salzen, deren Beurteilung von viel größerer Bedeutung zu sein scheint als man je bisher gedacht hat, nach irgend einer Seite hin heute schon festlegen, wo das Experiment doch eben erst das Urteil über die Salze von den persönlichen Ideen über sie zu befreien beginnt.“

1) du Bois-Reymonds Archiv 1871, 550. — 2) Pflügers Archiv 106, 80.

3) Korányi und Richter, Physikalische Chemie und Medizin, S. 305. — Hoeber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1906, S. 300.