

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

III. Einfluß der Hirntemperatur auf die Wärmeproduktion bei innerer und äußerer Kältebelastung

Von

ECKHART SIMON, WERNER RAUTENBERG und RUDOLF THAUER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1963)

In den vorangegangenen Mitteilungen^{15,16} konnte gezeigt werden, daß sowohl durch isolierte Senkung der Temperatur des Rumpfkernes als auch durch isolierte Senkung der Hirntemperatur Kältezittern und eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches ausgelöst werden können.

Aus Untersuchungen mit Kühlung oder Erwärmung des Hypothalamus bei bestehendem äußerem Kaltreiz geht hervor, daß Steigerungen der Hypothalamustemperatur eine Verminderung und Senkungen dieser Temperatur eine Zunahme der Wärmeproduktion bewirken können (HEMINGWAY, RASMUSSEN, WIKOFF u. RASMUSSEN¹³; FREEMAN u. DAVIS⁸; DONHOFFER, FARKAS, HAUG-LÁSZLÓ, JÁRAI u. SZEGVÁRY⁷; BETZ, BRÜCK, HENSEL, JÁRAI u. MALAN⁴; HAMMEL, JACKSON u. HARDY¹²; FUSCO, HARDY u. HAMMEL⁹; ANDERSEN, ANDERSON u. GALE¹; SATINOFF¹⁷). In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, welchen Einfluß Änderungen der Temperatur des gesamten Gehirnes bei bereits bestehendem, extracerebral ausgelöstem Kältezittern auf die Wärmeproduktion haben.

Aus diesen Versuchen ist in Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorangegangenen Untersuchungen^{15,16} Aufschluß darüber zu erwarten, in welcher Weise die tiefen cerebralen und extracerebralen und die peripheren thermosensiblen Strukturen zusammenwirken, wenn es unter einer Temperaturbelastung des gesamten Organismus zu einer Beeinflussung der Wärmeproduktion kommt.

Methode

Die Untersuchungen wurden an Hunden von 16,5—28,0 kg Gewicht unter den in der 1. Mitteilung¹⁵ angegebenen Versuchsbedingungen durchgeführt — leichte Pernocionnarkose, Einbinden von Wärmeaustauschern in die Aa. carotides und die

Vv. jugulares ext., Einführen einer Oesophagusthermode und Unterbindung der Vertebralgefäße (mit Ausnahme der Versuche vom 10.4.1962 und 28.5.1962).

Die Rectal-, Blut-, Zwischenhirn-, Rumpfhaut- und Pfotenballentemperatur wurde mit den entsprechenden Meßfühlern eines Universalthermometers „Ellab“ gemessen und der Sauerstoffverbrauch mit der Douglassack-Methode bestimmt.

Die Versuche fanden entweder bei einer Umgebungstemperatur von 21–25° C (schwacher äußerer Kaltreiz) oder bei 29–30° C (fehlender äußerer Kaltreiz) statt.

Zur isolierten Kühlung des Rumpfkernes wurde der in die Jugularvenen eingebundene Wärmeaustauscher mit Wasser von 30–36° C und/oder die Oesophagusthermode mit Wasser von 5–15° C durchströmt, während die Hirntemperatur durch Erwärmen des Carotidenblutes auf normalen oder leicht erhöhten Werten gehalten wurde. Nachdem auf diese Weise Kältezittern ausgelöst oder bestehendes Kältezittern verstärkt worden war, wurde der in die Carotiden eingebundene Wärmeaustauscher mit kühlem (30–36° C) oder warmem (42–44,5° C) Wasser durchströmt und so die Hirntemperatur zusätzlich gesenkt oder erhöht. Während dieser Temperaturänderungen des Gehirnes wurde die Wassertemperatur des in die Jugularvenen eingebundenen Wärmeaustauschers so variiert, daß Schwankungen der Rumpfkernentemperatur nach Möglichkeit vermieden wurden.

Ergebnisse

A. Senkung der Hirntemperatur bei extracerebral ausgelöstem Kältezittern

In den ersten Versuchen dieser Serie wurden die Präparation und die nachfolgenden Untersuchungen bei Lufttemperaturen von 21 bis 25° C — also unter einem schwachen cutanen Kaltreiz und infolgedessen bestehendem Kältezittern — durchgeführt, um zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung eine Kontrolle der Fähigkeit zur Kältegegenregulation zu haben. Bei den drei unter diesen Bedingungen durchgeführten Versuchen wurde zunächst geprüft, ob die Tiere auf einen extracerebralen inneren Kaltreiz bei normaler oder erhöhter Hirntemperatur mit einer Verstärkung des Kältezitterns reagierten. Dies traf in jedem Falle zu, wobei in zwei Versuchen nur ein geringer innerer Wärmeentzug zur Steigerung der Wärmeproduktion notwendig war, so daß die Kerntemperatur hier nicht wesentlich gesenkt werden mußte. Nunmehr wurde durch Kühlung des Carotidenblutes die Hirntemperatur erniedrigt. Ein in dieser Form durchgeführtes Experiment ist in Abb.1 dargestellt. Sie zeigt, daß die zusätzliche Kühlung des Gehirnes zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches führte, der infolge des extracerebralen äußeren und inneren Kaltreizes bereits erhöht war. Nach Beendigung der Hirnkühlung war bei weiter bestehendem extracerebralem Kaltreiz ein Absinken des Sauerstoffverbrauches auf das vor der Hirnkühlung bestehende Niveau festzustellen. — Alle unter äußerer und innerer Kältebelastung durchgeführten Hirnkühlungen (sechs Kühlperioden in drei Versuchen) hatten die gleiche Wirkung auf die Wärmeproduktion: Bei Senkung der Hirntemperatur wurde der Sauerstoffverbrauch gesteigert (siehe Tab.1).

In den weiteren Untersuchungen dieser Serie wurde auf die ständige Kontrolle der Fähigkeit zur Kältegegenregulation durch einen peripheren Kaltreiz verzichtet und die Versuche bei hoher Umgebungstemperatur von $29-30^{\circ}\text{C}$ — also bei fehlendem peripherem Kaltreiz — durchgeführt.

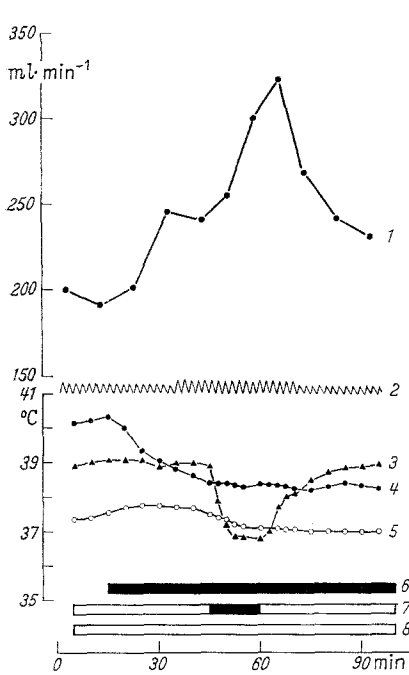


Abb. 1

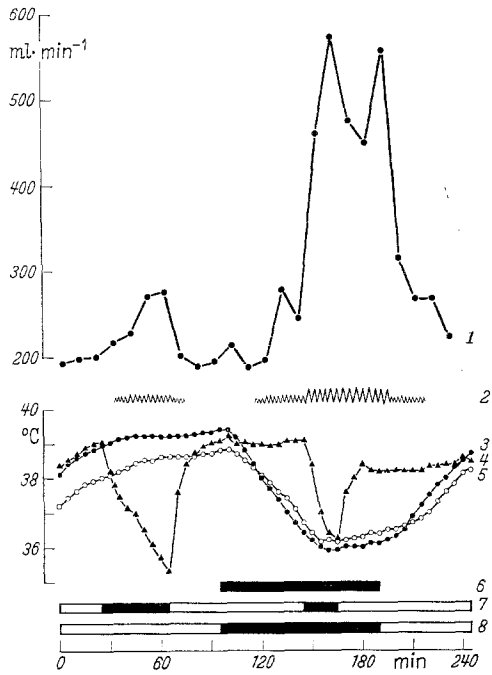


Abb. 2

Abb. 1. Zusätzliche Hirnkühlung während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale Kühlung bei 21°C Lufttemperatur. — Versuch vom 23. 7. 1962, Hund (22,5 kg), leichte Pernoctonmarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Zwischenhirntemperatur (3), Rectaltemperatur (4), Rumpfhauttemperatur (5). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (6), des Carotidenblutes (7) und des Jugularvenenblutes (8)

Abb. 2. Zusätzliche Hirnkühlung während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale innere Kühlung bei 30°C Lufttemperatur mit vorangehender isolierter Hirnkühlung. — Versuch vom 14. 11. 1962, Hund (25,0 kg), leichte Pernoctonmarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Rectaltemperatur (3), Zwischenhirntemperatur (4), Rumpfhauttemperatur (5). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (6), des Carotidenblutes (7) und des Jugularvenenblutes (8)

Das Kältezittern wurde in diesen Versuchen durch isolierte Kühlung des Rumpfkernes ausgelöst (siehe 1. Mitteilung¹⁵). Bei bestehendem Kältezittern wurde sodann die Hirntemperatur etwa bis auf den jeweiligen Wert der Rumpfkerntemperatur herabgesetzt (Tab. 1). Dabei waren, wie aus Tab. 1 hervorgeht, geringe Änderungen der Rectal- und Bluttemperatur nicht vollständig zu vermeiden, während die Hauttemperatur am Rumpf und an den Pfotenballen durch die Hirnkühlung nicht erkennbar beeinflusst wurde. Lediglich die an der Kopfhaut in einigen

Tabelle 1. *Sauerstoffverbrauch und Temperaturen bei zusätzlicher Hirnkühlung während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale Kühlung in Luft von 21–30° C*
 22 Kühlperioden aus 13 Versuchen; Hunde, leichte Pernocotnarkose. Angegeben sind: Sauerstoffverbrauch, Rectaltemperatur, Bluttemperatur in der Aorta, Zwischenhirntemperatur und Hauttemperatur am Rumpf bei Beginn und im Maximum der Hirnkühlung und die Änderung des Sauerstoffverbrauches

Datum	Gewicht in kg	Sauerstoffverbrauch und Temperaturen												
		vor Beginn der Hirnkühlung						Maximum der Hirnkühlung						
		ϕ Luft °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹	ϕ Rectum °C	ϕ Blut °C	ϕ Hirn °C	ϕ Haut Rumpf °C	Kühl- dauer min	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹	ϕ Rectum °C	ϕ Blut °C	ϕ Hirn °C	ϕ Haut Rumpf °C	\dot{V}_{O_2} Änderung um ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹
10. 4. 1962	18,5	22	8,8	40,3	39,7	42,4	38,6	15	12,2	40,0	39,8	36,5	38,8	+ 3,4
10. 4. 1962	18,5	22	8,5	40,2	40,2	40,0	37,6	20	11,3	40,7	40,2	36,6	38,0	+ 2,8
10. 4. 1962	18,5	22	7,8	40,7	40,3	39,9	38,8	20	13,6	41,1	40,7	36,3	38,3	+ 5,8
23. 7. 1962	22,5	21	10,7	38,4	37,5	38,9	37,5	15	14,4	38,4	37,5	36,8	37,1	+ 3,7
25. 7. 1962	21,0	25	13,2	41,3	41,1	40,1	38,7	22	15,4	41,5	41,2	38,2	39,2	+ 2,2
25. 7. 1962	21,0	25	14,8	40,5	39,8	39,8	38,8	15	19,5	40,5	39,9	38,0	38,9	+ 4,7
31. 8. 1962	19,0	30	14,9	37,5	37,1	39,4	37,9	20	18,3	37,5	37,0	36,3	36,8	+ 3,4
15. 10. 1962	25,0	30	8,4	36,7	35,9	38,6	36,8	25	8,4	36,3	35,6	36,3	36,1	0
14. 11. 1962	25,0	30	9,8	36,4	35,3	39,1	36,7	20	23,0	35,9	35,5	36,3	36,2	+ 13,2
14. 11. 1962	25,0	30	7,3	37,5	37,5	39,1	36,2	20	12,8	37,0	36,2	36,9	36,2	+ 5,5
21. 1. 1963	25,0	30	6,3	34,1	33,6	38,8	34,6	25	5,2	34,0	33,6	34,8	34,3	- 1,1
21. 1. 1963	25,0	30	8,7	35,0	34,8	38,3	35,2	20	7,1	34,8	34,3	35,6	34,9	- 1,6
23. 1. 1963	18,0	30	12,3	37,4	36,3	39,8	37,0	20	18,0	37,0	36,4	37,1	36,1	+ 5,7
23. 1. 1963	18,0	30	8,4	35,0	33,9	41,8	35,4	20	12,2	35,3	34,6	35,7	35,2	+ 3,8
28. 1. 1963	22,5	29	7,5	36,4	35,5	40,2	36,0	20	15,3	36,5	35,9	38,0	35,8	+ 7,8
28. 1. 1963	22,5	29	11,1	38,0	37,1	39,7	37,4	25	14,3	38,0	37,4	38,0	37,4	+ 3,2
31. 1. 1963	22,0	30	9,5	35,4	35,0	38,3	33,7	30	9,0	34,8	34,4	35,0	33,1	+ 0,5
31. 1. 1963	22,0	30	9,5	36,2	35,3	38,4	33,6	20	8,6	35,6	35,0	35,7	33,6	- 0,9
31. 1. 1963	22,0	30	8,1	37,2	36,3	38,8	34,2	15	7,1	36,8	35,6	37,0	34,0	- 1,0
11. 2. 1963	23,0	30	7,4	36,4	35,7	38,2	36,8	30	8,5	35,7	34,9	36,2	36,0	+ 1,1
15. 2. 1963	24,5	30	9,0	37,0	35,9	38,9	37,0	40	9,6	35,8	35,1	35,3	36,0	+ 0,6
22. 3. 1963	28,0	29	9,4	37,0	35,9	39,7	36,8	25	10,0	36,6	35,8	36,8	36,5	+ 0,6

Tabelle 2. Sauerstoffverbrauch und Temperaturen bei Erwärmung des Gehirnes während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale Kühlung in Luft von 22—30° C
 Neun Erwärmungsperioden aus acht Versuchen; Hunde, leichte Pernocotmarkose. Angegeben sind: Sauerstoffverbrauch, Rectaltemperatur, Bluttemperatur in der Aorta, Zwischenhirntemperatur und Hauttemperatur am Rumpf vor, während und nach Erwärmung des Gehirnes

Datum	Gewicht in kg	Sauerstoffverbrauch und Temperaturen																	
		vor Beginn der Hirnerwärmung						Maximum der Hirnerwärmung						nach Ende der Hirnerwärmung					
		ϕ	$\dot{V}O_2$ ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹	Rectum ° C	Blut ° C	Hirn ° C	Haut Rumpf ° C	$\dot{V}O_2$ ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹	Rectum ° C	Blut ° C	Hirn ° C	Haut Rumpf ° C	$\dot{V}O_2$ ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹	Rectum ° C	Blut ° C	Hirn ° C	Haut Rumpf ° C		
10. 4. 1962	18,5	22	10,2	41,3	41,0	41,0	39,6	9,5	40,7	39,9	42,6	39,5	11,9	40,3	40,1	39,7	38,5		
28. 5. 1962	17,2	30	12,9	39,2	39,3	39,2	38,4	10,9	39,3	39,3	40,1	38,7	13,4	39,2	39,2	39,3	38,7		
28. 5. 1962	17,2	30	12,9	39,2	39,2	39,2	38,5	7,4	39,2	39,4	41,4	38,6	11,5	38,7	38,7	39,2	38,1		
19. 10. 1962	16,5	30	10,5	35,9	35,0	38,2	36,9	7,6	35,3	34,7	41,8	36,2	10,6	35,4	35,0	37,5	35,4		
21. 1. 1963	25,0	30	8,7	34,8	34,4	38,2	35,2	5,7	34,4	33,9	41,3	35,0	6,0	34,4	33,9	38,0	34,8		
23. 1. 1963	18,0	30	14,3	37,9	36,8	37,2	37,5	8,4	35,2	34,2	42,0	35,5	12,7	34,9	34,1	38,8	35,2		
28. 1. 1963	22,5	29	11,2	37,0	35,3	37,4	36,3	7,5	36,4	35,5	40,2	36,0	15,3	36,6	35,9	38,0	35,8		
31. 1. 1963	22,0	30	10,7	35,3	35,0	38,2	33,7	8,4	35,2	35,1	42,2	33,8	10,5	35,5	35,1	38,6	33,9		
25. 3. 1963	26,0	30	7,8	36,3	35,1	37,9	35,7	6,9	36,3	35,7	42,3	35,7	7,9	36,0	35,2	38,0	35,6		

Fällen gemessenen Temperaturen fielen mit der Senkung der Hirntemperatur gering ab, wobei ein Wert von $34,2^{\circ}\text{C}$ jedoch nicht unterschritten wurde.

In der Mehrzahl der bei $29\text{--}30^{\circ}\text{C}$ Lufttemperatur durchgeführten Versuche hatte die zusätzliche Hirnkühlung eine Verstärkung des Kältezitterns und eine weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches zur Folge. Der Verlauf eines solchen Versuches geht aus dem in Abb. 2 dargestellten Beispiel hervor. Es zeigt zunächst den in der 2. Mitteilung¹⁶ beschriebenen Einfluß einer isolierten Senkung der Hirntemperatur auf die Wärmeproduktion. Nachdem der durch die Hirnkühlung gesteigerte Sauerstoffverbrauch unter der ansteigenden Hirntemperatur wieder den Ausgangswert erreicht hatte und das Kältezittern verschwunden war, wurde durch Senkung der Rumpfkern- und Hauttemperatur bei leicht erhöhter Hirntemperatur erneut Kältezittern und eine Steigerung der Wärmeproduktion etwa gleichen Ausmaßes ausgelöst. Bei der nun zusätzlich durchgeführten Hirnkühlung kam es ohne wesentliche Veränderung der Rumpfkern- und Hauttemperatur zu einer deutlichen Verstärkung des Kältezitterns und einer sehr starken Steigerung der Wärmeproduktion. Auffallend ist, daß nach Beendigung der Hirnkühlung der Sauerstoffverbrauch nur vorübergehend absank und beträchtlich über den vorher bei isolierter Rumpfkühlung gemessenen Werten blieb. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß in diesem Falle nach Beendigung der Hirnkühlung die Hirntemperatur zwar auf einen normalen ($38,2^{\circ}\text{C}$), aber um $0,9^{\circ}\text{C}$ unter der Ausgangstemperatur liegenden Wert eingestellt wurde.

Neben der beschriebenen Steigerung der Wärmeproduktion unter der zusätzlichen Hirnkühlung wurden einige Fälle beobachtet, in denen das durch innere Rumpfkühlung ausgelöste Kältezittern durch die zusätzliche Hirnkühlung nicht erkennbar verstärkt und teilweise sogar abgeschwächt wurde. Dies war auch am Verhalten des Sauerstoffverbrauches erkennbar (siehe Tab. 1). Ein Beispiel zeigt Abb. 3. Aus ihr geht hervor, daß der durch isolierte Kühlung des Rumpfkernes erhöhte Sauerstoffverbrauch unter der zusätzlichen Hirnkühlung deutlich absank, während der Wiedererwärmung des Gehirnes jedoch wieder auf den vorher bestehenden Wert anstieg.

B. Erhöhung der Hirntemperatur bei extracerebral ausgelöstem Kältezittern

Auch in dieser Versuchsreihe wurde zunächst durch isolierte Kühlung des Rumpfkernes Kältezittern ausgelöst und danach die Hirntemperatur durch Erwärmung des Carotidenblutes über den Ausgangswert erhöht. Der Anstieg der Hirntemperatur von durchschnittlich $38,5^{\circ}\text{C}$ auf $41,5^{\circ}\text{C}$ führte, wie aus Tab. 2 hervorgeht, in allen Fällen (neun Er-

wärmungen des Gehirnes in acht Versuchen) zu einer deutlichen Abschwächung oder zum völligen Verschwinden des Kältezitterns trotz weiterbestehendem extracerebralem Kaltreiz. Dabei fiel der Sauerstoffverbrauch von durchschnittlich 11,0 ml/min · kg auf 8,0 ml/min · kg

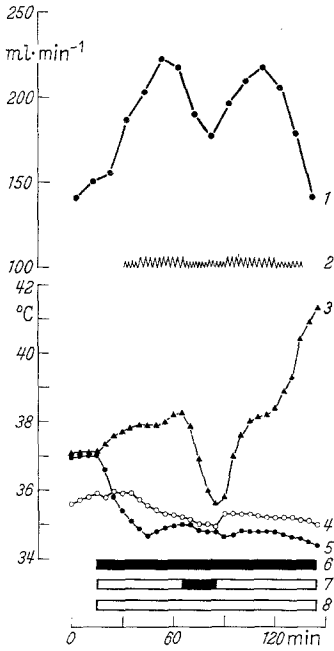


Abb. 3

Abb. 3. Zusätzliche Hirnkühlung während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale innere Kühlung bei 30° C Lufttemperatur. Am Ende des Versuches Steigerung der Hirntemperatur über den Normalwert. — Versuch vom 21.1.1963, Hund (25,0 kg), leichte Pernocionnarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Zwischenhirntemperatur (3), Rumpfhauttemperatur (4), Rectaltemperatur (5). Kühlung (schwarze Balken) oder Erwärmung (weiße Balken) des Oesophagus (6), des Carotidenblutes (7) und des Jugularvenenblutes (8)

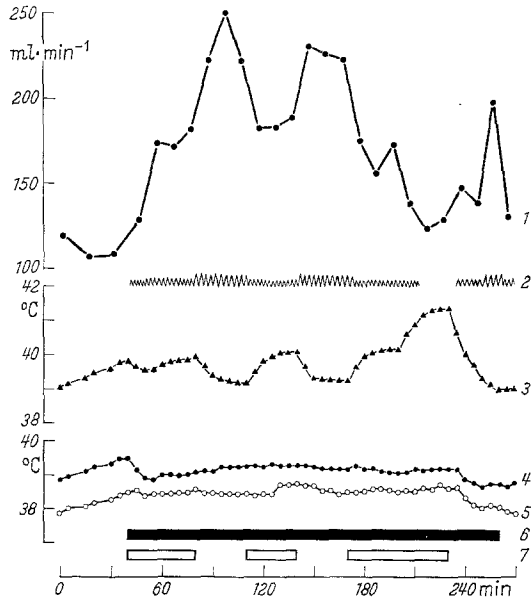


Abb. 4

Abb. 4. Periodische Erwärmung des Gehirnes während Kältezittern, ausgelöst durch extracerebrale innere Kühlung bei 30° C Lufttemperatur. — Versuch vom 28.5.1962, Hund (17,2 kg), leichte Pernocionnarkose. Sauerstoffverbrauch (1), Kältezittern (2), Zwischenhirntemperatur (3), Rectaltemperatur (4), Rumpfhauttemperatur (5), Oesophaguskühlung (6) und Erwärmung des Carotidenblutes (7)

signifikant ab und stieg nach Beendigung der Wärmung wieder auf 11,1 ml/min · kg an.

Einen Einzelversuch zeigt Abb. 4: Unter einer gleichbleibenden Kühlung des Rumpfkernes durch Perfusion der Oesophagusthermode mit Wasser von 15° C wurde die Hirntemperatur durch Erwärmen und Abkühlen des Carotidenblutes alternierend erhöht oder gesenkt. Dabei zeigte sich, daß hohen Hirntemperaturen eine geringere Wärmeproduktion entsprach als niedrigeren. Die Steigerung der Hirntemperatur auf 41,4° C unterdrückte sogar trotz weiter bestehender innerer Rumpf-

kühlung und einem geringen Abfall der Kern- und Hauttemperatur das Kältezittern vollständig. Nach Beendigung der Hirnwärmung setzte das Kältezittern wieder ein.

Diskussion

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß Änderungen der Hirntemperatur bei bestehendem, durch extracerebrale Kaltreize ausgelöstem Kältezittern unter unseren Versuchsbedingungen einen starken Einfluß auf die Höhe der Wärmeproduktion ausüben: Durch Erwärmung des Gehirnes wurde der Sauerstoffverbrauch der Tiere regelmäßig gesenkt, bei Kühlung des Gehirnes wurde meist eine Steigerung, in einigen Fällen auch ein Gleichbleiben oder ein Absinken des Sauerstoffverbrauches beobachtet.

A

Da die Temperatur des Rumpfkernes während der Kühlung bzw. der Erwärmung des Gehirnes nicht völlig konstant gehalten werden konnte, ist zunächst zu prüfen, in welcher Weise diese Änderungen der Rumpfkern-temperatur die Wärmeproduktion beeinflussen können.

Die bei *Erwärmung des Gehirnes* in allen Fällen beobachtete Verminderung der Wärmeproduktion ist nicht mit den dabei auftretenden Änderungen der Rumpfkern-temperatur zu erklären. Unter der Hirnwärmung kam es teilweise zu Senkungen der Bluttemperatur im Rumpf, die, wenn man sie als eine Verstärkung des extracerebralen Kaltreizes auffaßt, an sich zu einer Steigerung der Wärmeproduktion hätten führen müssen. Die tatsächlich beobachtete Abnahme des Sauerstoffverbrauches zeigt jedoch, daß die ansteigende Hirntemperatur den entscheidenden Einfluß auf die Wärmeproduktion ausübte.

Auch für das Verhalten der Wärmeproduktion bei *Kühlung des Gehirnes* kommen die Änderungen der Rumpfkern-temperatur nicht als Ursache in Frage. Gerade in den Fällen, in denen es unter der zusätzlichen Hirnkühlung zu einer deutlichen Zunahme des Sauerstoffverbrauches kam, wurde — als Folge der gesteigerten Wärmeproduktion — ein Ansteigen der Bluttemperatur im Rumpf, also eher eine Verminderung des extracerebralen Kaltreizes beobachtet. In den Fällen mit fehlendem Anstieg des Sauerstoffverbrauches unter der Hirnkühlung trat dagegen meist ein Absinken der Rumpfkern-temperatur in Erscheinung.

B

Durch die zusätzliche Kühlung des Gehirnes bei extracerebral ausgelöstem Kältezittern wurden, wie schon betont, *unterschiedliche Reaktionen der Wärmeproduktion* hervorgerufen. Dieses Verhalten entspricht dem in der 2. Mitteilung¹⁶ dargestellten Befund, daß bei isolierter Kühlung des Gehirnes ebenfalls eine unterschiedliche Wirkung der Hirntemperatursenkung auf den Sauerstoffverbrauch gefunden

wurde. Bei bereits bestehendem Kältezittern führte die zusätzliche Senkung der Hirntemperatur jedoch häufiger zu einer Steigerung der Wärmeproduktion. Berücksichtigt man von den in Tab.1 dargestellten Versuchen der vorliegenden Mitteilung nur diejenigen, in denen die Hirntemperatur deutlich unter den Normalwert gesenkt wurde, so stehen sechs Versuchen mit einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches um mehr als $1,0 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ (maximal $13,2 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$) nur zwei gegenüber, in denen der Sauerstoffverbrauch unter der Hirnkühlung um $1,0$ und $1,6 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ absank. In drei weiteren Fällen blieb die Wärmeproduktion praktisch unverändert.

Die Tatsache, daß innerhalb einer Versuchsreihe alle Übergänge zwischen einer starken Steigerung und einer Verminderung des Sauerstoffverbrauches vorhanden waren, spricht dafür, daß die Reaktion der Versuchstiere auf die Hirnkühlung bereits durch geringe, im einzelnen nicht erfaßbare Unterschiede der Narkosetiefe und der Belastung durch den operativen Eingriff stark beeinflußt wurde. Um so mehr sind aber bei Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden gegensätzliche Befunde zu erwarten. Die bei Hirnkühlung eintretenden Änderungen der Wärmeproduktion müssen deshalb unter Berücksichtigung der durch die Methode gegebenen, möglichen Beeinflussung des Regulationsmechanismus interpretiert werden. — Besonders bei der Beurteilung negativer Beobachtungen ist die Belastung der Versuchstiere durch die Untersuchungsmethode zu beachten. So könnte der von BREND⁵ an Chloralose-narkotisierten Hunden erhobene Befund, daß ein durch extracerebrale Kühlung gesteigerter Sauerstoffverbrauch durch die zusätzliche Hirnkühlung gesenkt wurde, auf das verwendete Narkoticum bzw. auf Unterschiede in der Narkosetiefe zurückgeführt werden. Aus den positiven Befunden in unserer Untersuchungsreihe kann jedoch geschlossen werden, daß eine Steigerung der Wärmeproduktion unter einer Senkung der Hirntemperatur grundsätzlich möglich ist.

C

Die in der vorliegenden Untersuchung gemachte Feststellung, daß bei Erwärmung des Gehirnes eine mit steigender Hirntemperatur zunehmende Abschwächung des durch extracerebrale Kaltreize ausgelösten Kältezitterns eintrat, läßt sich mit der *Erregung cerebraler, die Kältegegenregulation hemmender Strukturen* erklären. Andererseits könnte die bei Senkung der Hirntemperatur unter den gleichen Voraussetzungen beobachtete Verstärkung des Kältezitterns auf die *Verminderung dieser Hemmung* durch die Hirnkühlung zurückgeführt werden, um so mehr, als die Hirntemperatur zu Beginn der Hirnkühlung häufig über dem Normalwert lag. Für diese Auffassung spricht auch das Verhalten der Wärmeproduktion nach Beendigung der zusätzlichen Hirnkühlung in

dem in Abb. 2 dargestellten und im Ergebnisteil näher besprochenen Versuch. Es müßte dann aber schon bei normaler Hirntemperatur eine teilweise Hemmung der durch extracerebralen Kaltreiz ausgelösten Steigerung der Wärmeproduktion angenommen werden, und zwar auf Grund der Tatsache, daß bei der Hirnkühlung auch nach Unterschreiten der normalen Hirntemperatur noch eine weitere Zunahme des Sauerstoffverbrauches zu beobachten war. Dieser Befund könnte andererseits aber auch damit erklärt werden, daß bei Senkung der Hirntemperatur unter den Normalwert zusätzlich eine *Reizung cerebraler kältesensibler Substrate* erfolgt.

Neben der Beseitigung hemmender Einflüsse und der möglichen Reizung cerebraler „Kaltrezeptoren“ ist zu berücksichtigen, daß cerebrale Temperatursenkungen eine direkte *depressorische Wirkung* auf die synaptischen, das Kältezittern vermittelnden Zentren ausüben (BRENDDEL⁵). Unter unseren Versuchsbedingungen wurde ein solcher depressorischer Effekt in dem von uns untersuchten Temperaturbereich jedoch nur in zwei Fällen sichtbar. Möglicherweise ist das Auftreten der Depression schon bei einer mäßigen Senkung der Hirntemperatur in diesen Fällen auf eine zusätzliche unspezifische Beeinträchtigung des Regulationsmechanismus (Narkose, operativer Eingriff) zurückzuführen, während anzunehmen ist, daß in den übrigen Versuchen die depressorische Wirkung der Hirnkühlung erst bei wesentlich tieferen Hirntemperaturen in Erscheinung treten würde.

D

An Hand der Befunde, die in den vorliegenden Untersuchungen über das Verhalten der Wärmeproduktion bei Änderungen der Hirn- und Rumpfkern-temperatur erhoben wurden, soll versucht werden, zu einer Vorstellung über das *Zusammenwirken peripherer und zentraler Faktoren bei einer Kältebelastung* des homiothermen Organismus zu gelangen.

Unter einer äußeren Kältebelastung wird durch die Reizung cutaner Kaltrezeptoren Kältezittern ausgelöst und damit die Wärmeproduktion erhöht, um ein Absinken der Kerntemperatur zu vermeiden. Tritt bei starkem Wärmeentzug dennoch ein Abfall der Kerntemperatur ein, so kann durch die Reizung tiefer, extracerebral gelegener kältesensibler Substrate eine weitere Steigerung der Wärmeproduktion hervorgerufen werden. Ob beim Absinken der gesamten Kerntemperatur auch „cerebrale Kaltrezeptoren“ an der Förderung der Wärmeproduktion beteiligt sind, muß zunächst offengelassen werden, da Senkungen der Hirntemperatur auch eine Verminderung hemmender, von wärmesensiblen cerebralen Strukturen ausgehender Impulse bewirken können, wodurch ebenfalls eine Zunahme der Wärmebildung ermöglicht wird. Diese vermutlich im Hypothalamus gelegenen Strukturen üben einen wesentlichen Einfluß auf die Höhe der Wärmeproduktion aus (siehe auch

BENZINGER, PRATT u. KITZINGER³; BENZINGER²) und sind wahrscheinlich für die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Wärmeproduktion und Wärmeabgabe unter einer äußeren Kältebelastung (RAUTENBERG, SIMON u. THAUER¹⁴) verantwortlich.

Die Annahme eines Zusammenwirkens peripherer und zentraler thermosensibler Strukturen bei der Regulation der Wärmeproduktion unter Kältebelastung in der soeben dargestellten Weise geht von Beobachtungen aus, die an narkotisierten Tieren gemacht wurden. Die Befunde, die an unnarkotisierten Tieren unter äußerer und innerer Kältebelastung (HALLWACHS¹⁰; CHATONNET u. TANCHE⁶) und bei Kühlung und Erwärmung des Hypothalamus erhoben wurden (HEMINGWAY, RASMUSSEN, WIKOFF u. RASMUSSEN¹³; STRÖM¹⁸; FREEMAN u. DAVIS⁸; BETZ, BRÜCK, HENSEL, JÁRAI u. MALAN⁴; HAMMEL, JACKSON u. HARDY¹²; HAMMEL, HARDY u. FUSCO¹¹; FUSCO, HARDY u. HAMMEL⁹; ANDERSEN, ANDERSSON u. GALE¹; SATINOFF¹⁷), stehen jedoch mit dieser Deutung in Einklang.

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. Bei erhöhter (29–30° C) oder wenig unter der Indifferenztemperatur (21 bis 25° C) liegender Umgebungstemperatur wurde durch Kühlung des Jugularvenenblutes und/oder des Oesophagus die Temperatur des Rumpfkernes gesenkt, während die Hirntemperatur durch Erwärmen des Carotidenblutes auf einem normalen oder erhöhten Wert gehalten wurde. War unter der Kühlung des Rumpfkernes Kältezittern bzw. eine Steigerung der Wärmeproduktion eingetreten, so wurde die Hirntemperatur durch stärkeres Erwärmen des Carotidenblutes weiter erhöht oder durch Kühlung gesenkt, wobei der extracerebrale Kaltreiz nach Möglichkeit konstant gehalten wurde.

2. Die Senkung der Hirntemperatur führte in der Mehrzahl der Versuche zu einer Verstärkung des Kältezitterns und einer weiteren Steigerung der Wärmeproduktion. In einigen Fällen blieb die Wärmeproduktion unter der Hirnkühlung gleich oder wurde leicht gesenkt.

3. Eine stärkere Erhöhung der Hirntemperatur über den Normalwert führte regelmäßig zur Abschwächung oder zum Verschwinden des extracerebral ausgelösten Kältezitterns und zu einer Verminderung der Wärmeproduktion.

4. Die Möglichkeiten einer Beeinflussung des Mechanismus der chemischen Temperaturregulation durch Temperaturänderungen in Körperkern und -peripherie werden diskutiert.

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 veins were cannulated and connected with heat exchangers. At a moderate (21—25° C) or a high (29—30° C) ambient air temperature, shivering and an increase in oxygen consumption were produced by cooling the deep body tissues with a thermode, placed into the oesophagus and/or cooling the blood of the jugular veins. The brain temperature was maintained at a normal or elevated level by warming the carotid blood. When the heat production had increased, the brain temperature was decreased or increased by altering the temperature of the carotid blood.

2. The additional cooling of the brain often led to a further increase in heat production. In some cases, the oxygen consumption remained unaltered or was slightly decreased.

3. The increase of the brain temperature regularly caused a decrease in heat production in dogs, in which shivering had been induced by extra-cerebral cooling.

4. The significance of the deep body temperature for the regulation of heat production is discussed.

Literatur

- ¹ 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).
- ² BENZINGER, T. H.: The thermostatic regulation of human heat production and heat loss. *Proc. XXII. Internat. Physiol. Congr., Leiden 1962, Vol. I, Part I*, p. 415.
- ³ — A. W. PRATT and C. KITZINGER: The thermostatic control of human metabolic heat production. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **47**, 730 (1961).
- ⁴ 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).
- ⁵ BRENDL, W.: 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).
- ⁶ 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).
- ⁷ DONHOFFER, SZ., M. FARKAS, Á. HAUG-LÁSZLÓ, I. JÁRAI u. G. SZEGVÁRI: Das Verhalten der Wärmeproduktion und der Körpertemperatur der Ratte bei lokaler Erwärmung und Kühlung des Gehirnes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **268**, 273 (1959).
- ⁸ FREEMAN, W. J., and D. D. DAVIS: Effects on cats of conductive hypothalamic cooling. *Amer. J. Physiol.* **197**, 145 (1959).

- ⁹ 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).
- ¹⁰ HALLWACHS, O.: Sauerstoffverbrauch und Temperaturverhalten des unnarkotisierten Hundes bei Lufttemperaturen von -10°C bis $+35^{\circ}\text{C}$. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 748 (1960).
- ¹¹ HAMMEL, H. T., J. D. HARDY and M. M. FUSCO: Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **198**, 481 (1960).
- ¹² — D. C. JACKSON and J. D. HARDY: Thermal regulatory responses of unanesthetized dogs while maintaining hypothalamic temperature constant and varying skin temperature. *Fed. Proc.* **20**, 335 (1961).
- ¹³ HEMINGWAY, A., T. RASMUSSEN, H. WIKOFF and A. T. RASMUSSEN: Effects of heating hypothalamus of dogs by diathermy. *J. Neurophysiol.* **3**, 329 (1940).
- ¹⁴ 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).
- ¹⁵ — — — Die Bedeutung der Kerntemperatur für die chemische Temperaturregulation beim Hund in leichter Narkose. I. Isolierte Senkung der Rumpferntemperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **278**, 337 (1963).
- ¹⁶ — — — Die Bedeutung der Kerntemperatur für die chemische Temperaturregulation beim Hund in leichter Narkose. II. Isolierte Senkung der Hirntemperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **278**, 350 (1963).
- ¹⁷ SATINOFF, E.: Behavioral thermoregulation in response to local cooling of the rat brain. *Fed. Proc.* **22**, 283 (1963).
- ¹⁸ STRÖM, G.: Effect of hypothalamic cooling on cutaneous blood flow in the unanesthetized dog. *Acta physiol. scand.* **21**, 271 (1950).

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