

III.

Experimentelle Untersuchungen über die Heilkraft des Fiebers.

(Aus dem Laboratorium der III. medicinischen Klinik des Herrn Geh.-Rath
Prof. Senator.)

Von Dr. A. Loewy, und Dr. P. F. Richter,
Privatdocenten an der Universität Assistenten der Klinik.

Unter allen pathologischen Vorgängen hat vermöge seiner auffallenden, schon der grob sinnlichen Betrachtung zugänglichen Symptome kaum einer so früh die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gelenkt, wie das Fieber. Aber neben der Sinnfälligkeit seiner Anzeichen musste von jeher dem denkenden Beobachter eine gewisse Gesetzmässigkeit seines Verlaufes sich aufdrängen — und daher sehen wir, dass, so vielfältig auch die Ansichten über Ursachen und Entstehung des Fiebers geschwankt haben, in ihrer Mannichfaltigkeit fast ein getreues Spiegelbild des jeweiligen Standes der medicinischen Wissenschaft überhaupt, unabhängig und neben ihnen sich durch die verschiedenartigsten Theorien die Ueberzeugung von einer dem Fieber innewohnenden, immanenten Heilkraft durchzieht, ursprünglich nur als Ausfluss einer mystischen, naturphilosophischen Betrachtungsweise, einer bewusst oder unbewusst teleologischen Anschaufung, später gestützt durch die Empirie, die Erfahrung am Krankenbette, aber stets mehr ein Produkt des Autoritätenglaubens oder der subjectiven Ueberzeugung als eine erwiesene oder zu erweisende Thatsache. „Der Gedanke, dass das Fieber ein von einem internen Agens erzeugter Heilprozess sei“, sagt Wunderlich, „kehrt immer wieder und galt bis in unsere Zeit als ein Abzeichen tiefer Heilweisheit. Nur der Name der heilenden Kraft wechselte je nach der zeitweisen Ansicht der Physiologie. Sollte eine so allgemeine und fast zu allen Zeiten mit Begeisterung aufgenommen Lehre eine durchaus unrichtige sein? Es ist unmöglich, es muss eine positive Wahrheit sein, die, weil sie schwierig in ihrer Rein-

heit darzustellen war, immer wieder zu logischen Verirrungen drängt.“

Dem nachfolgenden Versuche, dieser Lehre eine experimentelle Grundlage zu geben, darf vielleicht eine kritisch-historische Darlegung der Wandlungen vorausgeschickt werden, die der Begriff von der Heilkraft des Fiebers im Laufe der Jahrhunderte und unter der Herrschaft der verschiedensten medicinischen Systeme erfahren hat, um so mehr, als gerade dieser Punkt in den vielfachen Darstellungen, die wir von der historischen Entwicklung der Fieberlehre besitzen, nicht immer die genügende Berücksichtigung gefunden hat.

Als erster, der in dem Fieber einen Selbstheilungsprozess der Natur gesehen, wird gewöhnlich Hippokrates genannt. Allerdings muss hervorgehoben werden, dass diese Idee bei ihm nur in ganz allgemeinen Umrissen erscheint, nicht direct ausgesprochen, sondern nur als nothwendige Consequenz seiner Ausschauungen von dem Wesen der Lebensvorgänge und der Krankheit. Als Princip des Lebens gilt ihm das $\xi\mu\sigma\tau\delta\theta\pi\mu\delta\sigma$, die thierische Wärme. Vermehrt ist dieselbe im Fieber; das Fieber wird aber nicht als eine Folge dieser Steigerung angesehen, sondern die noch unbefangene, naive Beobachtung identificirt einfach das Hauptsymptom mit dem Vorgang selbst: das Fieber ist gewissermaassen personificirt gedacht, die gesteigerte Wärme selbst, das „Feuer“ ($\pi\mu\sigma\tau\delta\sigma$). Insofern das Fieber also nur den Ausdruck der Steigerung des Lebensactes selbst darstellt, werden durch seine Thätigkeit „die Kochungen und Krisen, kurz der Gang und die Entscheidung der Krankheiten“ bestimmt.

Das Fieber ist somit für Hippokrates nur ein Ausdruck der allgemeinen heilenden Naturkraft, die überall zu unterstützen Aufgabe der Therapie sein muss.

Je mehr in der späteren Zeit die Ueberzeugung sich Bahn zu brechen beginnt, dass das Fieber nicht die Krankheit an sich bedeutet, sondern nur etwas Accessorisches, zu ihr Hinzugetretenes ist, um so schärfer und bestimmter tritt der Hippokratische Gedanke von den nützlichen Eigenschaften des Fiebers hervor. So finden wir ihn bei Asklepiades (128—56 v. Chr.), dem bekannten Erfinder des Wahlspruches *cito tuto et jucunde*, übrigens auch dem ersten, der die Kaltwasserbehandlung methodisch ge-

übt. Mit der Ansicht von der allgemeinen Heilkraft der Natur hat er zwar gebrochen (*non solum non prodesse naturam, sed etiam nocere*); trotzdem erblickt er im Fieber selbst ein Heilmittel (*febre ipsa praecipue se ad remedium uti professus est*) und verzichtet daher auf jede Fieberbehandlung.

Wie fest jene Ansicht damals in den Köpfen gewurzelt haben mag, das ersehen wir daraus, dass sogar positive therapeutische Vorschläge aus ihr hervorgegangen sind. So hat uns aus den verloren gegangenen Schriften des Rufus von Ephesus (um 100 v. Chr.) Oribasius, der bekannte fleissige Sammelforscher, den Ausspruch überliefert, „das Fieber dürfe nicht nur nicht bekämpft werden, sondern es sei ein grosses Heilmittel, von dem nur zu wünschen wäre, dass man es künstlich erzeugen könnte“. Ganz auf dem Hippokratischen Standpunkte von der Heilkraft der Natur, die „sich vornehmlich in den hitzigen Krankheiten documentirt“, steht ferner Aëtius aus Amida (550 n. Chr.), ein Compilator des Galenus, bei dem selbst eines salutären Einflusses der Fieberhitze keine Erwähnung gethan wird. Etwas anders formulirt seinen Standpunkt ein zweiter Nachahmer des Galenus, Palladius (7. Jahrh. n. Chr.), in seinem Werke „De febribus“. Er sieht besonders im Fieberfrost eine wohlthätige Einrichtung der Natur, bestimmt, die Krankheitsstoffe aus dem Körper zu schaffen.

Die an eigenen Gedanken so arme mittelalterliche Medicin nimmt die Idee, dass der kranke Körper in sich selbst die Kräfte zur Genesung trage, unter denen das Fieber eine der vornemsten sei, auf, ohne ihr irgend einen der Erwähnung würdigen Ausdruck zu verleihen. Ungefähr ein Jahrtausend kann die historische Betrachtung überspringen, bis sie in Sydenham einen Forscher findet, der über die alte Hippokratische Lehre noch hinausgeht. Aus der Möglichkeit einer heilsamen Wirkung des Fiebers ist bei ihm die Gesetzmässigkeit geworden, die Heilkraft ist nicht ein nur unter Umständen eintretender Act, sondern der Ausdruck eines ständigen Heilbestrebens. Das Fieber ist ein Werkzeug der Natur, das die Krankheitsmaterie auszutreiben bestimmt ist („instrumentum naturae quo partes impuras a puris secernat“ und „natura febrim accedit, solemnem nempe sibi machinam ad sanguinem a materia aliqua hostili et

contraria intus stabulante vinducandum“); es wird selbst von den reizenden Krankheitsstoffen hervorgerufen, welche es unschädlich macht.

Dass dabei Sydenham die in Vergessenheit gerathene anti-phlogistische Behandlung des Fiebers wieder zu Ehren zu bringen bemüht ist, ist durchaus kein Widerspruch gegen seine Vorstellungweise; denn es gilt nach ihm oft das Uebermaass von Kraft und Wirkung, das die Natur in den Fiebern leistet, herabzustimmen und zu mässigen. Dieses Uebermaass, die „Ueber-eilang der Natur“, kann sogar, wie bei den Wechselseitern, das Bestreben, die Krankheitsstoffe auszuscheiden, erfolglos machen, ja unter Umständen wie bei den Blattern das Fieber „eine Niederlage der Natur hervorbringen und so den Kranken tödten“ — ein Beweis übrigens, wie weit Sydenham davon entfernt war, seine Lehre zum starren Dogma zu erheben.

Völlig auf dem Standpunkte Sydenham's steht auch Hermann Boerhave (1668—1738); er definirt das Fieber direct als teleologischen Act: *Quid est febris? Est naturae irritatae conamen ad expellendum stimulum inconsuetum.* Aber das Fieber ist für Boerhave nicht nur ein Mittel, durch das sich der Organismus selbst von eingedrungenen Schädlichkeiten befreit, sondern es heilt auch andere Krankheiten, zu denen es zufällig hinzutritt: *Febris saepe medicamenti virtutem exercet ratione aliorum morborum.*

Von der deutschen Medicin wurde die Sydenham'sche Lehre um so bereitwilliger aufgenommen, je besser ihre teleologische Zusitzung der herrschenden mystisch-metaphysischen Richtung der Heilkunde entsprach, wie sie sich besonders in Stahl (1660—1734) verkörpert. Aber während der englische Arzt es kluglich vermieden hatte, irgend etwas über die der Heilintention des Fiebers etwa zu Grunde liegende höhere Kraft auszusagen und einzig und allein aus der Beobachtung den Begriff von der Heilkraft des Fiebers gleichsam plastisch deutlich herausgeschält hatte, sehen wir ihn bei Stahl wieder in nebelhafter Speculation zerronnen. Stahl's System ruht auf den Schultern von Paracelsus und van Helmont; von ihnen ist die Anschauung übernommen, dass von einem obersten Princip, einem Archæus, alle Lebenstätigkeit ausgeht, dass dieser die

Triebkraft sowohl der normalen als der pathologisch veränderten Lebensvorgänge ist. Dieser *Archaeus* ist bei Stahl die *anima*, die Seele, das thätige Lebensprincip; „dies wird in Krankheiten angegriffen, es wirkt gegen die feindliche Ursache und heilt die Krankheit“ (*autocratia naturae*). Ihr Hauptmittel ist das Fieber, „das selbst nichts Anderes ist, als die autocratische Bemühung der Natur, den Fieberreiz, der die Lebenstheile angreift, unwirksam zu machen und aus dem Körper zu entfernen“. „Alle Zufälle der Fieber sind Beweise der erregten tonischen Bewegung, deren Zweck die Austreibung feindlicher Ursachen und die Wiederherstellung der Gesundheit ist.“ Ja, seine Ueberzeugung von dem stets zweckmässigen Walten der Naturkraft, wie es sich in seiner höchsten Potenz im Fieber offenbare, führt Stahl sogar zu der höchst eigenartigen Vorstellung, dass das Fieber nur dem mit einer vernünftigen „Seele“ begabten Menschen eigne, bei den unvernünftigen Thieren dagegen fehle.

Aus dem Banne der Stahl'schen Anschauungen frei gemacht hat sich ein Zeitgenosse und anfänglicher Anhänger Stahl's, Friedrich Hoffmann (1660—1742). Die Heilkraft der Natur wird von ihm auf ein bescheidenes Maass zurückgeföhrt. Das Fieber ist ihm eine wahre Krankheit, durchaus nicht etwas, was nach einem höheren Heilplan zur Entfernung eines widernatürlichen Zustandes entsteht; aber scharf betont auch er, dass unter Umständen durch das Fieber heilsame Zwecke gefördert werden.

Mit Hoffmann, dem ersten, der den Sitz der Wärme und damit des Fiebers in das Rückenmark verlegt, lenkt die Anschauung über das Fieber in neuropathologische Bahnen ein. Die Betrachtungsweise, die mehr nach seinem Zweck als nach seinem Wesen und seiner Entstehung fragt, tritt vorerst zurück. Aber noch bei Cullen, der die Lehre von den nervösen Grundlagen weiter ausgebaut, blickt sie durch, wenn er neben den Bewegungen, welche im Fieber erregt werden und die Neigung haben, den Körper zu zerstören, auch solche gelten lässt, die die Wirkungen dieser schädlichen Kräfte aufheben und von der „Heilkraft der Natur“ geleitet werden. Und wenn die Frage von der Bedeutung des Fiebers für den Organismus auch nicht mehr den Angelpunkt bildet, um welchen sich die Erklärung des fieberhaften Prozesses dreht, so zeigen doch eingestreute Bemer-

kungen von Männern wie Stoll („Febris medicatrix subinde est inveteratorum malorum“), Burserius („Quos interdum morbos remedia non curant, febris curat“), Reil („durch Fieber werden augenscheinlich allerhand Fehler einzelner Eingeweide, Nerven-krankheiten u. s. w. gehoben“), dass die Anschauung von der Heilkraft des Fiebers das wissenschaftliche Denken wie das praktische Handeln der damaligen Medicin beherrscht.

Ja, diese Anschauung zieht noch weitere Kreise, als im Anfange unseres Jahrhunderts die herrschende Naturphilosophie die Medicin zu beeinflussen beginnt; und noch bei dem Manne, der den Uebergang von der naturphilosophischen zur naturwissenschaftlichen Richtung vermittelt, bei Schönlein, wie bei seinem Schüler Cannstatt, spielt die Heilkraft des Fiebers eine grosse Rolle.

Wenn von nun an ein völliger Umschwung stattfindet und die von Alters her überlieferte Lehre verlassen wird, ja sogar der gegentheiligen Ueberzeugung Platz machen muss, so waren hierfür eine Reihe von Gründen maassgebend. Einmal lag es daran, dass der naturwissenschaftlichen Richtung in der Medicin, die nicht mehr nach dem Zweck der Erscheinungen, sondern nach ihren Ursachen frug, der rein teleologische Gesichtspunkt in der Fieberlehre, von dem aus noch Schönlein seine Eintheilung der Fieber vollzogen hatte, als unwissenschaftlich erscheinen musste. „Das ist gewiss eine nicht glückliche Anschauung“, sagt Virchow, „dass man in dem (fieberhaften) Vorgange etwas besonders zweckmässiges, mehr oder weniger Absichtliches, Providentielles sieht.“ „Es kann zuweilen geschehen, dass ein Fieber salutär wirkt, dass insbesondere ein schon bestehender Fehler in dem grossen febrilen Stoffverbrauch, mit verbraucht sind, es kann sogar wünschenswerth erscheinen, für solche Fälle Fieber zu machen (Boerhave), allein das sind glückliche Ausnahmen.“ — Weiter in der Opposition gegen die alten Anschauungen ging man, als man begann, das Experiment gegen sie in's Feld zu führen. Man studirte die durch das Fieber im Organismus hervorgebrachten Veränderungen und wandte sich naturgemäss zuerst seiner markantesten Erscheinung, der Ueberhitzung, zu. Man constatirte, dass Vögel und Säugethiere ausnahmslos zu Grunde gingen, wenn ihre Temperatur um wenige Grad über die Normen in die Höhe ge-

trieben wurde; man fand dabei Organveränderungen, parenchymatöse Degenerationen, die man mit den Sectionsbefunden bei infectiösen Fiebern für identisch hielt.

Dass das Fieber Gefahren mit sich bringe, war ja auch den älteren Beobachtern nicht entgangen; wir haben oben bereits der Anschauungen Sydenham's über diesen Punkt Erwähnung gethan. Als weiteres Beispiel möge die lebendige und anschauliche Schilderung folgen, die ein portugiesischer jüdischer Arzt, Zacuto (1667) von den deletären Folgen des Fiebers entwirft. *Febris est hostis infectissimus, diligens, irrequietus, audax, temerarius, vitaeque fontis avidus per universum corpus saeviens, nemini parcens.*

Von den älteren Autoren war als schwerste Schädigung die febrile Consumtion des Organismus betont worden. Neu dagegen war die jetzt in aller Schärfe von Liebermeister formulirte Ansicht, wonach die Hauptgefahr des Fiebers in der Temperatursteigerung beruhe. Das Fieber kann nach Liebermeister an und für sich dem Organismus die erheblichsten Gefahren bringen; es ist in vielen Fällen die einzige und ausreichende Ursache des Todes; das Hauptmoment, wodurch es gefährlich und sogar tödtlich werden kann, ist der Ueberhitzung: „Ein Mensch, dessen Temperatur anhaltend 40° oder mehr beträgt, geht in Folge der Temperatursteigerung sicher zu Grunde; der eine schon nach wenigen Tagen, der andere erst nach etwas längerer Zeit, je nach der Resistenzfähigkeit des Einzelnen.“

Diese Lehre, die der rein theoretischen Speculation von den salutären Eigenschaften des Fiebers die durch das Experiment bewiesene Schädlichkeit desselben entgegengestellte, brach sich rasch Bahn; ihr für lange Zeit Einfluss auf das therapeutische Handeln zu sichern, kamen die Erfolge der Chemie dazu, die eine Reihe neuer Körper auffinden lehrte, mit denen es leicht gelang, den überhitzten Organismus von den angesammelten Wärmemengen zu befreien. Und während (cf. Kurt Sprengel, Geschichte der Medicin, Theil IV, S. 527 und Liebermeister, Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers, S. 394) zu den Zeiten Sydenham's unter dem Einfluss der herrschenden Doctrin der Einführung der Chinarinde in die Praxis der grösste Widerstand entgegengesetzt worden war, unterstützten sich jetzt theoretische

Anschauung und das praktisch erfolggekrönte Bestreben, immer neue fieberbekämpfende Mittel aufzufinden, wechselseitig, und die Bekämpfung der Temperaturerhöhung um jeden Preis wurde in den Vordergrund der Fiebertherapie gestellt.

Allerdings blieb die Reaction dagegen nicht aus: die experimentellen Grundlagen, auf denen Liebermeister seine Lehre von den Gefahren der Ueberhitzung begründet hatte, erwiesen sich als nicht ausreichend. Rosenthal, Naunyn und Andere konnten zeigen, dass die Resistenz von Thieren gegen höhere Temperaturgrade grösser war, als man angenommen hatte. Einflussreiche Kliniker (Cantani, Curschmann, Fräntzel, Heubner, Naunyn, Senator, vor allem aber Unverricht u. A.) machten nach ihren Erfahrungen am Krankenbette gegen die einseitige Auffassung von den Gefahren der Ueberhitzung Front.

Dazu kam, dass der Fortschritt in unseren Kenntnissen von der Aetiologie des Fiebers, vor Allem aber die bakteriologische Forschung, streng verpönte teleologische Vorstellungen in gewissem Sinne wieder zu Ehren brachte. Man erkannte das Fieber als einen durch dieselbe Ursache wie die Krankheit selbst ausgelösten Vorgang, der gesetzmässig fast jede bakterielle Invasion begleitet. Von der Gesetzmässigkeit eines durch die ganze Thierreihe der Warmblüter zu verfolgenden Actes bis zur Zweckmässigkeit war unter dem Einflusse Darwin'scher Lehren nur ein Schritt [Leyden und Fränkel¹⁾, Finkler²⁾], und so konnte man wieder der Auffassung zuneigen, in der „spontanen Erhöhung der Temperatur eine ererbte Abwehrmaassregel des Organismus zu erblicken, der danach diejenige Bruttемperatur verlässt, aufgibt, welche der Ansiedelung der pathogenen Bakterien so günstig, einladend war und dafür Temperaturen annimmt, die der Schmarotzer nicht verträgt“ (Filehne). Man lernte ferner eine Reihe von Selbstschutzeinrichtungen kennen, durch die der Organismus sich gegenüber den krankmachenden Einflüssen bis zu einem gewissen Grade erfolgreich zur Wehr setzt. Was lag auf Grund derartiger Thatsachen näher, als auch in der constantesten Begleiterscheinung der In-

¹⁾ Leyden und Fränkel, Dieses Archiv. Bd. 76.

²⁾ Finkler, Pflüger's Archiv. Bd. 18.

fection, dem Fieber eine Reaction des Körpers zu erblicken, die vielleicht manchmal nutzlos ist, oft sogar das nöthige Maass überschreitet, sicherlich aber nicht immer unterdrückt werden darf.

So sehen wir heute im Grossen und Ganzen den Liebermeister'schen Standpunkt verlassen, das Fieber als eine heilsame Regulationsvorrichtung vielfach anerkannt, aber nirgends bewiesen: „Ob die Erhöhung der Eigenwärme, sagt Unverricht in seiner Polemik gegenüber Liebermeister, etwas nützt, weiß ich ebenso wenig wie Herr Liebermeister das Gegentheil und es wird noch ausführlicher Untersuchungen bedürfen, ehe man einen solchen Satz endgültig widerlegt oder ihm wissenschaftliche Fundamente gegeben haben wird.“

In diesem Kampfe der Lehrmeinungen hat bisher die statistische Betrachtung klinischer Ergebnisse die Hauptrolle gespielt; der entscheidendere Weg, der des Experimentes, ist bisher nur wenig, und mit nicht geeigneter Versuchsanordnung betreten worden. Was darüber vorliegt, ist in kurzer Zusammenfassung Folgendes:

Zunächst war es Walther¹⁾), der den Effekt der erhöhten Körpertemperatur auf den Ablauf von Infectionen, und zwar zunächst der pneumonischen Infection bei Kaninchen untersuchte. — Er inficirte in fünf Versuchen je zwei möglichst gleiche Kaninchen mit gleichen Dosen Pneumoniebacillencultur, beliess das eine bei Zimmertemperatur und setzte das zweite in einen Wärmeschrank, in dem seine Körpertemperatur auf 40—42° stieg, und in dem es kürzere oder längere Zeit verblieb.

Bei allen diesen Thieren wurde für die Zeit der Erwärmung das Zustandekommen einer Allgemeininfektion verhütet; aber, sobald die Thiere durch Herausnahme aus dem Kasten dem wärmeerhöhenden Einfluss entzogen waren, begann die Allgemeininfektion denselben Verlauf wie beim Controlthier zu nehmen, um zum Tode zu führen.

Die künstliche Erwärmung hat so in allen Fällen mehr oder minder, je nach der Dauer der Erwärmung, lebensverlängernd gewirkt, ohne dass nach ihrem Abklingen der Eintritt der Infection oder ihr Verlauf modifizirt worden wäre.

¹⁾ Walther, Archiv für Hygiene. Bd. 12. 1891.

Ueber gleiche Versuche berichtete Rovighi¹⁾). Auch er fand, dass Erwärmung die Lebensdauer von mit menschlichem Speichel, mit den Bacillen der Kaninchensepticämie, mit Milzbrandbacillen infizirten Kaninchen und Meerschweinchen verlängerte, Abkühlung dagegen sie verkürzte. Turteltauben, deren normale Körpertemperatur 42° — $42,5^{\circ}$ beträgt, vertrugen die Speichelinfektion ohne Weiteres meist gut. Abgekühlt starben sie bald nach der Infection.

Endlich hat auch Filehne²⁾ die von ihm wiederholt vertretene Idee der Heilkraft des Fiebers experimentell zu stützen gesucht. Er berichtet über eine Versuchsreihe, in der er durch subcutane Injection von Erysipelkokken in das Kaninchenohr eine locale Infection herbeiführte und den unbeeinflussten Ablauf mit dem am künstlich erhitzten Thiere verglich.

Er fand, dass die Localaffection an letzterem zwar stärker ausgebildet, der Gesamtverlauf der Infection aber ein günstigerer war.

In naher Beziehung zu unserem Thema stehen noch einige weitere Arbeiten, in denen gleichfalls die Wirkung der erhöhten Körpertemperatur zwar nicht auf Infectionen, aber gegenüber Giften untersucht wurde.

Dochmann³⁾ brachte Katzen Curare bei und constatirte, dass erwärmte es besser vertrugen, als normal temperirte.

Hildebrandt⁴⁾ konnte dasselbe für Fermentintoxicationen feststellen, und neuestens hat Zeehuisen⁵⁾ in einer ausführlichen Arbeit gezeigt, wie eine Steigerung oder Herabsetzung der Körpertemperatur auch die Wirkung von Alkaloiden (Morphin, Apomorphin) auf den thierischen Organismus erheblich zu ändern vermag.

Infectionen und Intoxicationen verlaufen also, wie schon diese Versuche zeigen, bei künstlicher Änderung der Körpertemperatur anders, als ohne Beeinflussung derselben, und zwar günstiger, wenn die Körpertemperatur erhöht, ungünstiger, wenn sie erniedrigt wird. —

¹⁾ Rovighi, Prager med. Wochenschr. 1892. No. 26.

²⁾ Filehne, From the Proceedings of the Phys. society. 11. August 1894.

³⁾ Dochmann, Wiener med. Wochenschr. 1889.

⁴⁾ Hildebrandt, Dieses Archiv. Bd. 122.

⁵⁾ Zeehuisen, Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 35.

Was aber die Bedeutung aller mitgetheilten Versuche für die vorliegende Frage abzuschwächen geeignet ist, und was Gegner der Lehre von der Heilkraft des Fiebers ihnen gegenüber immer einwenden können, das ist der Umstand, dass in ihnen die Erhöhung der Körpertemperatur in einer dem fieberhaften Prozesse wenig entsprechenden Weise bewirkt wurde. — Denn sie geschieht durch Einsetzen der Thiere in erwärmte Behälter, also rein passiv. Es handelt sich einfach um eine in Folge der hohen Aussentemperatur eintretende künstliche Wärmestauung, und es ist klar, dass hierbei ganz andere Verhältnisse in Frage kommen, als wenn aus inneren Ursachen der Anstieg der Körpertemperatur erfolgt. Im ersten Falle wehrt sich das Thier mit allen ihm zu Gebote stehenden Regulationsmitteln gegen eine Erhöhung der Körpertemperatur, im letzteren strebt es einer solchen zu. Die Wärmevertheilung ist bei den künstlich erwärmten Thieren eine gänzlich andere, die Peripherie bedeutend heißer, als bei den gleichen Temperaturgraden im Fieber.

Das ganze äussere Verhalten des Thieres, der Modus seiner Regulation, die circulatorischen Verhältnisse, soweit der Zustand der dem Auge zugänglichen Gefässe ein Urtheil zulässt, zeigen tiefgreifende Unterschiede zwischen dem künstlich erhitzten und dem spontan seine Körpertemperatur erhöhenden Thiere.

Ob auch Unterschiede im Ablauf des Stoffwechsels bestehen, lässt sich auf Grund der nicht übereinstimmenden Resultate, die über den Stoffwechsel bei künstlicher Erwärmung vorliegen, mit Sicherheit nicht angeben.

Abgesehen von diesen qualitativen Differenzen erscheint noch mit Rücksicht auf einen weiteren Umstand die Erzeugung der Körpertemperatursteigerung durch künstlich erzwungene Ueberhitzung nicht eben geeignet. Wir meinen die Dauer und den Grad der Erwärmung, bis zu denen man gehen darf. — Selbstverständlich kann man, das beweisen klinische Erfahrungen, eine Einwirkung der gesteigerten Körpertemperatur nur erwarten, wenn sie langdauernd und continuirlich ist. Das kann man aber auf die geschilderte Art nur unter grossen Schwierigkeiten und im Einzelfall nur unsicher erreichen. Ein grosser Theil der Thiere stirbt, die überlebenden werden so geschwächt und so wenig

widerstandsfähig, dass sie für Infektionsversuche unbrauchbar sind.

Die angegebenen Umstände liessen es uns nothwendig erscheinen die Körpertemperatursteigerung nicht durch künstliche Wärmezufuhr herbeizuführen, sondern durch Eingriffe, die neben möglichst geringer Schädigung der Thiere die Wärmeökonomie ähnlich wie im spontanen Fieber, nehmlich aus inneren Ursachen beeinflussen, und gestatten die Thiere Tage und Wochen unter erhöhter und zwar sehr beträchtlich erhöhter Körpertemperatur zu halten.

So viele Mittel auch hierfür zu Gebote zu stehen scheinen, so waren doch aus verschiedenen Gründen die meisten nicht anwendbar.

Die Injection eitriegen oder jauchigen Materials oder von Bakterienprodukten verbot sich durch die ganz unsichere und unzureichende Wirkung¹⁾; wäre aber selbst eine bedeutende Körpertemperatursteigerung sicher zu erzielen, so würden doch mit diesen Substanzen zugleich fremde Stoffe injicirt, und nach neueren Erfahrungen muss man mit der Möglichkeit rechnen, dass diese auf die Bakterien, die wir prüfen wollten, bezw. auf deren Gifte einen Virulenz verändernden Einfluss ausübten. Was wir für die Wirkung der Körpertemperaturerhöhung hielten, konnte der paralysirende Effekt der eingeführten Fiebermittel sein.

Deshalb gingen wir²⁾ nach einigen Versuchen mit sterilisirter Heujauche zum sog. Hirnstich über, d. h. zur durch Stichverletzung bewirkten Reizung des im Corpus striatum gelegenen, als Wärmecentrum aufgefassten Punktes.

Die Vorzüge dieser Methode liegen darin, dass bei einiger Uebung sehr intensive und langdauernde Steigerungen der Körpertemperatur zu erzeugen sind, dass beim Abklingen der Wirkung des ersten Stiches ein zweiter eine neue Steigerung hervorrufen, bezw. die noch bestehende verlängern kann.

Die gestochenen Thiere verhalten sich ferner, was ihren Stoffwechsel, ihre Wärmeökonomie betrifft, wie fiebernde.

¹⁾ Vergl. besonders die ausführliche Arbeit von Krebl, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 35.

²⁾ Für die folgenden Untersuchungen hatten wir uns der Unterstützung aus den Mitteln der Gräfin Bose-Stiftung zu erfreuen.

Allerdings würden sie auf Grund ihres äusseren Verhaltens nur mit aseptisch fiebernden in Parallele zu stellen sein; denn irgend welche Krankheitserscheinungen sind an ihnen nicht zu beobachten. Die Thiere sind munter, fressen, so dass man einigermaassen erstaunt ist, in *ano* eine Temperatur von $41,5^{\circ}$ — 42° zu finden. Entgegen der vielfach verbreiteten Anschauung, dass derart operirte Thiere nur kurze Zeit leben, günstigen Falls aber nach einigen Wochen zu Grunde gehen, gelang es uns sie für Monate zu erhalten, ohne dass nach Ablauf der Körpertemperaturerhöhung irgend etwas Krankhaftes an ihnen zu bemerken war.

Allerdings haftet der Methode namentlich bei noch mangelnder Uebung der Uebelstand an, dass man den Erfolg nicht in jedem Falle in der Hand hat. Denn einerseits gelingt es nicht immer, den fraglichen Punkt zu treffen, andererseits ereignet es sich zuweilen, dass, wenn auch das Wärmecentrum getroffen ist, doch Nebenverletzungen gesetzt werden, denen die Thiere nach kürzerer oder längerer Zeit erliegen; ganz ausgeschlossen sind auch nicht, trotz der Bemühung aseptisch zu operiren, Eiterungen an den Hirnhäuten, die zum Tode führen. Solche Fälle, über die das Verhalten der Thiere und die Section Aufschluss giebt, sind natürlich für die Beurtheilung der Wirkung der Körpertemperaturerhöhung auf die erzeugte Infection nicht zu verwerthen, und sie bedingen es, dass nicht in allen Fällen die, wie sich zeigen wird, günstige Wirkung der gesteigerten Körpertemperatur zur Beobachtung gelangt.

Wir haben bisher stets von Körpertemperatursteigerungen, die wir hervorriefen, gesprochen, nicht von Fieber.

Wenn auch sonst in allen wesentlichen Beziehungen die gestochenen Thiere sich wie Fiebernde verhalten, so besteht doch, wenn man sich auf den Liebermeister-Filehne'schen Standpunkt stellt, eine Differenz darin, dass durch den Hirnstich die „Einstellung“ der Körpertemperatur sich nicht ändert, wie der eine von uns (Richter) vor längerer Zeit schon dargethan hat¹⁾.

Indess meinen wir, ist diese Differenz wohl für die Theorie der Körpertemperatursteigerung, nicht aber für unsere Frage von Belang.

¹⁾ P. F. Richter, Dieses Archiv. Bd. 123.

Mehr Bedeutung könnte man einem zweiten Unterschiede beimessen, den wir im Verlaufe unserer Untersuchungen constatiren konnten zwischen den künstlich erwärmten und gestochenen Thieren einerseits und den nach Infection fiebernden andererseits. Er betrifft das Verhalten der Blutalkalescenz und ist bisher nicht bekannt gewesen.

Wie der eine von uns [Loewy¹⁾] früher bereits mitgetheilt, ist die auf Grund von Kohlensäurebestimmungen des Blutes begrundende, fast allgemein verbreitete Annahme einer constanten Alkalescenzverminderung des Blutes im Fieber so allgemein ausgedrückt nicht richtig. Die Alkalescenzwerthe, die man durch Titration erhält, liegen innerhalb der normalen Grenzen oder sind unter Umständen erhöht, ein Befund der von v. Limbeck und Steindler²⁾ bestätigt wurde.

Wir haben nun diesen Punkt in einer grösseren Reihe von Thierversuchen weiter verfolgt und fanden in Infectionsfiebern eine Alkalescenzsteigerung, die zwar nicht constant, aber sehr häufig vorhanden war. Dagegen war dies bei Steigerungen der Körpertemperatur durch künstliche Erwärmung oder Stich nie zu constatiren. Vielmehr war sie entweder constant, d. h. schwankte innerhalb der Fehlergrenzen nach oben oder unten, oder sie sank in erheblichem Maasse.

Ersteres war in der überwiegenden Zahl der Versuche der Fall, während das stärkere Absinken zu den Ausnahmen gehörte. Es zeigte sich weiterhin, dass das erheblichere Sinken der Blutalkalescenz in eigenthümlichen Verhältnissen begründet war, auf die an anderer Stelle näher eingegangen werden wird.

Als Beispiele mögen die in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellten Versuche dienen.

Die Blutalkalescenzverhöhung haben wir aber nicht nur in infectiösen Fiebern gefunden, sondern auch bei fieberlos verlaufenden Infectionen, ferner bei Intoxications mit Bakterien-giften, auch mit Proteinen, und konnten damit zugleich bestimmte weitere Veränderungen im Organismus feststellen, auf die jedoch an dieser Stelle näher einzugehen zu weit führen würde.

¹⁾ Loewy, Centralbl. für die med. Wissenschaft. 1895.

²⁾ v. Limbeck und Steindler, Centralbl. für innere Med. 1895.

Versuch No.		Körper- temp.	Alkalescenz		
			von 100 ccm Blut in mg NaHO		
1.	7. März 1895	39,1	541,0	vor	Pneumokokkeninfection
		40,5	715,2	nach	
2.	25. Juli 1895	39,2	320,6	vor	Eiterinfection
		40,5	346,0	nach	
3.	15. April 1896	38,8	564,96	vor	Diphtherieinfection
		40,7	632,16	nach	
4.	17. Mai 1895	39,2	364,3	vor	Hirnstich
		40,0	349,3	nach	
5.	22. Juli 1895	38,8	311,8	vor	Wärmestauung
		41,5	294,2	nach	
6.	23. Juli 1895	40,0	328,1	nach	Hirnstich } dasselbe Thier
		40,5	332,8	nach	
7.	24. Juli 1895	39,2	312,3	vor	Hirnstich } wie in Versuch 4
		40,5	292,5	nach	
9.	27. Juli 1895	38,7	292,9	vor	Wärmestauung
		40,6	278,56	nach	
10.	18. Juli 1895	38,7	332,8	vor	Hirnstich
		41,2	270,4	nach	
11.	18. Juni 1895	39,1	422,3	vor	Hirnstich.
		41,1	347,3	nach	

Jedenfalls glauben wir nach unseren Erfahrungen Grund zu der Annahme zu haben, dass, wo eine Alkalescenzerhöhung in infectiösen Fiebern sich findet, sie eine Folge der Infection ist, durch das inficirende Agens bedingt ist, und nur dann mit dem Fieber in Zusammenhang gebracht werden kann, wenn man sich auf den Standpunkt stellt, in den Begriff des Fiebers zugleich den der Infection hineinzulegen. —

Ist nun die eine Schwierigkeit: genügend hohe und genügend langdauernde Körpertemperaturerhöhungen aus inneren Ursachen hervorzurufen, durch einen oder mehrere gelungene Wärmetische zu beheben, so tritt uns eine zweite darin entgegen, ein inficirendes Material zu wählen, das sicher, innerhalb ganz bestimmter und zwar kurzer Zeit und in bestimmten Dosen das Versuchsthier tödtet.

Als Versuchsthiere benutzten wir ausschliesslich Kaninchen. Grössere Thiere konnten wir aus äusseren Gründen nicht ver-

wenden, kleinere — Meerschweinchen oder Mäuse — darum nicht, weil wir, wenn wir selbst von der für diese Thiere noch nicht ganz durchgebildeten Technik des Hirnstichs abssehen, mit den Infectionversuchen weitere verbanden, die die Untersuchung des Blutes betrafen und grössere Blutmengen erforderlich machten, als sie Meerschweinchen oder gar Mäuse ohne schwere Schädigung hergeben konnten.

Die Zahl der pathogenen Organismen, die wir von den oben erörterten Gesichtspunkten aus verwenden konnten, erwies sich als sehr beschränkt.

Nach einer grossen Reihe, mit verschiedenen Mikroorganismen angestellter aber misslungener Vorversuche, fanden wir folgende als die geeignetsten:

1) Allgemeininfektion erzeugende:

a) solche, die schon durch eine Temperaturerhöhung, wie wir sie im Thiere herbeiführen können, in ihrer Virulenz verändert werden: Pneumokokken;

b) solche, bei welchen eine Temperatur von 41° — 42° , so weit bekannt, die Virulenz nicht beeinflusst. Hier benutzten wir Hühnercholera, den Typus zugleich der virulentesten und in ihrer Infectiosität zuverlässigsten Mikroben.

2) Zur Hervorrufung von zunächst localisirt bleibenden Infectionen bedienten wir uns des Schweinerothlaufs.

Ausser den Culturen selbst stellten wir dann aus später zu besprechenden Gründen eine Reihe von Versuchen mit Diphtherie-gift (Aronson) an.

Wir haben im Ganzen 62 Versuche angestellt, von denen allerdings durch zu geringe Wirksamkeit der Culturen, durch Nebenverletzungen, durch Auftreten von Wundkrankheiten eine grössere Zahl misslungen sind. Es bleiben im Ganzen 39 verwerthbare übrig; davon kommen auf Infection mit Pneumokokken 9, mit Hühnercholera 21, mit Schweinerothlauf 4, mit Diphtherie-gift 5. —

Wir gingen so vor, dass wir an einer Reihe von Control-thieren, meist von gleichem Wurf und annähernd gleichem Ge-wicht wie die Versuchsthiere die minimale tödtliche Dosis und die Zeit des Eintritts des Todes bestimmten. Die Infection geschah stets um die quantitativen Verhältnisse genau abzumessen,

durch subcutane oder intravenöse Injection mit entsprechend verdünnten Bouillonculturen der betreffenden Mikroorganismen. Eine weitere Reihe von Thieren wurde trepanirt und gestochen, und nach Eintritt der Körpertemperaturerhöhung in derselben Weise mit der gefundenen tödtlichen Minimaldosis oder einem Mehrfachen davon inficirt. Wegen der Methode des Hirnstichs verweisen wir auf die bekannte Arbeit von Aronsohn und Sachs¹⁾.

Was das allgemeine Resultat betrifft, so kann es als sicherer experimenteller Beweis für die Thatsache betrachtet werden, dass nach der so erzielten Körpertemperatursteigerung der Ablauf der Infectionen günstig beeinflusst wurde. Denn keines der Versuchsthiere, selbst wenn es excessiv hohe Körpertemperaturen erreichte (über 42°), starb früher als die Controlthiere. Dagegen zeigten fast alle Lebensverlängerungen, ein Theil überlebte die für das Controlthier absolut tödtliche Infection. — Das Ergebniss trifft in gleicher Weise für Pneumokokken, Hühnercholera- und Schweinrothlaufbacillen zu; ebenso für Diphtheriegift. — Im Einzelnen gestalteten sich die Ergebnisse folgendermaassen:

I. Pneumokokkeninfection: Ausgeführt 9 Versuche, misslungen 3. Die Resultate der 6 gelungenen sind folgende: 1) Controlthier stirbt nach 20 Stunden, Versuchsthier, nach Anstieg der Körpertemperatur auf 41,1° mit der hundertfachen Dosis geimpft, stirbt nach 30 Stunden. 2) Controlthier tott nach 20 Stunden, Versuchsthier geimpft bei 41,7° mit zehnfacher Dosis stirbt nach 48 Stunden. 3) Controlthier lebt 50 Stunden, bei 41,5° geimpftes Thier lebt 74 Stunden. 4) Controlthier lebt 48 Stunden, bei 41,5° mit vierfacher Dosis geimpftes überlebt. 5) Controlthier stirbt nach 3 Tagen, mit gleicher Dosis bei 40,4° geimpftes lebt 6 Tage. 6) Controlthier stirbt nach 3 Tagen; mit gleicher Dosis bei 40,3° geimpftes überlebt. Betrachtet man den Ablauf genauer, so zeigen sich bemerkenswerthe Differenzen bei den verschiedenen Thieren.

Bei den vorstehend verzeichneten Controlthieren, wie auch bei einer grösseren Zahl anderer zu anderen Zwecken mit tödtlichen Pneumokokken-Dosen vergifteter Thiere war der Temperaturanstieg in folge der Infection relativ gering. Er betrug

¹⁾ Aronsohn und Sachs, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 37.

nur wenige Zehntelgrade, erreichte die Temperatur von 40° nicht, oder überstieg sie nur um $\frac{1}{10} - \frac{2}{10}^{\circ}$, wenn nach Verimpfung sehr grosser Mengen infectiösen Materials der Tod sehr schnell, innerhalb 24 Stunden, eintrat. Lebten die Thiere länger, bis 48 Stunden, so erhob sich die Temperatur bis $40,5^{\circ}$, auch bis $40,8^{\circ}$. So hohe Körpertemperaturen wie die gestochenen zeigte kein einziges dieser Controlthiere. Nur nach Verimpfung so kleiner Mengen, dass der Tod erst nach 5—6 Tagen eintrat, waren vorübergehend Körpertemperaturen von $41,3 - 41,5^{\circ}$ zu constatiren. Stets ging dem Tode ein mehrstündiges Sinken der Körpertemperatur bis unter die Norm (bis zu $36,5^{\circ}$) voran, so dass daraus der alsbaldige Tod in allen Fällen prognosticirt werden konnte.

In letzterem Punkte verhielten sich die gestochenen Thiere, die der Infection erlagen, ebenso; begann in den ersten Tagen ihre Temperatur zu sinken, so war dies ein sicheres Zeichen des eintretenden Todes. — Besonders interessant gestaltete sich der Krankheitsverlauf der beiden die Infection überlebenden Thiere, sie hatten analog der Pneumonie des Menschen, ein siebentägiges continuirliches Fieber, das kritisch, d. h. innerhalb noch nicht 24 Stunden, zur Norm fiel, sodann noch etwas weiter absank, um nach einiger Zeit zur Normaltemperatur anzusteigen.

Als Beispiel diene die Curve des Thieres aus Versuch 4:

			Körper- temperatur
	Uhr	Min.	
25. Febr. 1895	10	30	39,9 in ano; trepanirt um 10 Uhr 30 Min.
	11	45	41,5
	12	45	41,5 Infection mit 0,0002 ccm Pneumonie- bouillioncultur.
	4	—	41,0
	6	30	40,9
26. Febr. 1895	10	40	40,5
	12	45	40,7
	4	30	40,6
	6	20	40,5
27. Febr. 1895	9	30	41,3 Thier vollkommen munter, frisst gut.
	11	—	41,8
	1	—	41,5
	5	—	41,8
	6	30	41,7

				Körper- temperatur	
	Uhr	Min.			
28. Febr. 1895	8	30	41,8	Thier ganz mobil.	
	10	30	41,5		
	12	40	41,1		
	3	40	41,3		
	6	—	40,5		
1. März 1895	9	—	41,1		
	12	—	41,8		
	3	—	41,7		
	6	—	42,2		
2. März 1895	8	40	41,5	Thier munter, frisst gut.	
	10	30	41,5		
	1	30	41,3		
	4	—	41,0		
3. März 1895	11	30	40,5		
	1	—	40,3		
4. März 1895	9	30	39,5	44 ruhige Respirationen.	
	10	45	39,5		
	1	—	38,8		
	4	—	39,0		
5. März 1895	1	30	38,7		
	4	—	38,8		
	6	30	38,3		
6. März 1895	10	—	38,1		
	1	—	38,8		
	4	—	38,1		
	6	—	38,2		
7. März 1895	10	30	38,8		
	12	—	38,6		
	6	—	38,7		
8. März 1895	10	—	39,2		
9. März 1895	10	—	39,1		
15. März 1895	10	—	39,7	Thier bleibt am Leben.	

II. Hühnercholera: Ausgeführt 21 Versuche. Es würde zu weit führen, alle mit Hühnercholerabouilloncultur angestellten Versuche im Einzelnen zu besprechen. Da die Resultate hier auch weniger prägnant sind, wollen wir nur eine allgemeine Uebersicht geben.

Zunächst muss erwähnt werden, dass wir theilweise so virulente Culturen in Händen hatten, dass es nicht gelang, die minimale tödtliche Dosis festzustellen. Selbst $\frac{1}{10000}$ mg tödte noch in 15—16 Stunden. In diesen Fällen hatte der Hirnstich

gar keinen Effekt; die gestochenen Thiere starben genau ebenso schnell wie die Controlthiere. Anders war es bei älteren und schwächeren Culturen. Hier gelang es bei nicht übermässiger (mehr als 1000facher) Dosis Lebensverlängerungen zu erzielen. Dagegen trat Heilung in keinem Falle ein.

Die Lebensverlängerungen betrugten bei 1000facher Dosis: 14—27 Stunden. Eben so viel auch nur bei 6—10fach tödtlicher. Auffallend war, dass auch bei einfach tödtlicher Dosis die Lebensverlängerung keine viel erheblichere war, dass also der erzielte Effekt in keinem Verhältniss zur Grösse der inficirenden Dosis stand, während dies bei den Pneumokokken annähernd der Fall war.

Dieses Verhalten, wie auch die eigenthümliche Art des Todes macht es wahrscheinlich, dass es sich um eine lethale Toxinwirkung handelt. Der Tod trat stets plötzlich bei den eben noch munteren, kräftigen Thieren ein und zwar ohne Unterschied bei den gestochenen, länger lebenden, wie bei den Controlthieren.

Im Allgemeinen war also zwar eine Wirkung der Körpertemperaturerhöhung zu konstatiren, aber sie war geringfügig.

III. Schweinerothlauf. Die zu geringe Virulenz einer Reihe von Schweinerothlaufculturen, wie auch das schnelle Unwirksamwerden derselben bei Anfangs so starkem Virulenzgrade, dass der Tod in wenigen Tagen erfolgte, ist der Grund dafür, dass wir trotz einer grossen Zahl diesbezüglicher Versuche nur 4 gelungene aufzuweisen haben.

Die Impfung geschah in das Ohr, der Verlauf der Infection war daher gut zu verfolgen.

Was Filehne¹⁾ in seinen Versuchen mit Erysipelkokken von den erwärmten Thieren angiebt, fanden auch wir bei unseren gestochenen, in ihrer Körpertemperatur erhöhten Thieren, dass nehmlich der Localprozess intensiver war und sich schneller und weiter ausdehnte, als bei den Controlthieren²⁾. — Die ersten 3—4 Tage verläuft der Prozess am Ohr gewöhnlich progredient. Die Thiere machten in dieser Zeit nicht den Eindruck allgemeinen Erkranktseins. Vom 3. oder 4. Tage an begann dann der Prozess

¹⁾ Filehne, a. a. O.

²⁾ Vergl. hierzu auch Samuel, Dieses Archiv, Bd. 127.

am Ohre sich zurückzubilden, zugleich erschienen die Thiere krank und die Controlthiere starben am 4.—5. Tage, die gestochenen lebten noch einige Tage, um dann gleichfalls zu sterben oder erholten sich und blieben am Leben.

Erwähnenswerth ist, dass die Controlthiere, ebenso wie wir es von den Pneumoniehieren mittheilten, nur in sehr geringem Maasse fieberten. Ihre Körpertemperatur stieg nur am 3. Tage nach der Impfung auf wenige Zehntel über 40° an und sank nach 24—36 Stunden wieder unter 40° ab.

Die Lebensverlängerungen der gestochenen Thiere betrugten:

In Versuch 1 und 2: 3 Tage; die Controlthiere lebten 4 Tage, die gestochenen 7 Tage. Infection fand mit einfach tödtlicher Dosis statt.

Versuch 3: 3 Tage. Controlthier lebt 6 Tage; gestochenes 9 Tage.

Versuch 4: Controlthier lebt 6 Tage; gestochenes überlebt.

IV. Diphtheriegift. Das Diphtheriegift (Aronson) war vollkommen steril und hielt sich, wie wir uns überzeugten, monatelang bei gleicher Virulenz. — Im Ganzen haben wir fünf Versuche zu verzeichnen. In dem einen bekam das gestochene Thier am Tage des Stichs und der Impfung heftige Diarrhöe und starb nach 48 Stunden. Die Section ergab starke Enteritis.

Bei den vier übrigen Versuchen wurde dreimal mit einfach tödtlicher Dosis vergiftet. Es lebten die gestochenen Thiere länger als die Controlthiere, zweimal um je 24 Stunden, einmal um 3 Tage. Im 4. Versuch, in dem die doppelt tödtliche Dosis verwandt wurde, überstand das Thier die Infection und blieb am Leben.

Ueberblicken wir die mitgetheilten Resultate, so ist ein günstiger Einfluss der Körpertemperaturerhöhung auf den Ablauf der angeführten Infectionen, wie der Intoxication mit Diphtheriegift ausser Zweifel.

In allen Versuchen — von den mit Hühnercholera in über 1000facher tödtlicher Dosis unternommenen glauben wir absehen zu dürfen — lebten die gestochenen Thiere länger als die Controlthiere, eine Anzahl wurde definitiv geheilt.

Am ausgesprochensten waren die günstigen Ergebnisse bei

Pneumonie, dann bei Schweinerothlauf und Diphtheriegift; am wenigsten augenfällig bei Hühnercholera.

Soweit die von uns ermittelten Thatsachen. — Sie lassen, wie wir glauben, den sicheren Schluss zu, dass Thiere bei einer fieberhaft gesteigerten Körpertemperatur gewissen Infektionen und Intoxicationen mit Bakteriengiften grössere Widerstandskraft entgegensetzen, ja, sonst absolut tödtliche Infektionen überwinden können.

Es vermag also, wie unsere Versuche beweisen, eine aus inneren Ursachen gesteigerte Körpertemperatur einen heilenden Einfluss auszuüben.

Es würde nun die Frage zu erörtern sein, wodurch wirkt die Steigerung der Körpertemperatur in heilendem Sinne?

Der Möglichkeiten, mit denen man hier zu rechnen hat, sind viele. Zunächst kann es sich um eine Einwirkung auf die Bakterien selbst handeln, ihre Entwicklung bezüglich Giftbildung kann gehemmt werden. Oder es kann auch das von ihnen gebildete Gift abgeschwächt, mehr oder minder paralysirt werden. — Andererseits könnte aber auch die Steigerung der Körpertemperatur auf irgend eine Weise eine Steigerung der Widerstandskraft, eine Festigung des Organismus gegenüber den Bakterien bewirken, ohne dass diese in ihrem Verhalten wesentlich beeinflusst wurden.

Weiter drängt sich dann die Frage auf, da doch mit der Körpertemperatursteigerung complicirte und manchfache Veränderungen im Organismus vor sich gehen, welcher Factor ist der eigentlich wirksame? Ist es die Steigerung der Körpertemperatur an sich? Sind es die damit einhergehenden Aenderungen des Stoffwechsels, die durch ihre Höhe oder ihr Abweichen von der Norm wirken?

Eine so exacte Antwort unsere Versuche auch von der Thatsache der Heilwirkung geben, so können wir über die Art ihrer Wirkung nur eine theilweise befriedigende Erklärung geben, theils weil wir noch nicht in der Lage waren, die einzelnen in Betracht kommenden Punkte zu prüfen, theils weil manches vor der Hand überhaupt noch ausserhalb des Bereiches experimenteller Prüfung fällt.

Einzelne Punkte haben wir allerdings in Angriff genommen. So versuchten wir festzustellen, ob das Ueberstehen der Infection mit einer vollkommenen Vernichtung oder Unschädlichmachung der Krankheitserreger einhergeht, oder ob die geheilten Thiere noch virulente Bakterien enthalten.

Zu dem Zweck verimpften wir Blut oder Gewebsstückchen einzelner durchgekommener Thiere weiter. Die Resultate waren wechselnd, und wir können bei der erst geringen Zahl der Versuche sichere Angaben noch nicht machen.

Ferner hofften wir einen weiteren Anhalt dafür finden zu können, worauf der sich einleitende Heilungsvorgang beruhe, und forschten nach etwaigen Änderungen im Organismus der gestochenen Thiere, denen man eine günstige Wirkung beimesse

nen konnte.

Es liegt ja nahe daran zu denken, dass die erhöhte Körper-temperatur als solche wirksam sei. Aber eine solche directe Wirkung wäre doch nur da heranzuziehen, wo eine Temperatur von 41° — 42° bereits verändernd auf Entwicklung und Virulenz der Infectionserreger sich geltend macht.

Unter den Bakterien, bei denen dies der Fall ist, kommen für uns zunächst die Pneumokokken in Betracht.

Von ihnen hat Pipping in einer unter Friedländer's Leitung gefertigten Dissertation (citirt nach Unverricht) bereits vor längerer Zeit festgestellt, dass die bei Pneumonien zur Beobachtung kommenden Temperaturen zwar die Pneumokokken selbst nicht vernichten, aber doch im Stande sind, einen schädigenden Einfluss auf sie auszuüben. Das zeigt sich nicht nur an ihrer verlangsamten Entwicklung, sondern auch morphologisch an verkümmerten und degenerativen Formen, die bei dieser Temperatur beobachtet werden.

Von anderen Bakterien, die durch solche Hitzegrade schädlich beeinflusst werden, welche noch an der oberen Grenze fieberhafter Temperatursteigerungen liegen, wären noch Tuberkel- und Milzbrandbacillen zu erwähnen. Aber bei beiden ist zur Abschwächung ihrer Virulenz eine so lange Temperaturerhöhung auf 42 — $42,5^{\circ}$ nothwendig, wie sie, selbst wenn sie mit dem Fortbestehen des Lebens verträglich wäre, beim Menschen jedenfalls niemals erreicht wird. Bei der Mehrzahl der übrigen Krank-

heitserreger liegt aber gerade bei diesen Temperaturen das Wachsthumsoptimum; für sie kann also dieses Moment nicht in Betracht kommen.

Eben so wenig war uns etwas bekannt über die Wirkung mehr oder weniger langer Temperaturerhöhung auf 42° auf die Virulenz des Diphtheriegiftes. Wir haben deshalb einige Versuche darüber angestellt, ob die Erwärmung auf die genannten Temperaturen an sich geeignet sei, die Wirksamkeit desselben zu beeinflussen. Die Ergebnisse waren folgende:

1. Injection von 0,3 ccm Diphtheriegift (Aronson) in das subcutane Gewebe eines Kaninchens. Thier stirbt nach 28 Stunden, nachdem während der letzten 6 Lebensstunden die Körpertemperatur subnormal gewesen war. Sie war nach 6 Stunden auf $40,7^{\circ}$ gestiegen, nach 14 Stunden wieder zur Norm abgefallen.
2. Kaninchen vom selben Wurf; erhält 0,3 ccm desselben Giftes, das 24 Stunden auf $42,5^{\circ}$ erhitzt war. Am ersten Tage steigt die Temperatur bis $40,2^{\circ}$, am zweiten bis 40° , am dritten ist sie völlig normal.
3. Ein weiteres Kaninchen dieses Wurfes erhält 0,3 ccm des Giftes, das 3 mal 24 Stunden auf $42,0^{\circ}$ erhitzt war. Es fiebert überhaupt nicht und zeigt gar keine Krankheitserscheinungen.

Wir glauben aus diesen Versuchen schliessen zu dürfen, dass an der günstigen Wirkung gegen die Diphtherieintoxication, welche die Körpertemperaturerhöhung bei unseren gestochenen Thieren zu Wege gebracht hat, die gesteigerte Eigenwärme als solche in erster Reihe betheiligt sei.

Dagegen können wir in unseren Versuchen mit Schweine-rothlauf und Hühnercholera auf diesen Factor nicht recuriren, müssen hier vielmehr andere Momente für die wirkenden ansehen; Momente, die wohl auch bei der Pneumokokkeninfektion und Diphtherievergiftung — neben der Wirksamkeit, die die gesteigerte Körpertemperatur an sich übt — zur Geltung kommen. Denn bei jeder aus inneren Ursachen erhöhten Temperatur des Thierkörpers tritt zugleich eine Reihe weiterer Veränderungen im Ablauf der chemischen Prozesse auf, deren Bedeutung für den Ablauf von Infectionen man in Betracht ziehen muss.

Der am längsten und am besten bekannte Zeuge dafür ist der Eiweissmehrzerfall, neben dem neuere Untersuchungen auch qualitative Abweichungen der Chemie des Blutes und des Harns festgestellt haben.

Diese Abweichungen stellen Aenderungen des Nährbodens der Bakterien dar, und wir wissen aus neueren Untersuchungen, wie sehr selbst geringfügige Aenderungen seiner Zusammensetzung für das Maass der Vermehrung der Krankheitserreger und den Grad ihrer Virulenz von Wichtigkeit sind.

Die Veränderungen des Chemismus, die am Thierkörper bisher festgestellt sind, sind verhältnissmässig grober Natur; feinere, die sich im Stoffwechsel der Organe abspielen, sind mit unseren heutigen Methoden nicht exact nachzuweisen. Nur einen Indicator dafür haben wir, der experimentell uns leicht zugänglich ist, das ist das Verhalten der Alkalescenz des Blutes.

Sie erfährt, wie seit langem bekannt, im Fieber eine Abweichung von der Norm, und sie ist darum so beachtenswerth, weil neuerdings ein bestimmter Zusammenhang zwischen dem Alkalescenzgrade des Blutes und der Widerstandskraft gegen Infektionen aufgedeckt worden ist, so zwar, dass eine Steigerung des ersten zu einer Erhöhung, Sinken dagegen zu einer Verminderung der Widerstandskraft führt¹⁾.

Auf Grund dieser Thatsache lag es nahe, die Blutalkalescenz bei Körpertemperatursteigerung nach Hirnstich, wie nach Einsetzen in eine Wärmekammer genauer festzustellen.

Wir haben in der oben gegebenen Tabelle eine Anzahl dieser Versuche, deren wir eine grössere Reihe ausgeführt haben, zusammengestellt. Wir fanden keine Steigerung derselben, in den meisten Fällen ein Constantbleiben, in wenigen ein Sinken.

Dagegen konnten wir ein Steigen der Blutalkalescenz vielfach constatiren, wo Fieber und Infektion gleichzeitig vorhanden waren. Dieses Ansteigen scheint uns, wie oben schon erwähnt, eine Reaction des Organismus zu sein, die durch das, Fieber und Infektion gleichzeitig erregende, Agens ausgelöst wird.

Für das Infectionsfieber kann das Verhalten der Blutalkalescenz also von Bedeutung sein, für unsere experimentell gesetzte Körpertemperatursteigerung kann es jedoch nicht in Betracht kommen.

In den theoretischen Erörterungen über den Heilwerth des Fiebers wird von vielen Seiten ein besonderes Gewicht auf die

¹⁾ s. Foder (Centralbl. f. Bakteriol. Bd. VII) u. A.

Wirkung der quantitativen Veränderung des Stoffwechsels, auf die Steigerung der Verbrennungsprozesse im Thierkörper gelegt. Das Fieber soll „durch Feuer reinigend“ wirken, die erhöhte Oxydation in den Geweben wird als etwas besonders Wirksames angesehen.

Diese Ansicht setzt voraus, dass im Fieber wirklich eine erhebliche Steigerung der Oxydationen stattfinde. Das ist aber gewöhnlich nicht der Fall. Der Anstieg der Oxydationsprozesse ist, wenn auch bei Thieren vielleicht beträchtlicher als beim Menschen, jedenfalls verhältnismässig gering und nicht den Steigerungen an die Seite zu stellen, die z. B. bei schon mässigen Muskelbewegungen stattfinden. Und doch wird Niemand letzteren einen heilsamen Einfluss auf Infectionen zusprechen wollen.

Wir möchten daher der Thatsache, dass die Oxydationsprozesse im Fieber gesteigert sind, eine grössere Bedeutung in Hinsicht auf die Heilwirkung des Fiebers nicht beimessen.

Schliesslich haben wir noch der einen Frage unsere Aufmerksamkeit geschenkt, die durch die Untersuchungen der letzten Jahre in den Vordergrund des Interesses gerückt worden ist, nehmlich: ist bei unseren geheilten Thieren durch das Ueberstehen der Infection, bzw. Intoxication ein Impfschutz gewissen Grades und gewisser Dauer gegen Neuinfection erzielt worden oder nicht?

Es ergab sich, was a priori zu erwarten war, dass kein solcher Impfschutz bestand. Wir fanden, dass unsere geheilten Thiere 8 bis 14 Tage nach Ueberstehen der Krankheit einer neuen Infection mit dem Doppelten der zuvor verwendeten Dosis erlagen, ohne deutliche Lebensverlängerungen zu zeigen.

War somit der salutäre Einfluss der Temperaturerhöhung für den Organismus positiv erwiesen, so lag es nahe, diese Versuche gleichsam von der negativen Seite zu ergänzen, d. h. nachzusehen, wie sich im Gegensatz dazu der Ablauf der Infection gestalte, wenn der Temperaturanstieg künstlich hintangehalten, oder auf ein geringes Mass beschränkt wurde. Experimente in dieser Richtung hat bereits Rovighi angestellt. Auch wir fanden, wie er, dass die Körpertemperaturerniedrigung den umgekehrten Effekt ausübte, wie ihre Erhöhung. Der Verlauf der Infection war ein schwererer, rascher zum lethalen Ausgang

führender. Wir verfügen allerdings über keine grosse Anzahl solcher Versuche; sie in grossem Maassstabe fortzusetzen, nahmen wir Abstand, weil wir uns nicht verhehlten, dass gegen ihre Deutung erhebliche Bedenken nicht unterdrückt werden konnten. Denn die Häufung der verschiedensten Eingriffe: Hirnstich, Infection, wärmeherabsetzende Manipulationen machen es an und für sich nicht wunderbar, wenn das Versuchsthier eher erliegt, als das Controlthier. Dazu kommt, dass die Art und Weise, auf welche bei den nach Hirnstich hoch temperirten Thieren die Temperaturherabsetzung erzielt werden muss, durchaus keine indifferente ist. Die relativ unschädlichen Mittel, die wir in der menschlichen Pathologie als Antithermica verwenden, kamen hier wegen ihrer langsamem und milden Wirkung nicht in Betracht; wir mussten uns auf das Kairin und das Guajacol (letzteres erwies sich bei Aufpinselung auf die Haut als äusserst wirksam) beschränken, die einen jähnen Absturz der Temperatur bewirken, als intensive Blutgifte aber die Versuchsthiere erheblich schädigen.

Die wünschenswerthe Ergänzung nun, für die sich das Experiment als unzureichend erweist, liefert die Klinik. Die überaus grosse Anwendung, welche die Therapie der letzten Jahrzehnte von wärmeherabsetzenden Mitteln gemacht hat, hat reiche Erfahrungen sammeln lassen, wie infectiöse Erkrankungen verlaufen, wenn künstlich der pyretische Einfluss der Krankheitserreger gehemmt oder beschränkt wird. Wer nicht in vorgefassten Lehrmeinungen befangen ist, kann aus ihnen jedenfalls folgende allgemeine Gesichtspunkte entnehmen:

Eine günstige Einwirkung auf die Krankheitserreger selbst findet durch rein antithermische Behandlung nicht statt: Recurrenzspirillen „tänzeln“, auch wenn die Temperatur des Kranken unter die Norm herabgedrückt wird. Eben so wenig wird die Intensität des Krankheitsprozesses überhaupt durch systematische Antipyrese modifizirt. Fieberhafte Infectionskrankheiten verlaufen bei künstlich erzwungener Normaltemperatur nicht günstiger (Riess u. A.). Umgekehrt scheint sogar dabei die Lebensdauer der Krankheitskeime zuzunehmen. Die Behandlungsdauer bei nur antipyretischer Therapie ist eine längere (v. Jaksch); Recidive kommen bei dem mit consequenten Wärmeentziehungen behandelten Abdominaltyphus häu-

figer vor, als bei rein exspectativem Verfahren (v. Liebermeister).

Was lehrt dagegen die Betrachtung unbeeinflusster, fieberrhafter Erkrankungen? Zunächst die Thatsache, dass eine Reihe hochfieberhafter Infectionskrankheiten in hohem Maasse die Tendenz zu spontaner Heilung zeigen. Ja diese Tendenz ist sogar am ausgesprochensten bei der Krankheit, bei welcher die höchst beobachteten Temperaturgrade geradezu die Regel sind, bei der Febris recurrens; hier ist die Mortalität von allen gefährlichen Infectionskrankheiten am geringsten (92 bis 98 pCt. Genesungsfälle, s. Samuel, Artikel „Fieber“ und „Antipyrese“ in Eulenburg's Realencyklopädie). Die Gefahr geht also durchaus nicht proportional mit der Temperatursteigerung. Im Gegentheil gelten bei verschiedenen Infectionen gerade diejenigen Fälle als besonders schwer, bei denen der Verlauf von Anfang an fieberlos ist; so Pneumonie, Septicämie, Cerebrospinalmeningitis, Typhus abdominalis [„Fälle von Abdominaltyphus, die fast fieberlos verlaufen und doch die grösste Gefahr mit sich bringen, so dass man sich fast freuen würde, wenn der Kranke stärker fieberte und man Grund hätte, mit einer antifebrilen Therapie einzutreten“ (Gerhardt)]. Dass derartige Fälle schwer sind, weil der günstige Effekt einer fieberrhaften Temperatursteigerung sich bei ihnen nicht geltend macht, ist allerdings kein zwingender Schluss. Die Folge der Erscheinungen kann auch die umgekehrte sein, die Steigerung der Körpertemperatur fehlt, weil von vornherein die Infection eine schwere ist. Fieber ist ja nur einer von den Effekten der Reizung, die von dem infektiösen Agens ausgelöst werden. Ueberschreitet der auslösende Reiz eine gewisse Grenze, ist sein Effekt Lähmung, so kommt es zu keiner Temperaturerhöhung, im Gegentheil sinkt die Temperatur sogar unter die Norm, weil die nervösen Centralapparate durch den übermaximalen Reiz erschöpft sind. Mit dieser Auffassung übereinstimmende Beobachtungen konnten wir in grosser Anzahl an unseren Versuchstieren machen. Wurde denselben — am evidentesten zeigte sich dies bei der Kaninchen-septicämie — infectiöses Material einverlebt, das die tödtliche Dosis um ein erhebliches Multiplum übertraf, so gingen die Thiere ausnahmslos ohne ausgesprochene fieberrhafte Temperatur-

steigerung zu Grunde. Ueberhaupt schien die Höhe des Fiebers in einem gewissen umgekehrten Verhältniss zur Grösse der infizierenden Dosis zu stehen.

Endlich zeigen fieberlos verlaufende chronische Infektionskrankheiten (Lepra, Syphilis) so gut wie gar keine Tendenz zur Spontanheilung, werden dagegen durch intercurrente fieberhafte Temperatursteigerung auffallend günstig beeinflusst.

Was dagegen die Gefahren des Fiebers betrifft, so hat die früher in den Vordergrund gestellte parenchymatöse Degeneration viel von ihren Schrecknissen verloren und musste in ihrer Bedeutung erheblich eingeschränkt werden, seitdem sich gezeigt hat (Naunyn u. A.), dass sie viel mehr der Infection, als der Temperatursteigerung selbst zur Last fällt. Eine neue Untersuchung von Werhowsky betont zwar wieder etwas schärfer, dass unter Umständen auch durch die Ueberhitzung an sich erheblichere Organschädigungen bewirkt werden können, hält aber ebenfalls für die Degenerationen im Fieber an der Infection als dem bedeutsamsten Factor fest. Uebrigens haben auch wir an Thieren, die nach dem Hirnstich Tage lang 41° und mehr hatten, nie etwas von parenchymatöser Degeneration gesehen.

Wir mussten zur Ergänzung unserer Versuche auf die allgemeinen Resultate klinischer Beobachtungen eingehen, ohne dass wir daraus irgend welche praktische Consequenzen für den einzelnen Fall ableiten wollen. Jedenfalls beweisen unsere Experimente anschaulich und eindeutig die Möglichkeit einer Heilkraft des Fiebers; eine Heiltendenz im Sinne der Alten lässt sich natürlich nicht beweisen. Aber auch wenn wir auf Grund unserer Resultate im Fieber eine heilsame Abwehr- und Regulationsvorrichtung des Organismus erblicken, so steht mit dieser Auffassung durchaus nicht im Widerspruch, dass dieselbe, mitunter zu schwach, ihre Wirkung versagt, zu stark, manchmal über ihr Ziel hinausschießt und zu ihrer Bekämpfung auffordert.

Nachtrag bei der Correctur: Von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehende Versuche, über die Kast auf dem letzten Congress für innere Medicin berichtet hat, konnten in dieser Arbeit leider keine Berücksichtigung mehr finden.