XI.

Calorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins.

Von

Dr. R. Gottlieb,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Heidelberg.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntniss der Regulationsvorgänge kann die Herabsetzung der Körpertemperatur durch chemische Agentien auf zweierlei Weise erklärt werden: entweder diese Mittel bewirken so intensive Veränderungen im Wärmehaushalt, dass ihnen gegenüber die Regulationsvorgänge insufficient bleiben; oder man muss annehmen, dass auch die nervösen Regulationsapparate selbst durch das Antipyreticum eine Veränderung erleiden, dass „die Regulation auf eine andere Körpertemperatur eingestellt wird“.¹⁾ Schon die Beantwortung dieser Frage macht eine quantitative Untersuchung der Veränderungen nothwendig, welche die Factoren des Wärmehaushalts, Wärmebildung und Wärmeabgabe durch Antipyretica erleiden.

In Versuchen, die ich auf Anregung meines verehrten Lehrers, Herrn Prof. Schmiedeberg, über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel an Kaninchen unternommen, war ich zu dem Schlusse gekommen ²⁾, dass die Herabsetzung der gesteigerten Körperwärme durch Antipyrin Folge von Nervenwirkungen sei, „welche eine Veränderung der Wärmeabgabe oder eine Verminderung der Wärmebildung oder beides zugleich herbeiführen“. Hingegen konnte eine Beeinflussung der auf Nervenwirkung beruhenden Regulation durch Chinin nicht nachgewiesen werden und erschien somit auch von diesem Gesichtspunkte aus wahrscheinlich, dass dasselbe „durch eine directe, den Stoffwechsel einschränkende Wirkung auf die Gewebs-elemente und eine hiervon abhängige Verminderung der Wärmeproduction“ die Temperatur herabsetzt.

1) Filehne in Cloëtta's Lehrbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. S. 89.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 419.

Wenn demnach Chinin und Antipyrin von verschiedenen Angriffspunkten aus wirkten, so lag die Frage nahe, ob sie nicht auch in ihrer endlichen Wirkung auf die Wärmeökonomie deren einzelne Factoren in verschiedener Weise beeinflussen. In letzter Linie muss ja der Mechanismus ihrer temperaturherabsetzenden Wirkung jedenfalls in einer Veränderung entweder der Wärmebildung oder der Wärmeabgabe bestehen; denn die Resultirende aus diesen beiden Variablen ist eben die jeweilige Körpertemperatur. Die Unterschiede der Chininwirkung von der der modernen Antipyretica in Bezug auf die Schnelligkeit ihres Eintritts, auf Dauer und Verlauf sprechen für einen ungleichartigen Mechanismus und gestatten es, die Gruppe des Chinins von den weit rascher und unter den Zeichen gesteigerten Wärmeverlustes die Temperatur herabsetzenden Mitteln der Antipyringruppe zu trennen.

Man hat die Frage nach dem Verhalten der Wärmeproduction unter dem Einfluss antipyretischer Mittel vielfach durch Stoffwechseluntersuchungen zu beantworten gesucht, indem man durch die Stickstoffausscheidung den Eiweissumsatz, aus der Grösse des O-Verbrauchs die Intensität der Verbrennungsvorgänge bestimmte und daraus auf die chemischen Vorgänge der Wärmebildung überhaupt einen Schluss zog. Aber nur für das Chinin haben diese Untersuchungen übereinstimmende Resultate ergeben. Die Verminderung des Eiweissumsatzes unter seinem Einfluss, Abnahme der Harnstoff- und Harnsäureausscheidung wurde von vielen Autoren (Ranké¹), Kerner²), Prior³) u. A.) festgestellt; Arntz⁴) wies die Abnahme des O-Verbrauchs nach Chinin an septisch fiebernden Thieren nach.

Die Ergebnisse über den Stoffwechsel nach Darreichung von Körpern aus der Antipyringruppe sind nicht so eindeutig. Nach Henrijean⁵) ist der O-Verbrauch an septisch fiebernden Thieren nach Antipyrin herabgesetzt, an normalen unverändert. Kumagawa⁶) unterzog in jüngster Zeit auf Anregung und unter Leitung von E. Salkowski die Frage über die Wirkung antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz einer sehr ausführlichen und gründlichen Untersuchung an gesunden Thieren; er bestätigte zwar die Einschränkung des Eiweissumsatzes durch Chinin, nach Antipyrin aber konnte er weder eine Vermehrung, noch eine Verminderung der Stickstoffausscheidung, hingegen eine sehr erhebliche Vermehrung der Harnsäure nachweisen. Vor ihm hatte allerdings Umbach⁷) an

1) Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure. München 1858.

2) Archiv f. d. ges. Physiologie. III. Bd. 1870.

3) Ebenda. XXXIV. Bd. S. 237—275.

4) Ebenda. XXXI. Bd.

5) Travaux du laboratoire de Léon Frédéricq. Vol. I. p. 113; cit. nach Maly, Jahresb. f. Thierchemie. XVII. Bd. S. 351. 1887.

6) Virchow's Archiv. 113. Bd. S. 134. 1888.

7) Ueber d. Einfluss d. Antipyrin auf d. N-Ausscheidung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXI. Bd. S. 161.

gesunden Menschen eine Verminderung des Eiweissumsatzes gefunden. Auch Untersuchungen über die Stickstoffausscheidung an Typhösen (Müller¹⁾, Engel²⁾, Riess³⁾ u. A.) ergaben eine Verminderung nach Antipyrin; beim Fiebernden sind aber die Verhältnisse so complicirt, dass sie sich schwer für die vorliegende Frage verwerthen lassen. Bei allen rapider wirkenden Antipyreticis dieser Gruppe, bei Thallin, Antifebrin, Salol, tritt nach den Versuchen Kumagawa's eine sehr erhebliche Steigerung der N-Ausscheidung ein; für salicylsaures Natron (Wolfsohn⁴⁾, Salomé⁵⁾), sowie Benzoesäure (Salkowski⁶⁾), C. Virchow⁷⁾) war dieselbe bereits bekannt. Kumagawa schliesst daraus, dass bei den von ihm untersuchten Substanzen, abgesehen vom Chinin, die Einschränkung der Wärmebildung keinen Antheil an der antipyretischen Wirkung haben könne.

Die vorliegenden Verhältnisse bieten jedoch für die Beurtheilung der Wärmeproduction nach dem Verhalten des Stoffwechsels schon deshalb grosse Schwierigkeiten, weil die Körpertemperatur und die sie bedingenden Factoren durch ein Antipyreticum einer Schwankung innerhalb kurzer Zeiträume ausgesetzt sind; Stoffwechseluntersuchungen gestatten aber nur eine Bilanz aus längeren Zeiträumen zu ziehen. Dann scheint aber die absolute Grösse des Stoffumsatzes, die man in diesen Untersuchungen messen wollte, für die Beurtheilung der antipyretischen Wirkung überhaupt ganz unwesentlich zu sein; denn sie kann in sehr weiten Grenzen, bis zu einem gewissen Minimum schwanken, ohne dadurch die Körperwärme zu beeinflussen. Entscheidend für das Verhalten der Körpertemperatur ist vielmehr nur das relative Verhältniss zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe. Deshalb verspricht ein zweiter Weg zur Beantwortung der Frage, die calorimetrische Untersuchung, einen klareren Einblick in das wechselnde Verhalten von Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Durch Bestimmung der gesamten Wärmeabgabe eines Thieres ergibt sich bei bekannter Körpertemperatur des Thieres auch die Grösse seiner Wärmeproduction; bei der heutigen Ausbildung calorimetrischer Methoden ist es aber in der That möglich, die Wärmeabgabe kleinerer Thiere zu messen und somit auch ihre Wärmeproduction zu berechnen, wenn durch Temperaturmessung

1) Beobachtungen über Antipyrin. Centralbl. f. klin. Med. 1884. Nr. 36.

2) Mittheil. aus der Würzburger med. Klinik. II. Bd. S. 93. 1886.

3) Ueber den Stoffumsatz bei Antipyrese. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXII. Bd. S. 127.

4) Ueber die Wirkung der Salicylsäure und das salicylsaure Natron. Inaug.-Diss. Königsberg 1876.

5) Wiener med. Jahrb. IV. Bd. S. 463. 1885.

6) Virchow's Archiv. 78. Bd. S. 530.

7) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VI. Bd. S. 78.

des Thieres die in demselben zurückbleibende Wärmemenge gegeben ist.

Da Herr Prof. Rubner mir das von ihm für physiologische Zwecke angegebene Calorimeter freundlichst zur Verfügung stellte, war mir Gelegenheit geboten, calorimetrische Versuche über die Wirkungsweise antipyretischer Arzneimittel anzustellen, über die in Folgendem berichtet werden soll.

Mittelst partieller Calorimetrie hat C. Rosenthal¹⁾, auf dessen Resultate ich noch zurückkomme, Steigerung der Wärmeabgabe nach Antipyrin und Antifebrin nachgewiesen. Calorimetrische Untersuchungen jedoch, bei denen die gesammte Wärmeabgabe von Thieren gemessen und dadurch ein Einblick in das Verhalten der Wärmeökonomie unter dem Einfluss dieser Mittel gewonnen wurde, sind bisher nur in ganz unzureichendem Maasse angestellt. Martin²⁾, der sich des Calorimeters von d'Arsonval bediente und an Kaninchen experimentirte, deren Körperwärme durch Gehirnstich nach Ott gesteigert war, konnte nach Hydrochinon, Antipyrin, Thallin und Kairin eine Vermehrung der Wärmeabgabe nachweisen, fand aber die Beeinflussung der Wärmebildung bei einzelnen Mitteln auch in der gleichen Dose variabel. In den Versuchen von Hare³⁾ wurden die Temperaturen von Kaninchen, die nach Pepsininjectionen fieberten, durch Antifebrin, Salicyl- und Carbolsäure hauptsächlich durch verminderte Wärmeproduction herabgesetzt.

Das von Rubner⁴⁾ angegebene Luftcalorimeter erwies sich auch für Thierversuche vorzüglich geeignet; als Versuchsthiere wurden Kaninchen verwendet. Das Princip des Apparates darf als bekannt vorausgesetzt werden; in Bezug auf die näheren Details seiner Einrichtung kann ich auf die anderen Orts erfolgten Mittheilungen⁵⁾ verweisen. Bei den stets mehrstündigen Versuchen musste neben dem eigentlichen Versuchscalorimeter ein zweites, gleiches Instrument als Controlcalorimeter angewendet werden, das durch seinen Ausschlag die Correctionswerthe für die Schwankungen der Zimmertemperatur und für die Veränderungen des Luftdrucks angab. Die Oeffnung des Versuchscalorimeters war durch eine Holzplatte nahezu luftdicht verschliessbar; zur Aufnahme des Kaninchens und zu dessen Isolirung

1) Calorimetrische Untersuchungen über die Wärmeproduction und Wärmeabgabe des Armes. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. 1888. S. 1.

2) The modern antipyretics. Therap. Gaz. Vol. XI. 5. May 1887.

3) The influence of antifebrin, salicylic acid. etc. Therap. Gaz. 1887.

4) Zeitschr. f. Biologie. XXV. Bd.

5) Rumpel, Ueber d. Werth d. Bekleidung. Archiv f. Hygiene. IX. Bd. S. 51.

von der Innenwand des calorimetrischen Mantelraumes diente ein aus Drahtgeflecht hergestellter Cylinder, welcher mit dieser Holzplatte fest verbunden in den Innenraum des Calorimeters eingeschoben wurde und mit einem Trichter versehen war, in dem eventuell während des Versuches gelassener Harn angesammelt werden konnte. Zur Ventilation des Thieres wurde ein continuirlicher und gleichmässiger Luftstrom von 300—500 Liter pro Stunde mittelst eines Müncke'schen Saugers durch die beiden Calorimeter geführt und in einer grossen Gasuhr gemessen. An empfindlichen Thermometern wurde die Temperatur seines Einstroms bei dem Eintritt in das erste, als Control-calorimeter dienende Instrument, bei seinem Austritt aus dem Versuchscalorimeter wieder die Temperatur der durch das Thier erwärmten Luft abgelesen und daraus die mit dem gemessenen Luftstrom aus dem Apparate ausgeführte Wärmemenge berechnet. Die Erwärmung der Luft betrug durchwegs nur etwa 4° C. und die auf diesem Wege abgegebene Wärme nur 2—5 Proc. der durch Leitung und Strahlung abgegebenen; da sich in den Versuchen fast keine Veränderung dieser Grösse nachweisen liess, so konnten die daraus berechneten Werthe in den folgenden Versuchsprotokollen weggelassen werden. Mittelst zweier Hygrometer, die in einigen Versuchen in den Luftstrom vor und nach seiner Erwärmung durch das Thier eingeschaltet waren, konnte nach anderen im Laboratorium Prof. Rubner's gewonnenen Erfahrungen die Feuchtigkeitsabgabe der Thiere gemessen werden; da alle Versuche in ungeheiztem Raume ausgeführt sind, schwankte auch die Wasserabgabe der Thiere an die Athmungsluft innerhalb sehr enger Grenzen.

Sogleich nach Einbringung des Kaninchens zeigt das Volumeter einen Ausschlag infolge der zugeführten Wärme, es zeigt auch alle kleinen Schwankungen der Wärmeproduction sofort an; aber erst nach etwa 45 Minuten bis längstens nach 1 Stunde erreicht es einen gleichbleibenden Stand, indem das Calorimeter sich in einen thermischen Gleichgewichtszustand einstellt. Da aber auch die Abkühlung des Instruments langsam vor sich geht, so konnten die Thiere zur Messung ihrer Körperwärme u. s. w. herausgenommen und die Wärmeabgabe schon 10—15 Minuten nach dem Wiedereinbringen von Neuem abgelesen werden. So war es möglich, das Verhalten der Körperwärme der Versuchsthiere in gewissen Zeiträumen zu controliren; mit dem Temperaturverlauf des Thieres und den Werthen seiner gleichzeitigen Wärmeabgabe war dann auch die Curve der Wärmeproduction gegeben.

Die folgenden Resultate von Vorversuchen, in welchen die Wärme-

abgabe eines normalen Kaninchens an verschiedenen Tagen gemessen wurde, mögen die Verlässlichkeit der Methode darthun. Der Aichungswerth des angewandten Calorimeters betrug für einen Grad des Volumeterausschlages 0,014 g Calorien.

Normalversuche an einem 1880 g schweren Kaninchen.

Datum	Ausschlag des Volumeters	Calorien	Rectumtemperatur	Ausson-temperatur
18./3.	499 ^o	6,986	38,9	8,8 ^o C.
19./3.	496 ^o	6,944	39,1	10,0 ^o C.
22./3.	498 ^o	6,972	38,9	7,3 ^o C.

Wie ersichtlich stimmen die für den Normalzustand desselben Thieres erhaltenen Werthe ausserordentlich nahe mit einander überein. Dort, wo bei dem Vergleiche verschiedener Versuche die Zimmertemperaturen, bei denen dieselben angestellt waren, weiter auseinanderlagen, musste ein Correctionswerth eingeführt werden; es stellte sich übereinstimmend mit früheren, im Laboratorium des Herrn Prof. Rubner angestellten Untersuchungen heraus, dass bei Abnahme der Aussentemperatur um 1^o C. die Wärmebildung und Wärmeabgabe der Kaninchen um 2,5 Proc. anstieg. Doch wurde, um eine solche Correctur zu umgehen, den einzelnen Versuchen die Ermittlung der Normalwerthe an den betreffenden Thieren, soweit es möglich war, unmittelbar vorausgeschickt.

I.

Versuch 1. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,1 Chinin. mur. an einem Kaninchen von 1700 g.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 13,4^o C.

= Ende = 14,2^o C.

Datum	Zeit	Volumeteraus-schlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
2./6.	3 h 20 m	—	—	38,8	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h 45 m	380 ^o	5,320	—	
	4 h 55 m	380 ^o	5,320	—	
	5 h — m	—	—	38,9	Nach subcutaner Injection von 0,1 Chinin. mur. wieder eingesetzt.
	5 h 20 m	357 ^o	4,998	—	
	5 h 50 m	358 ^o	5,002	—	
	6 h — m	343 ^o	4,802	38,6	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 37^o oder 0,518 Cal., bei Abfall der Körperwärme um 0,3^o C. oder 0,408 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,926 Cal. oder 18,5 Proc. der normalen.

Versuch 2. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,2 Chinin an einem Kaninchen von 1880 g.

Zimmertemperatur während des Versuchs am 20. März = 10,0° C.

= " = " = " = 21. = = 10,2—10,0° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
20./3.	9 h — m	—	—	39,3	In das Calorimeter gebracht.
	10 h 30 m	490°	6,860	—	
	11 h — m	496°	9,944	39,3	
21./3.	4 h 20 m	—	—	39,2	Normalversuch abgebrochen. Nach subcutaner Injection von 0,2 Chinin. mur. eingesetzt.
	5 h 20 m	389° (?)	—	—	
	5 h 45 m	458°	6,412	—	
	6 h 20 m	462°	6,468	38,7	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 34° oder 0,476 pro Stunde, bei Abfall der Körperwärme um 0,5° C. oder 0,752 Cal. (in 2 Stunden), demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,852 Cal. pro Stunde oder um 12 Proc. der normalen.

Versuch 3. Verlauf der Wärmeabgabe in normalem Zustande und nach Injection von 0,1 Chinin bei einem Kaninchen von 2270 g.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 12,0° C.

= " = Ende = " = 12,8° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
15./4.	10 h — m	—	—	38,8	In das Calorimeter gebracht.
	11 h — m	477°	6,678	—	
	11 h 15 m	473°	6,622	—	
	11 h 20 m	—	—	38,8	Nach Injection von 0,1 Chin. mur. wieder eingesetzt.
	11 h 50 m	467°	6,538	—	
	12 h — m	457°	6,398	—	
	12 h 20 m	463°	6,482	38,6	Versuch abgebrochen.

Verminderung der Wärmeabgabe um 10° oder 0,140 Cal., bei Abfall der Körperwärme um 0,2° C. oder 0,368 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 0,508 Cal. oder um 8 Proc. der normalen.

Dass Chinin die Wärmeproduction herabsetzt, steht mit Allem in Uebereinstimmung, was bisher durch andere Methoden erschlossen wurde; die calorimetrischen Versuche bestätigen aber diese Resultate durch die directe Messung von Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Die mit dem Sinken der Wärmebildung verknüpfte Verminderung der Wärmeabgabe erklärt sich aus dem Gesetze, dass der Organismus seinen Wärmeverlust nach den gleichzeitigen Schwan-

kungen seiner Wärmeproduction regulirt; sinkt dieselbe, so wird auch die Wärmeabgabe erniedrigt, bis ein neuer Gleichgewichtszustand geschaffen ist.

Dass nicht eine Vermehrung der Wärmeabgabe, wie man etwa vermuthen könnte, Antheil an der Chininwirkung hat, zeigen auch die Versuche von Arntz¹⁾, die an gesunden Menschen und Thieren nach einer sehr einfachen Methode v. Bärensprung's angestellt sind, durch welche schon Scheinsson²⁾ die Steigerung der Wärmeabgabe in der Chloroformvergiftung erwiesen hatte; an einem empfindlichen Thermometer, das von oben in eine mit Filz gut isolirte Kappe eingeführt war, wurde die an den Innenraum der Kappe abgegebene Wärme abgelesen und nach Chinin unverändert gefunden. Dass Arntz bei der Messung der von einer so kleinen Hautfläche abgegebenen Wärme die geringe Verminderung der gesamten Wärmeabgabe um 10 Proc. entgangen war, darf natürlich nicht Wunder nehmen. Die Unabhängigkeit der Chininwirkung von der Wärmeabgabe³⁾ ergibt sich auch schon aus den älteren Versuchen von Lewitzky⁴⁾, der an Thieren zeigte, dass die Körperwärme auch bei behindertem Wärmeverlust sinkt.

Versuch 4. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem Kaninchen von 1850 g Gewicht.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 11,4° C.
 = am Ende = = = 12,1° C.

Datum	Zeit	Volumenausschlag	Calorien	Rectumtemperatur	Bemerkungen
25./3.	11 h — m	—	—	39,1	In das Calorimeter eingesetzt.
	12 h — m	456°	6,384	—	
	12 h 15 m	—	—	39,1	Nach Injection von 0,5 Antipyrin subcutan wieder in das Calorimeter gebracht.

1) Ueber den Einfluss des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduction. Pflüger's Archiv. XXXI. Bd. S. 531.

2) Ueber den Einfluss des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des thierischen Organismus und den Blutkreislauf. Inaug.-Diss. Dorpat 1865.

3) Wenn Wood und Reichert (Journal of Physiology. Vol. III. 1882) trotzdem durch Calorimetrie Vermehrung der Wärmeabgabe um 60 Proc. und Vermehrung der Wärmeproduction um 43 Proc. fanden, so mag dieses widersprechende Resultat, wie Arntz auseinandersetzt, darauf zurückzuführen sein, dass die Experimente an Hunden und mit solchen Chiningaben angestellt sind, die bei Hunden regelmässig Chininrausch, Würgebewegungen und Erbrechen hervorrufen.

4) Ueber den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur. Virch. Archiv. 1869. 47. Bd. S. 315.

Datum	Zeit	Volumeteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
25./3.	12 h 30 m	454 ⁰	6,356		
	12 h 45 m	492 ⁰	6,888		
	1 h — m	509 ⁰	7,126		Temperatur des Thieres um 0,3 ⁰ C. gesunken.
	1 h 10 m	—	—	38,8	
	2 h 15 m	526 ⁰	7,364	38,8	Versuch abgebrochen.

Vermehrung der Wärmeabgabe um 70⁰, d. i. 0,980 Cal. oder 15 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,3⁰ C., d. i. 0,444 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,536 Cal. oder 8,5 Proc. der normalen.

Versuch 5. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2270 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Beginn des Versuches = 8,6⁰ C.
 = am Ende = = = 10,3⁰ C.

Datum	Zeit	Volumeteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
14./4.	8 h 50 m	—	—	38,9	In das Calorimeter gebracht.
	9 h 45 m	468 ⁰	6,552	—	
	9 h 55 m	471 ⁰	6,594	—	
	10 h 5 m	468 ⁰	6,552	—	
	10 h 15 m	—	—	38,9	
	10 h 30 m	469 ⁰	6,556	—	Injection von 0,5 Antipyrin subcutan.
	10 h 45 m	522 ⁰	—	—	
	10 h 55 m	539 ⁰	—	—	
	11 h 8 m	557 ⁰	7,788	—	
	11 h 15 m	561 ⁰	7,854	38,5	
	11 h 55 m	566 ⁰	7,924	—	Abfall der Körpertemperatur um 0,4 ⁰ C.
	12 h 15 m	556 ⁰	7,784	38,6	
					Körperwärme beginnt wieder anzusteigen.

Vermehrung der Wärmeabgabe um 93⁰, d. i. 1,302 Cal. oder 20 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,4⁰ C., d. i. 0,736 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,566 Cal. oder 9 Proc. der normalen.

Versuch 6. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 1850 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Beginn des Versuches = 11,8⁰ C.
 = am Ende = = = 12,0⁰ C.

Datum	Zeit	Volumeteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
24./3.	3 h 30 m	—	—	39,1	In das Calorimeter gebracht.
	4 h 30 m	479°	6,706	—	
	5 h — m	466°	6,524	39,1	Injection von 0,5 Antipyrin, wieder in das Calorimeter ge- bracht.
	5 h 5 m	—	—	—	
	5 h 25 m	476°	6,664	—	
	5 h 45 m	507°	7,118	—	Versuch abgebrochen.
	6 h — m	509°	7,126	—	
	6 h 10 m	509°	7,126	38,9	

Vermehrung der Wärmeabgabe um 43°, d. i. 0,602 Cal. oder 10 Proc. der normalen, bei Abfall der Körperwärme um 0,2°, C. d. i. 0,288 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,314 Cal. oder 5 Proc. der normalen.

Die Körpertemperatur sinkt demnach nach Antipyrin ausschliesslich durch vermehrte Wärmeabgabe; gleichzeitige Verminderung der Wärmeproduction wirkt dabei nicht mit.¹⁾ Die Wärmeproduction ist sogar erheblich gesteigert. Da aber die Vermehrung der Wärmeabgabe die der Wärmebildung überwiegt, so resultirt dennoch ein Sinken der Körperwärme, wenn auch nicht um die ganze abgegebene Wärmemenge; etwa die Hälfte des gesteigerten Wärmeverlustes wird bei normalen Thieren durch die Vermehrung der Wärmeproduction compensirt.

Die Wärmeabgabe ist nach 0,5 Antipyrin um 10—20 Proc. erhöht. Sie steigt sofort nach der Resorption des Mittels und bleibt etwa durch 2 Stunden auf der Höhe; dann sinkt sie allmählich wieder ab. Für die Auffassung der gleichzeitigen Vermehrung der Wärmeproduction als einen secundären Vorgang sind die nachfolgenden Versuche von Bedeutung, welche an Kaninchen nach künstlicher Steigerung ihrer Körperwärme durch den Gehirnstich angestellt sind.

II.

Den Einfluss der beiden Mittel auf die einzelnen Factoren des Wärmehaushalts nur an normalen Thieren zu studiren, erschien nicht genügend. Der Zustand des Regulationsapparates ist bei normaler und bei pathologisch gesteigerter Körperwärme ein wesentlich an-

1) Durch die Vergiftung mit grösseren Gaben (von 0,75 g angefangen), welche, wie in der angeführten früheren Mittheilung auseinandergesetzt ist, die Regulation der Wärmeproduction nach dem Wärmeverlust beeinträchtigen, wird natürlich auch die Wärmebildung herabgesetzt.

derer und demgemäss gestaltet sich auch die Wirkung antipyretischer Mittel bei beiden verschieden; da die gesteigerte Körperwärme durch die letzteren stärker erniedrigt wird, so müssen auch die beiden variablen Factoren, deren Function sie ist, wenigstens in quantitativ anderer Weise beeinflusst werden, als im normalen Zustande.

Unter den Methoden, welche bei Kaninchen experimentell eine intensivere Temperatursteigerung erzielen, wurde bei der Unsicherheit des putriden Fieberverlaufs dem Gehirnstich der Vorzug gegeben. Ueber die Ausführung desselben, sowie über den Verlauf der folgenden Temperatursteigerung ist das Nöthige in einer früheren Mittheilung ¹⁾ angeführt.

Calorimetrisch stellt sich die Temperatursteigerung nach Gehirnstich als eine Regulationsstörung dar, in welcher die Wärmeabgabe beträchtlich herabgesetzt, im weiteren Verlaufe aber auch die Production gesteigert wird. Während des rapiden Anstiegs der Körperwärme in den ersten Stunden scheint die Wärmeretention die ausschliessliche Ursache der Temperaturerhöhung zu sein, da die Erhitzung des Organismus oft um ungefähr diejenige Wärmemenge erfolgt, welche im Vergleich zur Norm zurückgehalten wurde. In einem Falle von Schüttelfrost hat Rosenthal (a. a. O.) die vom Arme eines Fiebernden abgegebene Wärmemenge gleichfalls stark herabgesetzt gefunden; es verhält sich also der Anstieg der Körperwärme nach dem Gehirnstich calorimetrisch analog dem im menschlichen Schüttelfrost. Für die Frage, ob der durch den Gehirnstich hervorgerufene Zustand mit der Temperatursteigerung verglichen werden darf, welche das Cardinalsymptom menschlichen Fiebers darstellt, ist dieser Umstand von Interesse. Auch nach Gehirnstich kann wohl die plötzlich eintretende Verringerung der Wärmeabgabe analog den Befunden Maragliano's beim fiebernden Menschen nur auf eine Verengung der Hautgefässe zurückgeführt werden.

Im weiteren Verlauf der Temperatursteigerung nach dem Gehirnstich scheint sich aber der Wärmehaushalt insofern anders zu gestalten, als das weitere, langsame Ansteigen auch eine Mehrproduction von Wärme zur Voraussetzung hat. Für das Höhestadium haben auch schon Aronsohn und Sachs ²⁾ eine vermehrte Wärmebildung durch den Nachweis gesteigerten O-Verbrauchs und vermehrter CO₂-Ausscheidung auf indirectem Wege wahrscheinlich gemacht. In

1) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. XXVI. Bd. S. 419.

2) Die Beziehungen des Gehirns zur Körperwärme und zum Fieber. Pflüger's Archiv. XXXVII. Bd. S. 232. 1885.

den folgenden Versuchen wurde die Einwirkung von Chinin und Antipyrin auf die pathologisch gesteigerte Körperwärme calorimetrisch verfolgt.

Versuch 7. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,15 Chinin. muriat. an einem 1700 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuche am 3. Juni = 13,5° C.

= = = = 4. = = 18,5—19,5° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
3./4.	3 h 30 m	—	—	39,1	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h 30 m	380°	5,320		
	4 h 50 m	380°	5,320	39,0	Normalversuch beendet (13,5° C.).
4./4.	10 h 45 m	—	—	39,0	Trepanation und Gehirnstich.
	11 h 15 m	—	—	38,9	Kan. in d. Calor. gebracht.
	12 h 15 m	250°	3,500	—	} 333° oder 4,662 Calor. der für 19° C. berechnete Normalwerth.
	12 h 30 m	264°	3,696	—	
	12 h 45 m	262°	3,668	—	Nach der Temperaturmessung wieder in das Calorimeter ein- gesetzt.
	12 h 50 m	—	—	40,45	} Mittelwerth der Wärmeabgabe während ihres Ansteigens ist: $\frac{262 + 295}{2} = 278°$ oder 3,592 Calorien.
	2 h — m	280°	3,920	—	
	3 h — m	295°	4,330	40,95	
	3 h 15 m	—	—	—	Injection von 0,15 Chinin. muriat.
	3 h 45 m	277°	3,878	—	
	4 h — m	285°	3,990	—	
	4 h 30 m	290°	4,060	39,95	Temperaturabfall = 1° C.

Während des Temperaturanstiegs von 40,45 auf 40,95° C., d. i. um 0,680 Cal. Verminderung der Wärmeabgabe um 55°, d. i. 0,770 Cal. Während der Chininwirkung unveränderte Abgabe und Temperaturabfall um 1° C. oder 1,36 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 28,9 Proc. der normalen.

Versuch 8. Verlauf der Wärmeabgabe einen Tag nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,15 Chinin an einem 1470 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuchs = 16,0° C.

= = Ende = = = 16,5° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
21./5.	5 h — m	—	—	39,1	Trepanation und Einstich.
	6 h 30 m	—	—	41,3	
	7 h 30 m	—	—	41,7	

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
22./5.	10 h 20 m	—	—	41,0	In das Calorimeter eingesetzt.
	11 h 30 m	292°	—	—	
	11 h 45 m	300°	4,200	—	
	11 h 55 m	300°	4,200	41,1	
	12 h — m	—	—	—	Injection von 0,15 Chinin.
	12 h 40 m	320°	4,480	—	} Abgabe etwas vermehrt.
	1 h — m	322°	4,508	—	
	1 h 15 m	—	—	40,2	
	2 h 15 m	277°	3,878	39,7	Temperaturabfall 1,4° C.

Wärmeabgabe während der Chininwirkung schwankend, im Allgemeinen unverändert. Abfall der Körperwärme um 1,4° C., d. i. 1,680 Cal., demnach Verminderung der Wärmeproduction um 1,680 Cal. oder um 40 Proc. der anfänglichen.

Versuch 9. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, während des Anstiegs der Temperatur nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 1700 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuch am 18. Mai = 20,2° C.

= = = = 19. = = 21,1—21,5° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
18./5.	3 h — m	—	—	39,0	In das Calorimeter eingesetzt.
	4 h — m	321°	4,494	—	
	4 h 15 m	320°	4,480	39,0	Normalversuch beendet.
19./5.	9 h 45 m	—	—	39,1	Trepanation und Gehirnstich.
	10 h 25 m	—	—	39,0	Kaninchen in das Calorimeter gebracht.
	12 h 25 m	257°	3,598	40,2	Abgabe um 63° herabgesetzt.
	12 h 35 m	—	—	—	Wieder in das Calorimeter eingesetzt.
	1 h 15 m	255°	3,570	—	
	2 h 15 m	194°	2,716	—	Während des Anstiegs der Temperatur Mittelwerth $\frac{257 + 194}{2} = 225^\circ = 3,150 \text{ Cal}$
	3 h 15 m	199°	2,786	40,8	
	3 h 20 m	—	—	40,9	lorien, demnach um 95° herab-
	3 h 55 m	249°	3,486	—	gesetzte Abgabe, d. i. 30 Proc.
	4 h 5 m	310°	4,340	—	Injection von 0,5 Antipyrin.
	5 h — m	324°	4,536	39,3	Versuch abgebrochen.

Nach Antipyrin Vermehrung der Wärmeabgabe um 125°, d. i. 1,750 Cal. oder 55 Proc. (durch 1½ h. = 2,625 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 1,6° C., d. i. 2,176 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,449 Cal. (pro Stunde), d. i. 10 Proc. der normalen.

Versuch 10. Verlauf der Wärmeabgabe auf der Höhe der Temperatursteigerung nach Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2300 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang des Versuches = 20,8° C.

= = Ende = = = 21,2° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
17./5.	11 h — m	—	—	39,3	Trepanation und Einstich.
	12 h 45 m	—	—	42,3	Kaninchen in das Calorimeter eingesetzt.
	2 h 15 m	330°	4,620	—	Injection von 0,5 Antipyrin. } 1. Stunde: Steigerung um 85°, d. i. 1,190 Cal. od. 25 Proc. Temperaturabfall 0,3° C. = 0,552 Cal. Wieder in das Calorimeter gebracht. 2. Stunde: Steigerung = 78° oder 1,092 Cal. oder 21,5 Proc. Temperaturabfall 0,5° C. oder 0,920 Cal. Wieder in das Calorimeter gebracht. Abklingen d. Antipyrinwir- kung: Gesteigerte Abgabe wie- der verringert um 22°, d. i. 0,308 Cal. Körperwärme gestiegen um 0,1° C., d. i. 0,276 Cal.
	2 h 40 m	331°	4,654	42,4	
	3 h — m	379°	5,306	—	
	3 h 15 m	408°	5,712	—	
	3 h 30 m	421°	5,894	—	
	3 h 45 m	416°	5,824	—	
	3 h 50 m	—	—	42,1	
	4 h 30 m	408°	5,712	—	
	4 h 45 m	409°	5,726	41,6	
	4 h 50 m	—	—	—	
	5 h 15 m	383°	5,362	—	
	5 h 30 m	384°	5,376	—	
	5 h 45 m	386°	5,404	41,7	

Nach Antipyrin (während 2 Stunden) Vermehrung der Wärmeabgabe um 81,5°, d. i. 1,141 Cal. oder 24,5 Proc. (durch 2 h. = 2,282 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 0,8° C., d. i. 1,472 Cal., demnach Steigerung der Wärmeproduction um 0,405 Cal. (pro Stunde), d. i. 8,7 Proc.

Versuch 11. Verlauf der Wärmeabgabe im normalen Zustande, nach dem Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2100 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur beim Versuche am 13. Juni = 17,2° C.

= = = = 14. = = 15,6—16,2° C.

Datum	Zeit	Volu- meteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
13./6.	1 h 15 m	—	—	39,2	Zum Normalversuch in das Calorimeter gebracht.
	2 h 30 m	480°	6,720	—	Normalversuch beendet.
	2 h 50 m	479°	6,706	39,2	

Datum	Zeit	Volumeteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
14./6.	9 h 45 m	—	—	39,2	Trepanation und Einstich. In das Calorimeter gebracht.
	10 h 55 m	—	—	39,3	
	11 h 35 m	401°	5,614	—	
	12 h 8 m	402°	5,628	—	Nach der Temperaturmessung wieder eingesetzt.
	12 h 15 m	—	—	41,1	
	12 h 45 m	392°	—	—	
	1 h 5 m	411°	5,754	—	Injection von 0,5 Antipyrin. In den 2 Stunden der Anti- pyrinwirkung ist der Mittel- werth der Abgabe = $\frac{411 + 456}{2}$ = 433, demnach Steigerung um 78°.
	2 h 10 m	355°	4,970	41,5	
	2 h 20 m	—	—	—	
	3 h — m	411°	5,754	—	Versuch abgebrochen.
	3 h 25 m	431°	6,034	—	
	4 h 15 m	454°	6,256	—	
	4 h 25 m	456°	6,384	40,7	

Während der Antipyrinwirkung Steigerung der Abgabe um 78°, d. i. 1,092 Cal. oder 21 Proc. (durch 2 h. = 2,184 Cal.), bei Abfall der Körperwärme um 0,8° C., d. i. 1,324 Cal., demnach Steigerung der Wärme-production (pro Stunde) um 0,420 Cal. oder 9 Proc. der normalen.

Versuch 12. Verlauf der Wärmeabgabe während des Absinkens der Temperatursteigerung nach Gehirnstich und nach Injection von 0,5 Antipyrin an einem 2300 g schweren Kaninchen.

Zimmertemperatur zu Anfang 19,0° C.

= = Ende 20,0° C.

Datum	Zeit	Volumeteraus- schlag	Calorien	Rectum- tempe- ratur	Bemerkungen
18./5.	9 h 5 m	—	—	41,55	Gehirnstich am vorigen Tage.
	9 h 50 m	306°	4,284	—	
	10 h 5 m	313°	4,382	—	
	10 h 20 m	310°	4,340	—	Injection von 0,5 Antipyrin.
	10 h 30 m	310°	4,340	41,3	
	10 h 40 m	—	—	—	
	11 h 30 m	368°	5,152	—	Während 12 Stunden Stei- gerung um 75°, d. i. 1,050.
	11 h 45 m	386°	5,404	—	
	12 h — m	385°	5,390	—	
	12 h 30 m	379°	—	—	Versuch abgebrochen. Tem- peraturabfall 1,1° C.
	12 h 40 m	385°	5,390	40,2	

Während der Antipyrinwirkung Vermehrung der Wärmeabgabe um 75° (während 2 Stunden), d. i. 2,100 Cal. oder 23 Proc., bei Abfall der Körperwärme um 1,1° C., d. i. 1,848 Cal., demnach Vermehrung der Wärme-production um 0,252 Cal. oder 0,126 pro Stunde, d. i. etwa 2 Proc. der normalen.

Die Steigerung der Wärmeabgabe durch Antipyrin und die ihm nahestehenden Mittel erschien bereits durch die unmittelbare Beobachtung der heissen und gerötheten Haut wahrscheinlich; überdies wurde sowohl dieses Verhalten der Hauttemperatur, als das der Hautgefässe in neuerer Zeit einer quantitativen Messung unterzogen, indem Geigel¹⁾ die Erwärmung der Haut nach antipyretischen Arzneimitteln thermo-elektrisch nachwies, und Maragliano²⁾ die Erweiterung der Hautgefässe mit Mosso's Plethysmographen bestimmte. Schmiedeberg³⁾ hebt hervor, wie nach diesen Antipyreticis für die vermehrte Abgabe aus den erweiterten Gefässen der Haut durch einen gewissen Antagonismus des übrigen Gefässsystems die günstigsten Bedingungen gegeben sind, indem dadurch ein reichlicher Strom bei hohem Blutdruck durch das erweiterte Gefässgebiet geleitet wird. Ferner wurde der gesteigerte Wärmeverlust nach Antipyrin und Antifebrin auch durch partielle Calorimetrie unzweifelhaft erwiesen; C. Rosenthal⁴⁾ fand mittelst dieser Methode die Abgabe vom Arme Fiebernder nach diesen Mitteln beträchtlich vermehrt. Doch konnte auch die partielle Calorimetrie keinen Aufschluss über das Verhältniss der Wärmeproduction zu dem gesteigerten Wärmeverlust geben und blieb somit die Frage ungelöst, ob auch eine Verminderung der Wärmebildung an der temperaturherabsetzenden Wirkung des Antipyrins Antheil habe.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass die Wärmeproduction durch mittlere Antipyringaben durchwegs gesteigert wird. Die Körperwärme der Versuchsthiere sinkt zwar unter dem Einfluss der vermehrten Wärmeabgabe, sie sinkt aber in keinem Falle um die ganze abgegebene Wärmemenge, sondern nur um eine geringere Anzahl von Calorien. Die vermehrte Wärmeabgabe bewirkt demnach eine Steigerung der Wärmebildung, es erfolgt eine Regulirung der Wärmeproduction nach dem Wärmeverlust. Es steht diese Erscheinung in vollkommener Uebereinstimmung mit den Anschauungen über Wärmeregulirung, wie sie durch die Experimente von Liebermeister und der Pflüger'schen Schule begründet sind.

Demgemäss steigt durch nervöse Regulation die Wärmebildung im Organismus, wenn Antipyrin den Wärmeverlust erhöht, wie andererseits das Sinken der Wärmeproduction nach Chinin beim

1) Die Hauttemperatur im Fieber. Würzburger Verhandlungen. XXII. Bd. Nr. 1.

2) Das Verhalten der Blutgefässe im Fieber und bei Antipyrese. Zeitschr. f. klin. Med. XIV. Bd. S. 309.

3) Grundriss der Arzneimittellehre 2. Aufl. S. 110.

4) Calorimetrische Untersuchungen über die Wärmeproduction und Wärmeabgabe des Armes. Du Bois' Archiv. 1888. S. 1.

normalen Thiere durch eine Verminderung der Wärmeabgabe beantwortet wird.

Die Grösse des regulatorischen Ausschlages gestaltet sich in den einzelnen Versuchen nach Antipyrin verschieden — je nach dem Zustande des Regulationsmechanismus. Bei den normalen Versuchsthieren ist er am stärksten; hier bei intacter Regulation compensirt die secundäre Steigerung der Wärmebildung etwa die Hälfte des Wärmeverlustes, so dass die normale Kaninchentemperatur nur um wenige Zehntelgrade herabgesetzt wird. So erklärt sich auch ungezwungen die sonst schwer verständliche Erscheinung, dass die Körperwärme gesunder Menschen nur durch ganz ausserordentlich grosse Gaben jener Antipyretica erniedrigt werden kann, welche Fiebertemperaturen in weit kleineren Gaben herabsetzen; der gesunde Mensch reagirt eben auch anderen Veränderungen seiner Wärmeabgabe gegenüber noch weit energischer, als das als Stallthier degenerirte Kaninchen.

Die verminderte Wärmebildung nach Chinin wird bei normalen Thieren durch das dadurch bedingte Sinken der Wärmeabgabe gleichfalls zur Hälfte compensirt; bei gesteigerter Körpertemperatur bleibt hingegen die Wärmeabgabe fast unverändert.

Die durch Gehirnstich gesteigerte Körpertemperatur des Kaninchens wird auch durch Antipyrin weit stärker herabgesetzt, als die normale, und zwar aus doppeltem Grunde: erstens wird hier die vorher abnorm niedrige Wärmeabgabe in höherem Grade gesteigert als die normale, weil die Erweiterung der Hautgefässe durch Antipyrin auf eine vorhergehende Verengerung derselben durch den Gehirnstich folgt. Dann aber ist auch die regulatorische Steigerung der Wärmeproduction weit geringer als bei normalen Thieren. Es beweist dies in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Liebermeister's an fiebernden Menschen, sowie mit den Experimenten an septisch gemachten Thieren (Finkler¹⁾), v. Dubyansky und Naunyn²⁾), dass die Regulation bei gesteigerter Körperwärme zwar erhalten, aber herabgesetzt ist und die Körpertemperatur demgemäss leichter beeinflussbar wird. Während der Temperatursteigerung nach Gehirnstich verhält sich die regulatorische Vermehrung der Wärmeproduction nach Antipyrin wieder verschieden in den einzelnen Stadien des Temperaturverlaufes; in dem absteigenden Schenkel seiner Curve,

1) Ueber das Fieber. Archiv f. die ges. Physiologie. XXIX. Bd. S. 89.

2) Beiträge zur Lehre von der fieberhaften Temperaturerhöhung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. I. Bd. S. 181.

wo die Körperwärme bereits die Tendenz zum Abfall zeigt, wie im Versuch Nr. 12, compensirt sie kaum 2 Proc. des Wärmeverlustes, so dass die Körpertemperatur fast um die ganze, dem Organismus entzogene Wärmemenge absinkt. So erzielen die Antipyretica ja auch beim fiebernden Menschen den stärksten Temperaturabfall, wenn ihre Wirkung mit dem voraussichtlichen Absinken der Temperatur zusammenfällt.

Eine gewisse Analogie in dem Verhalten der Wärmebildung nach Antipyrin und dem Wärmehaushalte im kalten Bade ist nicht zu verkennen. In beiden Fällen wird der gesteigerte Wärmeverlust in der Norm durch die regulatorische Steigerung der Wärmeproduction compensirt; einem übergrossen Wärmeverluste gegenüber oder bei herabgesetztem Regulierungsvermögen, z. B. bei Fiebernden, erweisen sich aber diese Regulierungsvorgänge als unzureichend.

Wenn demnach Liebermeister¹⁾ eine sogenannte antithermische Behandlung von der antipyretischen im engeren Sinne trennt, welch letztere die Aufgabe hat, die Wärmeproduction zu beschränken, so entspricht nur das Chinin dieser Forderung; die Antipyringruppe hingegen muss mit den Bädern zu den antithermischen Mitteln gerechnet werden.

Es liegt nahe, mit der gesteigerten Wärmebildung nach Anwendung der zur Gruppe des Antipyrin gehörigen Substanzen die ungünstigen Erfahrungen in Zusammenhang zu bringen, die man vielfach bei dem Versuche gemacht hat, Infectiouskrankheiten unter der dauernden Einwirkung von Antipyrin oder Thallin bei niederen Temperaturen verlaufen zu lassen. Unverricht²⁾ stellte eine Reihe derartiger Erfahrungen zusammen. v. Jaksch³⁾ hob insbesondere hervor, dass durch lange andauernde Behandlung mit diesen Mitteln nach zahlreichen Erfahrungen die Reconvalescenz verlangsamt würde.

Zusammenfassung der durch calorimetrische Messung gewonnenen Resultate:

1. Durch 0,1—0,2 Chinin wird die Wärmeproduction des Kaninchens herabgesetzt. Die Verminderung beträgt bei normalen Thieren 8—18 Proc., bei durch Gehirnstich gesteigerter Körperwärme bis 40 Proc. Die Wärmeabgabe ist gleichzeitig vermindert.

2. Durch 0,5 Antipyrin wird die Wärmeabgabe des Kaninchens vermehrt. Die Steigerung beträgt bei normalen Kaninchen 10—20 Proc.,

1) Ueber die Behandlung des Fiebers. Gesammelte Abhandlungen. S. 365.

2) Kritische Bemerkungen zur Fieberlehre. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 37. 1888.

3) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1887.

bei durch Gehirnstich gesteigerter Körperwärme bis 55 Proc. Die Wärmeproduction ist hierbei gleichfalls vermehrt.

3. Fasst man diese Vermehrung der Wärmeproduction nach Antipyrin, sowie das Sinken der Wärmeabgabe nach Chinin als regulatorische Vorgänge auf, so wird es verständlich, dass diese Veränderungen bei normalen Thieren weit energischer auftreten, als bei gestörter Regulation nach dem Gehirnstich. Es erklärt sich dadurch die Thatsache, dass die Körperwärme gesunder Menschen und Thiere viel schwerer herabgesetzt wird, als die Fiebernder.

Die Ergebnisse des Thierexperiments erklären somit vom theoretischen Standpunkte aus die erfahrungsgemäss am Krankenbett erprobte Anwendung dieser Mittel. Dort, wo es gilt, überaus hohe Temperaturen möglichst schnell und möglichst sicher herabzudrücken, wendet man wohl nur einen Körper aus der Antipyringruppe an; der dringenden Indication gegenüber, übergrosse Wärmemengen aus dem Organismus zu entfernen, ist hier eine gleichzeitige Steigerung der Wärmebildung und somit der Verbrennungsvorgänge im Körper ohne jede Bedeutung. Für eine länger andauernde antipyretische Behandlung giebt man hingegen dem Chinin meist den Vorzug.

Die Versuche sind im hygienischen Institute zu Marburg ausgeführt. Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Rubner, der mir in überaus freundlicher Weise seinen Rath und die Hülfsmittel des Instituts zur Verfügung stellte, auch an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Heidelberg, October 1890.