

Aus dem W. G. Kerckhoff-Institut der Max Planck-Gesellschaft, Bad Nauheim  
und dem Physiologischen Institut der Universität Gießen

## Die Bedeutung der Kerntemperatur für die chemische Temperaturregulation beim Hund in leichter Narkose\* \*\*

### I. Isolierte Senkung der Rumpferntemperatur

Von

WERNER RAUTENBERG, ECKHART SIMON und RUDOLF THAUER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1963)

Durch mehrere Untersuchungen ist in der letzten Zeit bestätigt worden, daß eine Steigerung der Wärmeproduktion der Homiothermen nicht nur durch periphere Kaltreize, sondern auch durch Senkung der Kerntemperatur ausgelöst werden kann (CHATONNET et TANCHE<sup>10,11</sup>; HALLWACHS, HUPFER u. THAUER<sup>17</sup>). Nach diesen Befunden kommt neben den cutanen Kaltrezeptoren auch kaltesensiblen Substraten im Körperinneren eine wesentliche Bedeutung für die Auslösung und Unterhaltung des Kältezitterns zu. Der Sitz derartiger *tiefer „Kaltrezeptoren“* ist jedoch noch unbekannt. Bisher wurde das Augenmerk vorwiegend auf die zentralnervösen Gewebe im *Hypothalamus* gerichtet, da durch das Setzen von Läsionen in diesem Gebiet sowie durch Elektrostimulation oder lokale Temperatureize der Mechanismus der Temperaturregulation beeinflusst werden konnte (Literatur siehe THAUER<sup>28-30</sup>; STRÖM<sup>27</sup>; HARDY<sup>20,21</sup>; v. EULER<sup>14</sup>).

Zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen führten *Erwärmungen* im Bereich des Hypothalamus, die in der Regel Vasodilatation, Hyperpnoe oder Schwitzen auslösten und bestehendes Kältezittern unterdrücken konnten (STRÖM<sup>26</sup>; FREEMAN and DAVIS<sup>15</sup>; HAMMEL, HARDY and FUSCO<sup>19</sup>; FUSCO, HARDY and HAMMEL<sup>16</sup>; ANDERSSON and LARSSON<sup>3</sup>). Demgegenüber ist umstritten, ob *Kühlungen* des Hypothalamus oder des Gehirnes eine Steigerung der Wärmeproduktion auszulösen oder zu unterhalten vermögen. Neben negativen Befunden (STRÖM<sup>25</sup>; FREEMAN and DAVIS<sup>15</sup>; BRENDDEL<sup>7,8</sup>; ANDERSSON, GALE and SUNDBLAD<sup>2</sup>) wurde über eine Reihe positiver Ergebnisse berichtet (DONHOFFER, FARKAS, HAUG-LÁSZLÓ, JÁRAI u. SZEGVÁRY<sup>12</sup>; BETZ, BRÜCK,

\* Herrn Professor Dr. R. WAGNER zum 70. Geburtstag.

\*\* Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Köln, 5.—7. Juni 1963.

HENSEL, JÁRAI u. MALAN<sup>5</sup>; HAMMEL, HARDY and FUSCO<sup>19</sup>; LIM<sup>22</sup>; DOWNEY and MOTTRAM<sup>13</sup>; SATINOFF<sup>24</sup>). In einigen dieser Untersuchungen sind jedoch periphere Kaltreize nicht ausgeschlossen; in anderen Fällen war die Kerntemperatur erniedrigt. Schließlich wird von ANDERSEN, ANDERSSON and GALE<sup>1</sup> darauf hingewiesen, daß Hypothalamuskühlung dann zu Steigerungen der Wärmeproduktion führen kann, wenn eine besondere Reaktionsbereitschaft des Organismus besteht.

Auf Grund dieser widersprechenden Befunde sind Zweifel daran entstanden, ob die regelmäßig auslösbare, starke Steigerung der Wärmeproduktion bei Kühlungen des Körperkernes und fehlendem peripherem Kaltreiz (CHATONNET u. TANCHE<sup>10,11</sup>; HALLWACHS, HUPFER u. THAUER<sup>17</sup>) allein auf die Reizung der in Frage stehenden cerebralen thermosensiblen Strukturen zurückgeführt werden kann. Tatsächlich konnte durch Untersuchungen von HALLWACHS, THAUER u. USINGER<sup>18</sup> wahrscheinlich gemacht werden, daß die chemische Temperaturregulation auch durch Reizung extracerebral gelegener, tiefer kältesensibler Substrate ausgelöst werden kann. Untersuchungen anderer Autoren (BLATTEIS<sup>6</sup>; DOWNEY u. MOTTRAM<sup>13</sup>) sprechen ebenfalls für das Vorhandensein solcher Strukturen, doch ist in diesen eine Beteiligung cutaner oder cerebraler Kaltreize nicht auszuschließen.

Nach den zitierten Befunden ist damit zu rechnen, daß die Wärmeproduktion des Organismus bei Senkung der Kerntemperatur sowohl über cerebrale als auch tiefe extracerebrale thermosensible Strukturen beeinflußt werden kann. Daraus ergibt sich die Frage, welche Bedeutung beiden Arten tiefer thermosensibler Strukturen für die Steuerung der Wärmeproduktion zukommt.

Zur Klärung dieser Frage erschien es zunächst notwendig, den Nachweis der Existenz extracerebraler tiefer „Kaltrezeptoren“ durch Anwendung einer Versuchsanordnung zu sichern, bei der eine weitgehende thermische Isolierung des Kopfes vom Rumpf durchgeführt werden konnte.

### Methode

**Versuchstiere und Narkose.** Die Untersuchungen wurden an 39 männlichen oder weiblichen Schäferhundbastarden von 15,0–29,0 kg Gewicht in der Zeit von April 1962 bis April 1963 durchgeführt. Zur Narkose wurden 50 mg/kg Pernocton in zwei Depots i.m. injiziert. Erfahrungsgemäß wird bei dieser Dosierung ca. 3 bis 4 Std nach Narkosebeginn ein flaches Narkosestadium erreicht, in dem die chemische Temperaturregulation nicht mehr wesentlich gehemmt erscheint.

**Präparation der Versuchstiere.** Zu Beginn der Präparation, etwa 1½–2 Std nach Injektion des Narkoticums, erhielten die Tiere 2 mg/kg Vetren zur Gerinnungshemmung des Blutes i.v. und in Abständen von 2 Std weitere 1 mg/kg. In Anlehnung an die von BRENDL<sup>7</sup> beschriebene Methode der thermischen Isolierung von Kopf und Rumpf wurde nach der Durchschneidung von Trachea und Oesophagus die prä- und paravertebrale Halsmuskulatur unterbunden und bis auf die Halswirbelsäule durchtrennt. In die Aa. carotides und die Vv. jugulares ext. wurden

nach beiden Seiten Katheter eingebunden, über die das Blut durch Wärmeaustauscher geleitet wurde. Das durchströmende Blut konnte mit Wasser gekühlt oder gewärmt werden. Erst nach Einbinden der Wärmeaustauscher wurden die Foramina transversa des 4. oder 5. Halswirbels eröffnet und die Vertebralgefäße doppelt unterbunden. In den Tracheastumpf wurde lungenwärts ein Trachealtubus eingebunden und in den Oesophagus magenwärts eine Metallthermode eingeführt, mit der der Rumpfkern zusätzlich gekühlt werden konnte.

**Gemessene Größen.** Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches als Maß für die Wärmeproduktion wurde in 5 min-Perioden und in Abständen von 5 oder  $2\frac{1}{2}$  min mit der Douglassack-Methode durchgeführt. Das Atemminutenvolumen wurde inspiratorisch mit einer trockenen Gasuhr gemessen, die Analyse der Exspirationsluft erfolgte mit dem Grundumsatzgerät der Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt, das mit dem Gasanalysegerät nach SCHOLANDER geeicht wurde.

Zur Messung verschiedener Kern- und Hauttemperaturen wurde ein elektrisches Universalthermometer der Elektrolaboratoriet Kopenhagen — Typ TE 3 — und die entsprechenden geeichten Meßfühler benutzt. Der zur Messung der Rectaltemperatur verwendete Fühler R1 wurde bis ca. 10 cm oberhalb des Sphincters eingeführt. Zur Messung der Hirntemperatur wurde eine Thermonadel vom Typ K 8 durch ein einige Tage vorher gebohrtes, parasagittal gelegenes Trepanationsloch im Os parietale in Richtung auf das Zwischenhirn etwa 4 cm tief eingestochen (siehe HALLWACHS, THAUER u. USINGER<sup>18</sup>). Die Bluttemperatur wurde mit zwei durch Nebenäste der A. und V. femoralis eingeführten Temperaturfühlern vom Typ F 6 in der Aorta und der V. cava inf. gemessen. Zur Messung von Muskeltemperaturen in einem vorderen und hinteren Oberschenkel dienten Thermonadeln vom Typ K 8. Die Hauttemperatur am Rumpf (Thorax) und an einer Hinterpfote wurde mit Thermoelementen vom Typ H 2 bestimmt; bei Versuchen im Wasserbad wurde die Subcutantemperatur am Thorax mit einem Temperaturfühler vom Typ F 6 gemessen. Der Blutdruck wurde mit einem Quecksilbermanometer kontrolliert, das an den zuführenden Katheter des arteriellen Wärmeaustauschers angeschlossen war.

**Versuchsverlauf.** Die Präparation und die Versuchsvorbereitungen waren in der Regel 6—7 Std nach Narkosebeginn abgeschlossen. Die Tiere befanden sich somit bei Versuchsbeginn in einem flachen Narkosestadium und zeigten dementsprechend lebhaft Reflexe und teilweise eine leichte motorische Unruhe. Bei einigen Tieren mußten deshalb 100—200 mg Pernoclon nachinjiziert werden. Während der Untersuchungen wurden den Tieren je nach Versuchsdauer 250 bis 750 ml Macrodex oder 0,9%ige Kochsalzlösung als Tropfinfusion zugeführt. Außer dem Narkoticum und Vetren wurden keine Pharmaka gegeben.

Nach einer Vorperiode von 20—30 min wurde mittels Durchströmung des in die Jugularvenen eingebundenen Wärmeaustauschers mit Wasser von 36—30° C und/oder Durchströmung der in den Oesophagus eingeführten Thermode mit Wasser von 5—15° C die Temperatur im Rumpfkern gesenkt. Die Hirntemperatur wurde durch Erwärmung des Carotidenblutes auf einem normalen oder leicht erhöhten Wert gehalten. Zur Vermeidung peripherer Kaltreize wurden in einer Versuchsserie die Tiere in ein gerührtes Wasserbad von 36° C getaucht; in einer weiteren Versuchsreihe in einen temperaturkonstanten Raum mit einer Lufttemperatur von 29—30° C verbracht.

Über die beschriebenen isolierten Kühlungen des Rumpfkernes hinaus wurden in einem Teil der Versuche leichte periphere Kühlungen sowie Senkungen oder Erhöhungen der Hirntemperatur durchgeführt und in verschiedener Weise miteinander kombiniert. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird in weiteren Mitteilungen berichtet werden.

Bei 25 der 39 untersuchten Tiere konnte durch innere oder äußere Kühlung deutliches Kältezittern und eine Steigerung der Wärmeproduktion ausgelöst werden. Über die an diesen Versuchstieren erhobenen Befunde wird im folgenden berichtet. 14 Tiere sprachen nach Durchführung der Versuchsvorbereitungen auf äußere und innere Kaltreize nicht mehr an.

Tabelle 1. *Sauerstoffverbrauch und Temperaturen bei isolierter Kühlung des Rumpfkernes im Wasserbad von 36° C*

Drei Versuche; Hunde, leichte Pernoctonarkose. Angegeben sind: Sauerstoffverbrauch, Rectaltemperatur, Bluttemperatur in der Aorta, Zwischenhirntemperatur und Subcutantemperatur am Rumpf bei Beginn der Kühlung, bei Einsetzen des Kältezitterns, sowie am Ende und 5 min nach Beendigung der Kühlung

Datum Gewicht Wasserbad- temperatur	Isolierte Rumpfkühlung	Zeit in min	Sauerstoffverbrauch und Temperaturen				
			$\dot{V}_{O_2}$ ml · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup>	$\vartheta$ Rectum ° C	$\vartheta$ Blut ° C	$\vartheta$ Hirn ° C	$\vartheta$ Subcutan Rumpf ° C
9. 4. 1963 16,5 kg 36,0° C	Kühlbeginn	0	9,5	38,6	38,5	38,3	37,2
	Beginn des Zitterns	3	11,6	38,3	37,8	38,4	37,2
	Ende der Kühlung	50	17,2	37,5	36,9	38,5	36,8
	5 min nach Kühlende	55	11,0	37,6	37,5	38,6	36,8
18. 4. 1963 19,0 kg 36,2° C	Kühlbeginn	0	10,7	39,6	39,2	39,2	37,8
	Beginn des Zitterns	3	15,3	39,6	38,3	39,2	37,8
	Ende der Kühlung	40	16,6	37,6	36,7	39,1	37,1
	5 min nach Kühlende	45	10,7	37,8	37,6	38,8	37,0
30. 4. 1963 17,5 kg 36,1° C	Kühlbeginn	0	9,1	37,6	37,6	37,5	36,8
	Beginn des Zitterns	3	9,7	37,1	36,5	37,6	36,8
	Ende der Kühlung	70	16,6	36,3	36,0	37,6	36,4
	5 min nach Kühlende	75	10,3	36,8	36,9	37,6	36,4

## Ergebnisse

### *A. Isolierte Kühlung des Rumpfkernes im Wasserbad von 36° C*

Bei sechs im Wasserbad durchgeführten Kühlungen des Rumpfkernes mittels kombinierter Blut- und Oesophaguskühlung konnte bei konstanter Hirntemperatur und warmer Haut in drei Fällen Kältezittern ausgelöst werden. Wie aus Tab.1 zu ersehen ist, setzte bei diesen Tieren wenige Minuten nach Beginn der inneren Rumpfkühlung Kältezittern ein. Bis zu diesem Zeitpunkt war die in der Aorta gemessene zentrale Bluttemperatur bereits deutlich abgefallen. Die am Thorax

gemessene Subcutantemperatur war unverändert. Die Hirntemperatur wurde während der gesamten Kühlung konstant gehalten.

Unter der Kühlung stieg der Sauerstoffverbrauch fortlaufend an und lag am Ende der 40–70 min dauernden Kühlperioden um 5,9 bis 7,7 ml/min · kg über dem Ausgangswert. Nach Beendigung der inneren Rumpfkühlung fiel der Sauerstoffverbrauch innerhalb von 5 min bei rasch ansteigender Bluttemperatur, aber noch unveränderter Subcutantemperatur steil ab.

Das Verhalten des Sauerstoffverbrauches, der Kerntemperaturen und der Subcutantemperatur am Rumpf unter einer isolierten Kühlung des Rumpfkernes ist an einem Versuchsbeispiel in Abb. 1 dargestellt. Sie zeigt, daß die Steigerung des Sauerstoffverbrauches auf die Senkung der Rumpfkern-temperatur bezogen werden kann, aber unabhängig von der Hirn- und Subcutantemperatur erfolgt.

Da wir bei allen Versuchen auf die Anwendung kreislaufstimulierender Pharmaka verzichteten, weil diese den Mechanismus der Thermoregulation beeinflussen

(v. EULER<sup>14</sup>), trat bei den Versuchstieren infolge der operativen und der zusätzlichen hydrostatischen Belastung nach 1–2 Std ein Kreislaufkollaps ein. Eine Wiederholung der inneren Rumpfkühlung innerhalb eines Versuches war deshalb nicht möglich.

### B. Isolierte Kühlung des Rumpfkernes in Luft von 29–30° C

Um die zusätzliche Belastung der Versuchstiere durch das Wasserbad zu vermeiden, wurden weitere Versuche in Luft bei hoher Umgebungstemperatur durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnten die Untersuchungen über einen längeren Zeitraum ausgedehnt und wiederholte Kühlungen durchgeführt werden. Infolge der hohen Lufttemperatur

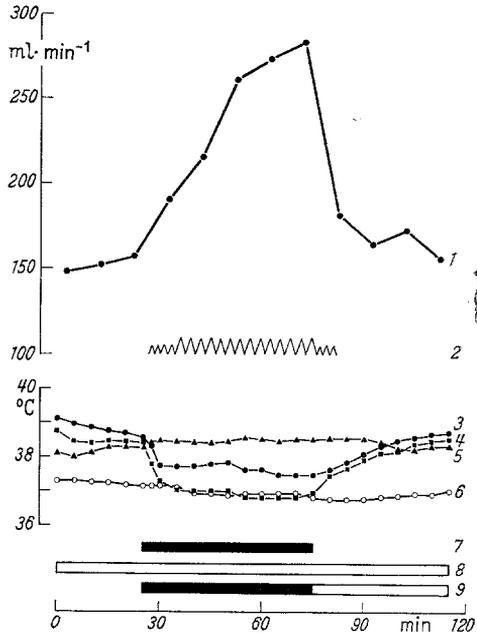


Abb. 1. Isolierte innere Rumpfkühlung im Wasserbad von 36° C. Versuch vom 9.4.1963, Hund (16,5 kg), leichte Pernocetonarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Rectaltemperatur (3), Bluttemperatur in der Aorta (4), Zwischenhirntemperatur (5), Subcutantemperatur am Rumpf (6). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (7), des Carotidenblutes (8) und des Jugularvenenblutes (9)



stiegen aber die Kerntemperaturen und die Temperatur der Rumpfhaut während der Vorperiode an, so daß sie zu Beginn der inneren Rumpfkühlung über den Normalwert erhöht waren. Die Temperatur der Pfotenballen lag über der Lufttemperatur.

Bei den unter diesen Bedingungen durchgeführten Kühlungen des Rumpfkernes konnte in 21 Kühlperioden aus 18 Versuchen Kältezittern ausgelöst werden, wobei die Hirntemperatur durch entsprechende Erwärmung des Carotidenblutes auf einem normalen oder erhöhten Wert gehalten wurde (Tab. 2). Das Kältezittern setzte in dieser Versuchsserie durchschnittlich 17 min nach Beginn der Rumpfkühlung ein. Die zu diesem Zeitpunkt in der Aorta gemessene zentrale Bluttemperatur wies von Fall zu Fall unterschiedliche Werte auf, lag jedoch mit einer Ausnahme bei  $38,2^{\circ}\text{C}$  oder darunter. Die in der V. cava inf. gemessene Bluttemperatur zeigte ein entsprechendes Verhalten. Die Rectaltemperatur gab im Vergleich zur Bluttemperatur nur einen ungenauen Hinweis auf das Ausmaß der inneren Auskühlung. Die Beeinflussung der Rumpfhauttemperatur durch den Abfall der Kerntemperatur war im Vergleich zu den im Wasserbad durchgeführten Kühlungen deutlicher ausgeprägt. Die Hauttemperaturen waren jedoch infolge der hohen Umgebungstemperatur von  $29\text{--}30^{\circ}\text{C}$  zu Beginn der Kühlung teilweise stark erhöht und sanken bis zum Einsetzen des Kältezitterns nicht unter  $35,6^{\circ}\text{C}$  ab. Die am Pfotenballen gemessenen Temperaturen, die zwischen Rumpfhaut- und Lufttemperatur lagen, zeigten meist eine vermutlich durch Vasoconstriction bedingte Annäherung an die Umgebungstemperatur.

Die unter der isolierten Kühlung des Rumpfkernes auftretenden Steigerungen des Sauerstoffverbrauches waren in ihrem Ausmaß unterschiedlich und ließen keine quantitative Beziehung zum Abfall der Kerntemperatur erkennen. Die in Tab. 2 angegebenen, während der inneren Rumpfkühlung bestimmten Maximalwerte des Sauerstoffverbrauches wurden im Durchschnitt 27 min nach Beginn des Kältezitterns gemessen. Sie lagen im Mittel um  $2,6\text{ ml/min} \cdot \text{kg}$  über dem Ausgangswert; diese Zunahme des Sauerstoffverbrauches ist signifikant ( $P < 0,001$ ). Der größte in dieser Versuchsserie gemessene Anstieg betrug  $5,9\text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ , 90 min nach Beginn der Kühlung bzw. 50 min nach Einsetzen des Kältezitterns.

Ein typischer Versuchsverlauf mit zwei Kühlperioden ist in Abb. 2 dargestellt. Sie zeigt den Anstieg des Sauerstoffverbrauches unter der Kühlung des Rumpfkernes bei normaler Hirntemperatur. Die Temperatur der Rumpfhaut sinkt in diesem Falle, wohl infolge einer anhaltenden Vasoconstriction, kontinuierlich ab. Bei der hohen Umgebungstemperatur von  $30^{\circ}\text{C}$  bedeutet dieser Abfall jedoch offenbar keinen wirksamen peripheren Kaltreiz, denn er bleibt, wie aus dem Ver-

halten des Sauerstoffverbrauches außerhalb der Kühlperioden hervor- geht, ohne Einfluß auf die Wärmeproduktion.

Bei einem weiteren, in Abb.3 dargestellten Versuch wurde vor und nach der isolierten Kühlung des Rumpfkernes die Hirntemperatur um ca. 3° C gesenkt. Während unter der inneren Rumpfkühlung bei einer Hirntemperatur von 38,9° C Kältezittern und eine deutliche Steigerung

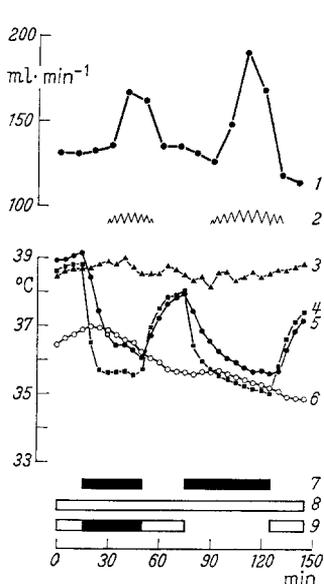


Abb. 2

Abb. 2. Isolierte innere Rumpfkühlung bei 30° C Lufttemperatur. — Versuch vom 24. 9. 1962, Hund (20,0 kg), leichte Pernocotnarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Zwischenhirntemperatur (3), Rectaltemperatur (4), Bluttemperatur in der Aorta (5), Hauttemperatur am Rumpf (6). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (7), des Carotidenblutes (8) und des Jugularvenenblutes (9)

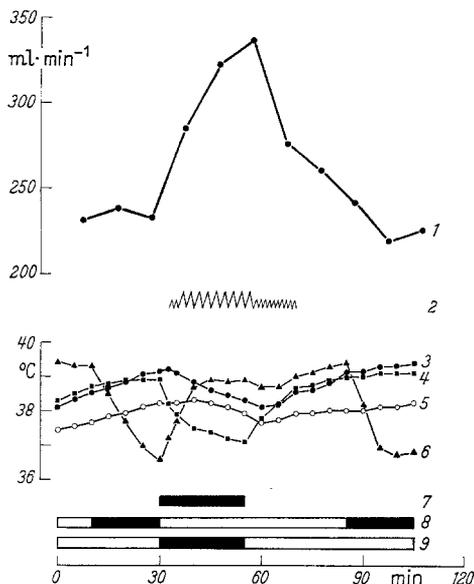


Abb. 3

Abb. 3. Isolierte innere Rumpfkühlung bei 30° C Lufttemperatur mit vorangehender und nachfolgender isolierter Kühlung des Gehirnes. — Versuch vom 26. 9. 1962, Hund (29,0 kg), leichte Pernocotnarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Rectaltemperatur (3), Bluttemperatur in der Aorta (4), Hauttemperatur am Rumpf (5), Zwischenhirntemperatur (6). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (7), des Carotidenblutes (8) und des Jugularvenenblutes (9)

des Sauerstoffverbrauches auftraten, blieben die Kühlungen des Gehirnes bei warmem Rumpf ohne Einfluß auf die Wärmeproduktion. Der Versuch zeigt, daß die durch Kühlung des Rumpfkernes bewirkte Steigerung der Wärmeproduktion nicht auf eine unbemerkt gebliebene Senkung der Hirntemperatur zurückgeführt werden kann.

### Diskussion

In 21 Versuchen konnte bei weitgehender thermischer Isolierung des Kopfes vom Rumpf durch Senkung der Rumpfkern-temperatur bei normaler oder leicht erhöhter Gehirn- und Hauttemperatur Kältezittern

ausgelöst und damit der von HALLWACHS, THAUER u. USINGER<sup>18</sup> erhobene Befund gesichert werden.

#### A

Die *Konstanz der Hirntemperatur* im Bereich normaler oder leicht erhöhter Werte während der inneren Rumpfkühlung wurde dadurch erreicht, daß — nach Unterbindung der prä- und paravertebralen Halsmuskulatur und der Vertebralgefäße — der vom Carotidenblut durchflossene Wärmeaustauscher mit Wasser durchströmt wurde, dessen Temperatur um 0,5–2,0° C über der gewünschten Hirntemperatur lag. Diese wurde in allen Fällen im Zwischenhirn gemessen. Eine Auswirkung der inneren Rumpfkühlung auf die im Hypothalamus angenommenen „Kaltrezeptoren“ kann somit ausgeschlossen werden. Eine Zufuhr gekühlten Blutes zu anderen, mehr caudal gelegenen Hirnteilen wäre theoretisch über Anastomosen der nicht unterbundenen A. spinalis ant. mit Gefäßen unterhalb der Ligatur der Vertebralarterien — 4. oder 5. Halswirbel — möglich. Abgesehen von dem geringen Anteil der Spinalarterie an der Gesamt-Hirndurchblutung würde dieser an sich schon geringe Kühleffekt dadurch weiter stark reduziert, daß dem rostralen Abschnitt der Spinalarterie oberhalb der Unterbindungsstelle der Vertebralarterien von diesen aus gewärmtes Blut zuströmt.

Gegen eine Senkung der Hirnstammtemperatur als Ursache des bei innerer Rumpfkühlung ausgelösten Kältezitterns spricht schließlich die Tatsache, daß in mehreren Fällen eine Steigerung der Wärmeproduktion bei Senkung der Rumpfkerntemperatur beobachtet wurde, obwohl in denselben Versuchen eine erhebliche Reduktion der Hirntemperatur kein Kältezittern auslöste (siehe Abb. 3).

Ein *Einfluß peripherer Kaltreize* auf die chemische Temperaturregulation kann bei den im Wasserbad durchgeführten Versuchen ausgeschlossen werden. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, setzte in diesen Versuchen das Kältezittern fast unmittelbar nach Beginn der Kühlung des Rumpfkernes bei unveränderter Subcutantemperatur ein, und ebenso rasch kam es nach Beendigung der Kühlung bei wiederum unveränderter Subcutantemperatur zur deutlichen Abschwächung des Kältezitterns. Wie aus den Untersuchungen von HALLWACHS, HUPFER u. THAUER<sup>17</sup> hervorgeht, ist überdies beim narkotisierten Hund erst bei Wasserbadtemperaturen von 34° C oder darunter mit dem spontanen Auftreten von Kältezittern zu rechnen.

Bei den in Luft durchgeführten inneren Rumpfkühlungen war ein Abfallen der Hauttemperatur mit absinkender Kerntemperatur zwar nicht zu vermeiden, doch war die Rumpfhauttemperatur infolge der hohen Umgebungstemperatur zu Beginn der Kühlung erhöht (im Durchschnitt 38,3° C), und der Abfall bis zum Einsetzen von Kältezittern betrug durchschnittlich nur 0,3° C. Daß diese nicht vermeidbaren Senkungen

der Rumpfhauttemperatur für die Auslösung und Unterhaltung der gesteigerten Wärmeproduktion bei innerer Rumpfkühlung ohne Bedeutung waren, geht weiter auch aus den Versuchen hervor, in denen das Verhalten der Hauttemperaturen nach Beendigung der inneren Rumpfkühlung verfolgt werden konnte. Bei den in Tab.3 dargestellten

Tabelle 3. *Hauttemperaturen während Kältezittern, ausgelöst durch innere Rumpfkühlung in Luft von 29–30° C*

Acht Kühlperioden aus sechs Versuchen; Hunde, leichte Pernoctonnarkose. Angegeben sind: Temperatur der Rumpfhaut (Thorax) und Temperatur der Pfotenballen bei Beginn des Kältezitterns, bei maximalem Kältezittern und bei Beendigung des Kältezitterns

Datum	Temperaturen bei					
	Beginn des Kältezitterns		Maximum des Kältezitterns		Ende des Kältezitterns	
	ϕ Haut Rumpf ° C	ϕ Haut Pfote ° C	ϕ Haut Rumpf ° C	ϕ Haut Pfote ° C	ϕ Haut Rumpf ° C	ϕ Haut Pfote ° C
24. 9. 1962	36,8	34,0	36,5	33,1	35,9	32,6
24. 9. 1962	35,6	32,3	35,3	32,2	34,9	32,3
26. 9. 1962	38,4	34,0	37,6	33,1	37,4	32,6
26. 9. 1962	38,2	32,2	38,1	32,2	37,9	32,2
27. 9. 1962	39,3	35,8	38,0	35,2	36,5	32,9
17. 10. 1962	38,0	—	36,5	—	37,9	—
19. 10. 1962	38,2	30,1	37,3	30,4	37,8	30,1
16. 11. 1962	38,9	37,7	37,2	36,0	37,0	36,0

sechs Versuchen mit acht Kühlperioden lagen die am Thorax gemessenen Rumpfhauttemperaturen bei Beendigung des Kältezitterns ohne Ausnahme unter den Werten bei Beginn des Zitterns und in sechs Kühlperioden sogar unter den bei maximal gesteigerter Wärmeproduktion gemessenen Werten. — Die Temperatur der Pfotenballen näherte sich in der Mehrzahl der Fälle im Laufe der Versuche allmählich der Umgebungstemperatur oder zeigte langsame Schwankungen. Eine Beziehung dieser Temperaturänderungen zur Steigerung der Wärmeproduktion war jedoch nicht festzustellen, wie ebenfalls aus Tab.3 hervorgeht.

Somit ergibt sich aus unseren Befunden kein Anhalt dafür, daß das bei Kühlung des Rumpfkernes auftretende Kältezittern über cutane oder cerebrale Kaltreceptoren ausgelöst wurde. Unsere Beobachtungen können daher am ehesten mit der von HALLWACHS, THAUER u. USINGER<sup>18</sup> gemachten Annahme tiefer, extracerebral gelegener kaltesensibler Substrate erklärt werden. Da über die Funktionsweise dieser thermosensiblen Strukturen noch keine begründeten Aussagen gemacht werden können, wird vorerst angenommen, daß sie nach Art der cutanen Kaltreceptoren durch Temperatursenkungen erregt werden.

## B

Bei der *quantitativen Bewertung des Effektes* der inneren Rumpfkühlung ist der Einfluß der Narkose und des operativen Eingriffes zu berücksichtigen. Beide Faktoren wirken sich bereits auf die Ausgangswerte des Sauerstoffverbrauches aus, die frühestens 6 Std nach Injektion des Narkoticums — also in einem sehr flachen Narkosestadium — bestimmt wurden. Sie lagen teilweise wesentlich über den von BRENDEL, KOPPERMANN u. THAUER<sup>9</sup> ermittelten Ruheumsätzen wacher und narkotisierter Hunde und auch höher als die in einer früheren Untersuchung (RAUTENBERG, SIMON u. THAUER<sup>23</sup>) gemessenen Werte, entsprachen jedoch den von BRENDEL, KOPPERMANN u. THAUER<sup>9</sup> unter Ruhebedingungen beobachteten Maximalwerten des Sauerstoffverbrauches. Neben der flachen Narkose ist dafür wohl auch eine durch den operativen Eingriff bedingte Steigerung des Stoffwechsels in Erwägung zu ziehen (vgl. dazu auch Werte von BEHMANN u. BONTKE<sup>4</sup>; BRENDEL<sup>7,8</sup>; HALLWACHS, THAUER u. USINGER<sup>18</sup>).

In Anbetracht der geschilderten hohen Ausgangswerte des Sauerstoffverbrauches erschien es nicht sinnvoll, den *Anstieg der Wärmeproduktion* unter der isolierten Kühlung des Rumpfkernes auf diese Ausgangswerte zu beziehen, zumal auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Ausgangswerte und den unter der Kühlung beobachteten Anstiegen nicht vorlag. Die Zunahme des Sauerstoffverbrauches wurde deshalb in absoluten Werten (ml/min · kg) angegeben. Die unterschiedlichen Steigerungen des Sauerstoffverbrauches unter der inneren Rumpfkühlung sind wohl auf eine verschieden starke Beeinträchtigung des Regulationsmechanismus durch die eingreifenden Versuchsvorbereitungen bei den einzelnen Versuchstieren zurückzuführen. Eine Beziehung zwischen dem Abfall der Kerntemperatur und der Zunahme der Wärmeproduktion ließ sich nicht erkennen. Die stärksten im Rahmen dieser Untersuchungen beobachteten Anstiege des Sauerstoffverbrauches lagen im Bereich der Werte, die bei Kühlung des gesamten Körperkernes und entsprechender Kühldauer erreicht wurden (HALLWACHS, HUPFER u. THAUER<sup>17</sup>; RAUTENBERG, SIMON u. THAUER<sup>23</sup>).

### Zusammenfassung

1. Bei Hunden in leichter Pernoctonnarkose wurde der Kopf der Tiere durch Unterbindung der Vertebralgefäße und durch Beeinflussung der Temperatur des Carotiden- und Jugularvenenblutes mittels eingebundener Wärmeaustauscher vom Rumpf thermisch isoliert. Durch Kühlung des Jugularvenenblutes und des Oesophagus wurde die Temperatur des Rumpfkernes gesenkt, während die Hirntemperatur durch Erwärmen des Carotidenblutes und die Hauttemperatur durch ein Wasserbad von 36° C oder durch hohe Umgebungstemperaturen (Luft von 29—30° C) auf einem normalen oder erhöhten Wert gehalten wurden.

2. In 21 Fällen konnte unter diesen Bedingungen durch die isolierte Kühlung des Rumpfkernes Kältezittern und ein Anstieg der Wärmeproduktion ausgelöst werden.

3. Diese Versuche liefern somit weitere Hinweise auf die Existenz extracerebraler, im Körperinneren gelegener kältesensibler Substrate.

### Summary

1. In dogs, lightly anesthetized with Pernocton, the ventral muscles of the neck and the vertebral arteries and veins were ligated. The carotid arteries and the jugular veins were cannulated and connected with heat exchangers. In a water bath of 36° C or at an high ambient air temperature of 29–30° C, the temperature of the deep trunk tissues was reduced by cooling the blood of the jugular veins and by perfusing a thermode, placed into the oesophagus, with cold water, whereas the brain temperature was maintained at a normal or elevated level by heating the carotid blood.

2. At normal or elevated brain and skin temperatures, shivering and an increase in oxygen consumption could be elicited in 21 dogs by cooling the deep body tissues of the trunk.

3. These observations give further evidence for the existence of cold-sensitive structures in the extracerebral deep body tissues.

### Literatur

- <sup>1</sup> ANDERSEN, H. T., B. ANDERSSON and C. GALE: Central control of cold defense mechanisms and the release of "endopyrogen" in the goat. *Acta physiol. scand.* **54**, 159 (1962).
- <sup>2</sup> ANDERSSON, B., C. C. GALE and J. W. SUNDSTEN: Effects of chronic central cooling on alimentation and thermoregulation. *Acta physiol. scand.* **55**, 177 (1962).
- <sup>3</sup> —, and B. LARSSON: Influence of local temperature changes in the preoptic area and rostral hypothalamus on the regulation of food and water intake. *Acta physiol. scand.* **52**, 75 (1961).
- <sup>4</sup> BEHMANN, F. W., u. E. BONTKE: Die Regelung der Wärmebildung bei künstlicher Hypothermie. I. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Narkosetiefe. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **266**, 408 (1958).
- <sup>5</sup> BETZ, E., K. BRÜCK, H. HENSEL, I. JÁRAI u. A. MALAN: Verhalten des Energieumsatzes bei umschriebener Hypothalamuskühlung an der wachen Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **272**, 76 (1960).
- <sup>6</sup> BLATTEIS, C. M.: Afferent initiation of shivering. *Amer. J. Physiol.* **199**, 697 (1960).
- <sup>7</sup> BRENDDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation. I. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes in thermodifferenter Umgebung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 607 (1960).
- <sup>8</sup> — Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation. II. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes unter Kältebelastung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 628 (1960).
- <sup>9</sup> — E. KOPPERMANN u. R. THAUER: Der respiratorische Stoffwechsel in Narkose. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **259**, 177 (1954).

- <sup>10</sup> CHATONNET, J., et M. TANCHE: Sur l'origine des réactions thermogénétiques déclenchées par ingestion d'eau glacée chez le chien. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **151**, 1533 (1957).
- <sup>11</sup> — — Arguments en faveur d'une régulation centrale de la thermogénèse chez le chien. *J. Physiol. (Paris)* **49**, 89 (1957).
- <sup>12</sup> DONHOFFER, Sz., M. FARKAS, Á. HAUG-LÁSZLÓ, I. JÁRAI u. G. SZEGVÁRT: Das Verhalten der Wärmeproduktion und der Körpertemperatur der Ratte bei lokaler Erwärmung und Kühlung des Gehirnes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **268**, 273 (1959).
- <sup>13</sup> DOWNEY, J. A., and R. F. MOTTRAM: Effect of regional blood stream cooling in the conscious rabbit. *Proc. XXII. Internat. Physiol. Congr., Leiden 1962*, Vol. II, 485.
- <sup>14</sup> EULER, C. v.: Physiology and Pharmacology of temperature regulation. *Pharmacol. Rev.* **13**, 361 (1961).
- <sup>15</sup> FREEMAN, W. J., and D. D. DAVIS: Effects on cats of conductive hypothalamic cooling. *Amer. J. Physiol.* **197**, 145 (1959).
- <sup>16</sup> FUSCO, M. M., J. D. HARDY and H. T. HAMMEL: Interaction of central and peripheral factors in physiological temperature regulation. *Amer. J. Physiol.* **200**, 572 (1961).
- <sup>17</sup> HALLWACHS, O., H. HUFFER u. R. THAUER: Die Bedeutung der tiefen Körpertemperatur für die Auslösung der chemischen Temperaturregulation. I. Kältezittern durch Senkung der tiefen Körpertemperatur bei konstanter, erhöhter Hauttemperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **274**, 97 (1961).
- <sup>18</sup> — R. THAUER u. W. USINGER: Die Bedeutung der tiefen Körpertemperatur für die Auslösung der chemischen Temperaturregulation. II. Kältezittern durch Senkung der tiefen Körpertemperatur bei konstanter, erhöhter Haut- und Hirntemperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **274**, 115 (1961).
- <sup>19</sup> HAMMEL, H. T., J. D. HARDY and M. M. FUSCO: Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **198**, 481 (1960).
- <sup>20</sup> HARDY, J. D.: Physiology of temperature regulation. *Physiol. Rev.* **41**, 521 (1961).
- <sup>21</sup> — Homeostatic temperature regulation. *Proc. XXII. Internat. Physiol. Congr., Leiden 1962*, Vol. I, Part I, p. 403.
- <sup>22</sup> LIM, T. P. K.: Central and peripheral control mechanisms of shivering and its effects on respiration. *J. appl. Physiol.* **15**, 567 (1960).
- <sup>23</sup> RAUTENBERG, W., E. SIMON u. R. THAUER: Kältezittern unter äußerer und innerer Kältebelastung beim Hund in leichter Narkose. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **277**, 214 (1963).
- <sup>24</sup> SATINOFF, E.: Behavioral thermoregulation in response to local cooling of the rat brain. *Fed. Proc.* **22**, 283 (1963).
- <sup>25</sup> STRÖM, G.: Influence of local thermal stimulation of the hypothalamus of the cat on cutaneous blood flow and respiratory rate. *Acta physiol. scand.* **20**, Suppl. **70**, 47 (1950).
- <sup>26</sup> — Influence of skin temperature on vasodilator response to hypothalamic heating in the cat. *Acta physiol. scand.* **20**, Suppl. **70**, 77 (1950).
- <sup>27</sup> — Central nervous regulation of body temperature. In: *Handbook of Physiology, Sec. 1, Neurophysiology, Vol. II*, p. 1173—1196. Washington 1960.
- <sup>28</sup> THAUER, R.: Der Mechanismus der Wärmeregulation. *Ergebn. Physiol.* **41**, 607 (1939).
- <sup>29</sup> — Probleme der Thermoregulation. *Klin. Wschr.* **36**, 989 (1958).
- <sup>30</sup> — Die Auslösungsmechanismen der chemischen Temperaturregulation. *Proc. XXII. Internat. Physiol. Congr., Leiden 1962*, Vol. I, Part I, p. 390.

Dr. WERNER RAUTENBERG,

W. G. Kerckhoff-Institut, 635 Bad Nauheim, Parkstr. 1