

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

Die Bedeutung der tiefen Körpertemperatur für die Auslösung der chemischen Temperaturregulation

I. Kältezittern durch Senkung der tiefen Körpertemperatur bei konstanter, erhöhter Hauttemperatur

Von

O. HALLWACHS, H. HUPFER und R. THAUER

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Juli 1961)

Die Bedeutung zentraler und peripherer Mechanismen und ihres Zusammenspiels für die chemische Temperaturregulation ist in den letzten Jahren oft untersucht und diskutiert worden (KÖNIG¹⁵, CARLSON⁶, THAUER¹⁸⁻²⁰, CHATONNET u. TANCHE⁷, LIM¹⁶, DAVIS⁹, CANNON⁵, BRENDDEL²⁻⁴, FUSCO, HARDY u. HAMMEL¹⁰, u. a.). Sicher erscheint, daß die Auslösung des Kältezitterns allein durch eine Senkung der Hauttemperatur möglich ist, eine Reduktion der Kern- bzw. Bluttemperatur also keine unerläßliche Voraussetzung für die Inangasetzung der chemischen Temperaturregulation darstellt (JUNG, DOUPE u. CARMICHAEL¹⁴, DAVIS⁹, HALLWACHS¹²). Dies schließt jedoch nicht aus, daß eine solche Reduktion ebenfalls Kältezittern auslösen kann. Tatsächlich gibt es zahlreiche Beobachtungen, die auf die Bedeutung der tiefen Körpertemperatur für die chemische Temperaturregulation hinweisen. Entsprechende Untersuchungen lassen sich in zwei Hauptgruppen gliedern: Kühlung des Blutes bzw. des Körperinneren mit dem Bestreben, eine gleichzeitige Reizung der Kaltrezeptoren der Haut durch Erwärmen von außen zu verhindern (CHATONNET u. TANCHE⁸, BLATTEIS¹), und Reduktion der Bluttemperatur bei niedriger Hauttemperatur, jedoch herabgesetzter Kaltempfindung (GOLLWITZER-MEIER¹¹, OGATA¹⁷). In keiner dieser Untersuchungsreihen wurde jedoch der sichere Beweis erbracht, daß die beobachteten Reaktionen ohne Reizung der Kaltrezeptoren der Haut zustande gekommen waren.

Es wurden deshalb Versuche unternommen, in denen die Haut- und Unterhauttemperatur durch ein Wasserbad auf konstanten, über der Norm liegenden Werten gehalten und die Temperatur des Körperinneren isoliert gesenkt wurden.

Methodik

In der Zeit von September 1960 bis Mai 1961 wurden 60 Versuche an Hunden (mittleres Gewicht 19,5 kg) in Pernocton- und Chloralosenarkose durchgeführt.

1. Versuchsverlauf

a) *Senkung der tiefen Körpertemperatur durch indirekte Blutkühlung (Magenkühlung)*. Die Hunde wurden entweder mit Pernocton (50 mg/kg i. m.) etwa 3 Std oder mit Chloralose (5%ige Lösung, 70–100 mg/kg i. v.) etwa 30 min vor Versuchsbeginn narkotisiert. Eine mit einem Gummischlauch umgebene, etwa 75 cm lange, doppelläufige Sonde wurde dann so weit durch den Oesophagus vorgeschoben, bis die Spitze mit der sie umgebenden Gummiblase im Magen lag (fühlbarer Widerstand). Zur Kühlung des Magens und damit Senkung der tiefen Körpertemperatur wurde der Gummiballon von einem Mammut-Labor-Flüssigkeitskühler LFK 5–20 III mit Umlaufkühlung (Kühlanlagen Siegen) fortlaufend mit Wasser von etwa 0°C durchspült. Nach Intubation und Anschließen der für die Messung der physiologischen Größen benötigten Instrumente wurde vor Beginn und während der Kühlung des Magens in Abständen von 5–10 min der respiratorische Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur und in einigen Versuchen auch die Aorten- und Hirntemperatur gemessen. Das Einsetzen von Kältezittern wurde durch Palpation der vorderen und hinteren Extremität bestimmt. Während des ganzen Versuches befanden sich die Hunde in einem Wasserbad von im Mittel 36,4°C, dem zur besseren Benetzbarkeit der Haut Detergentien (z. B. Pril) beigegeben und dessen Temperatur durch einen Thermomix II (Braun, Melsungen) konstant gehalten wurde. Die Tiere wurden so tief eingetaucht, daß nur die Augen und die Schnauze aus dem Wasser herausragten. Zum Vergleich wurde eine weitere Versuchsreihe in Luft (mittlere Temperatur 25°C) durchgeführt.

b) *Senkung der tiefen Körpertemperatur durch direkte Blutkühlung (arterio-venöser Shunt zwischen A. femoralis und V. jugularis)*. Nach Injektion von 2–3 mg/kg Vetren wurde je ein Katheter in die A. femoralis und die V. jugularis einer Seite eingebunden und zwischen beide Katheter ein Wärmeaustauscher, in dem das Blut durch 16 parallele dünnwandige Polyäthylenkatheter geleitet wurde, geschaltet. Um einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks zu verhindern, mußte häufig der Widerstand im arterio-venösen Shunt durch eine Klemme erhöht oder ein Arterienol-Dauertropf (MacroDEX) durchgeführt werden. Zur Kühlung des Blutes wurde der Wärmeaustauscher fortlaufend mit 0°C kalter Flüssigkeit durchspült. Auch in dieser Versuchsreihe befanden sich die Hunde während des ganzen Versuches in einem Wasserbad von im Mittel 36,4°C.

c) *Senkung der Haut- und tiefen Körpertemperatur durch Reduktion der Temperatur des Wasserbades*. Um den alleinigen Einfluß des Wasserbades auf die Thermoregulation der Hunde zu untersuchen, wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Temperatur des Wasserbades entweder langsam gesenkt oder auf einen konstanten Wert zwischen 36,5 und 30,0°C eingestellt. Neben der Messung der physiologischen Größen wurde die Zeitdauer bis zum Einsetzen von sichtbarem Kältezittern bestimmt.

d) *Untersuchung der Wirkung von Chlorpromazin (Megaphen) auf das durch innere oder periphere Kühlung ausgelöste Kältezittern*. Während Senkung der tiefen Körpertemperatur durch Magenkühlung im Wasserbad oder Senkung der Hauttemperatur durch Kaltluft (10°C) wurde in jeweils sechs Versuchen nach Einsetzen von Kältezittern 2–3 mg/kg Megaphen i. v. injiziert. Neben der fortlaufenden Messung der unten angeführten Größen wurde die Zeitdauer bestimmt, während der nach Injektion von Megaphen kein sichtbares Kältezittern festzustellen war.

2. Gemessene Größen

a) *Respiratorischer Stoffwechsel.* Das inspiratorische Atemvolumen wurde mit einer trockenen Gasuhr gemessen, die Expirationsluft im Douglas-Sack gesammelt. Ein- und Ausatmung erfolgten durch einen in die Trachea eingeführten Tubus (Charrière 34—40). Die Meßperiode dauerte durchschnittlich 5 min, während der Atemvolumen und Atemfrequenz mit einer Stoppuhr bestimmt wurden. Die Analyse der im Douglas-Sack gesammelten Expirationsluft erfolgte mit dem Grundumsatzgerät der Firma Hartmann & Braun (geeicht mit Scholander-Apparat).

Bestimmt wurden:

1. das Atemvolumen in l/min.
2. die Atemfrequenz/min.
3. der Sauerstoffverbrauch in ml/min und ml/min \times m². Die Umrechnung von Gewicht auf Körperoberfläche erfolgte nach der Formel $F = 0,112 \times G^{2/3}$.

b) *Temperaturen.* 1. Die Rectaltemperatur wurde mit einem in $1/10^\circ\text{C}$ geteilten Quecksilberthermometer gemessen.

2. Die Subcutantemperatur wurde mit Thermonadeln gemessen, die an vier verschiedenen Körperstellen (vorderer und hinterer Oberschenkel, Thorax vorne und hinten) unter die Haut eingestochen wurden. Die Nadeln bestanden aus 15 cm langen Lumbalkanülen (\varnothing 1 mm), in deren Spitze ein NTC-Widerstand (Philips, Typ B 832002 P/1K5) eingeführt war. Die Registrierung erfolgte fortlaufend optisch über eine Wheatstone'sche Brückenschaltung mit Ruhstrat-Galvanometer (6×10^{-8} Amp., 45 Hz). Die jeweils angegebene Subcutantemperatur ist das Mittel aus den vier gemessenen Temperaturen, die maximal bis zu $1,0^\circ\text{C}$ voneinander abwichen.

3. Die Bluttemperatur wurde mit flexiblen, mit Nylon überzogenen Thermoelementen (Typ F 6) gemessen, die in die Aorta und in die obere oder untere Hohlvene eingebunden wurden. Die Registrierung erfolgte fortlaufend optisch über das elektrische Universal-Thermometer (Typ TE 3) der Elektrolaboratoriet Kopenhagen. Ein Vergleich mit der Rectaltemperatur ergab, daß in je 101 Messungen die mittlere Abweichung der Bluttemperatur von der Rectaltemperatur vor Beginn der Bauchkühlung $-0,35^\circ\text{C}$ und während der Bauchkühlung $-0,28^\circ\text{C}$ betrug. Eine Abhängigkeit von der Zeitdauer der Kühlung war nicht zu erkennen.

4. Die Hirntemperatur wurde in einigen Fällen mitregistriert. Näheres über die Methodik in der folgenden Mitteilung (HALLWACHS, THAUER u. USINGER¹³).

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde fortlaufend mit einem Quecksilbermanometer registriert, das an einen in die A. femoralis eingebundenen Katheter angeschlossen war.

Ergebnisse

1. Der Einfluß indirekter Blutkühlung (Magenkühlung) auf den respiratorischen Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur unter verschiedenen Außenbedingungen

a) *Versuche in Luft von 25°C .* Um zunächst den Einfluß der Magen- kühlung auf den Wärmehaushalt der Hunde ohne komplizierende andere Bedingungen zu untersuchen, wurden sieben Versuche in indifferenter Lufttemperatur durchgeführt. Die entsprechenden Werte vor Beginn der Magen- kühlung und bei Einsetzen von sichtbarem Kältezittern während Magen- kühlung mit dem jeweils höchsten während des Kältezitterns ge- messenen Sauerstoffverbrauch sind im oberen Teil der Tab. 1 zusammen-

gefaßt. Aus ihr geht hervor: Die mittlere Rectaltemperatur von 38,1°C vor Beginn der Magenkühlung entsprach trotz Narkose dem auch bei unmarkotisierten Hunden in Indifferenztemperatur gemessenen Wert von

Tabelle 1. *Magenkühlung in Luft*
(1. Kühlperiode von 7 Versuchen)

Datum des Versuches	Werte vor Beginn der Magenkühlung				Werte bei Einsetzen des Kältezitterns		Maximalwerte während des Kältezitterns	
	ϑ_{Luft} °C	ϑ_{R} °C	$\vartheta_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	ϑ_{R} °C	$\vartheta_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	\dot{V}_{O_2} -Anstieg Prozent
2. 9. 60	25	38,2	35,8	173	38,0	35,4	386	123
6. 9. 60	25	37,8	—	132	37,6	35,9	209	59
12. 9. 60	25	38,6	35,9	176	38,2	35,5	303	72
16. 9. 60	26	37,7	35,3	150	37,5	35,2	358	139
19. 9. 60	26	38,6	—	156	38,3	—	405	160
20. 9. 60	26	37,8	35,4	135	37,5	35,3	345	156
2. 2. 61	22	37,7	36,3	104	37,5	36,0	244	134
Mittel	25	38,1	35,7	147	37,8	35,6	321	120

Magenkühlung im Wasserbad
(1. Kühlperiode von 14 Versuchen)

Datum des Versuches	Werte vor Beginn der Magenkühlung				Werte bei Einsetzen des Kältezitterns		Maximalwerte während des Kältezitterns	
	$\vartheta_{\text{H}_2\text{O}}$ °C	ϑ_{R} °C	$\vartheta_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	ϑ_{R} °C	$\vartheta_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	\dot{V}_{O_2} -Anstieg Prozent
4. 10. 60	36,3	37,7	36,5	146	37,6	36,2	243	67
5. 10. 60	36,3	37,4	37,3	138	37,2	36,8	262	90
7. 10. 60	36,5	37,6	36,7	124	37,5	36,7	191	54
20. 10. 60	36,5	37,9	36,6	—	37,3	36,5	—	—
25. 10. 60	36,7	38,6	37,5	166	37,5	37,0	338	104
2. 11. 60	37,0	38,1	37,0	131	37,7	36,9	277	111
30. 11. 60	35,2	38,4	36,1	—	37,5	35,8	—	—
5. 12. 60	36,8	37,8	37,1	133	37,7	36,9	327	145
19. 12. 60	35,7	38,0	36,1	135	37,6	36,1	322	139
24. 1. 61	36,2	38,7	37,0	141	37,6	37,0	215	52
3. 3. 61	36,7	38,2	36,7	130	37,8	36,7	290	123
9. 3. 61	36,6	38,1	37,2	145	37,7	37,1	200	38
19. 5. 61	36,3	37,8	—	154	37,6	—	389	152
8. 6. 61	36,6	38,1	37,2	126	37,7	37,1	248	99
Mittel	36,4	38,0	36,8	139	37,6	36,7	275	98

38,1°C. Während der Magenkühlung fiel sie in allen Fällen entsprechend der jeweiligen Narkosetiefe und der pro Zeiteinheit entzogenen Wärmemenge mehr oder weniger schnell ab (im Mittel 0,05°C/min) und betrug bei Einsetzen von sichtbarem Kältezittern im Mittel 37,8°C. Die Sub-

cutantemperatur wurde in der gleichen Zeit um $0,1^{\circ}\text{C}$ gesenkt. Der Sauerstoffverbrauch stieg trotz des erhöhten mittleren Ruhewertes von $147\text{ ml/m}^2 \times \text{min}$ während Magenkühlung im Mittel um 120% gegenüber dem Ausgangswert an.

b) *Versuche im Wasserbad von $36-37^{\circ}\text{C}$.* Einen typischen Einzelversuch zeigt die Abb.1. Bei einem 19 kg schweren Hund in Pernocton-

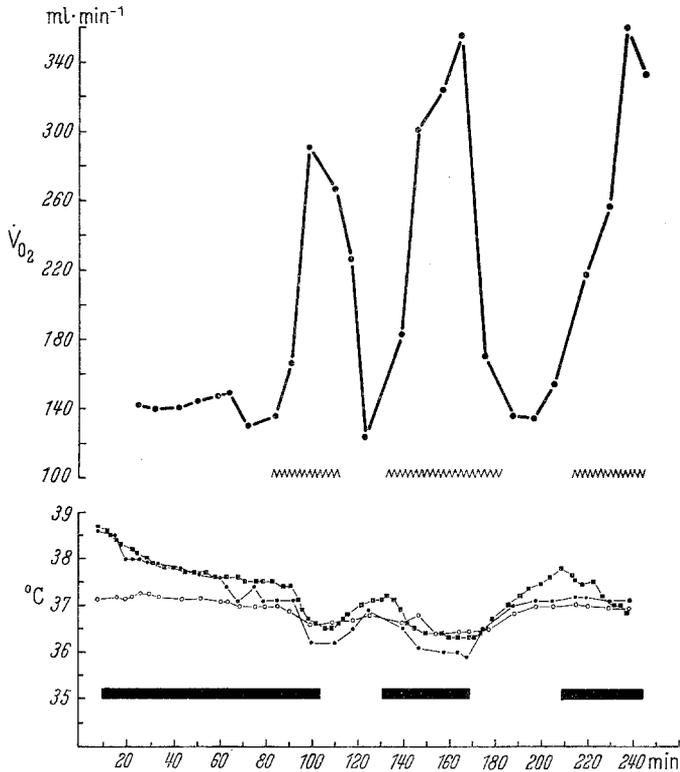


Abb.1. Kältezittern und Sauerstoffverbrauch eines 19 kg schweren, mit Pernocton narkotisierten Hundes bei dreimaliger Magenkühlung im Wasserbad von $36,7^{\circ}\text{C}$. Oberste Kurve: Sauerstoffverbrauch. Gezackte Linie: Sichtbares Kältezittern. Untere Kurven: ■ Rectaltemperatur; ● Bluttemperatur (in der Aorta); ○ Subcutantemperatur. Schwarze Felder: Magenkühlung

narkose wurde in einem Wasserbad von $36,7^{\circ}\text{C}$ mehrmals hintereinander die Kerntemperatur durch Kühlung des Magens gesenkt. Trotz erhöhter Unterhauttemperatur zwischen $36,5$ und $37,2^{\circ}\text{C}$ kam es bei jeder Kühlung zu sichtbarem Kältezittern und Anstieg des Sauerstoffverbrauches um im Mittel 140% .

Die entsprechenden Werte von 14 Hunden vor der jeweils ersten Magenkühlung und bei Einsetzen von sichtbarem Kältezittern während der Magenkühlung mit dem höchsten während des Kältezitterns gemessene-

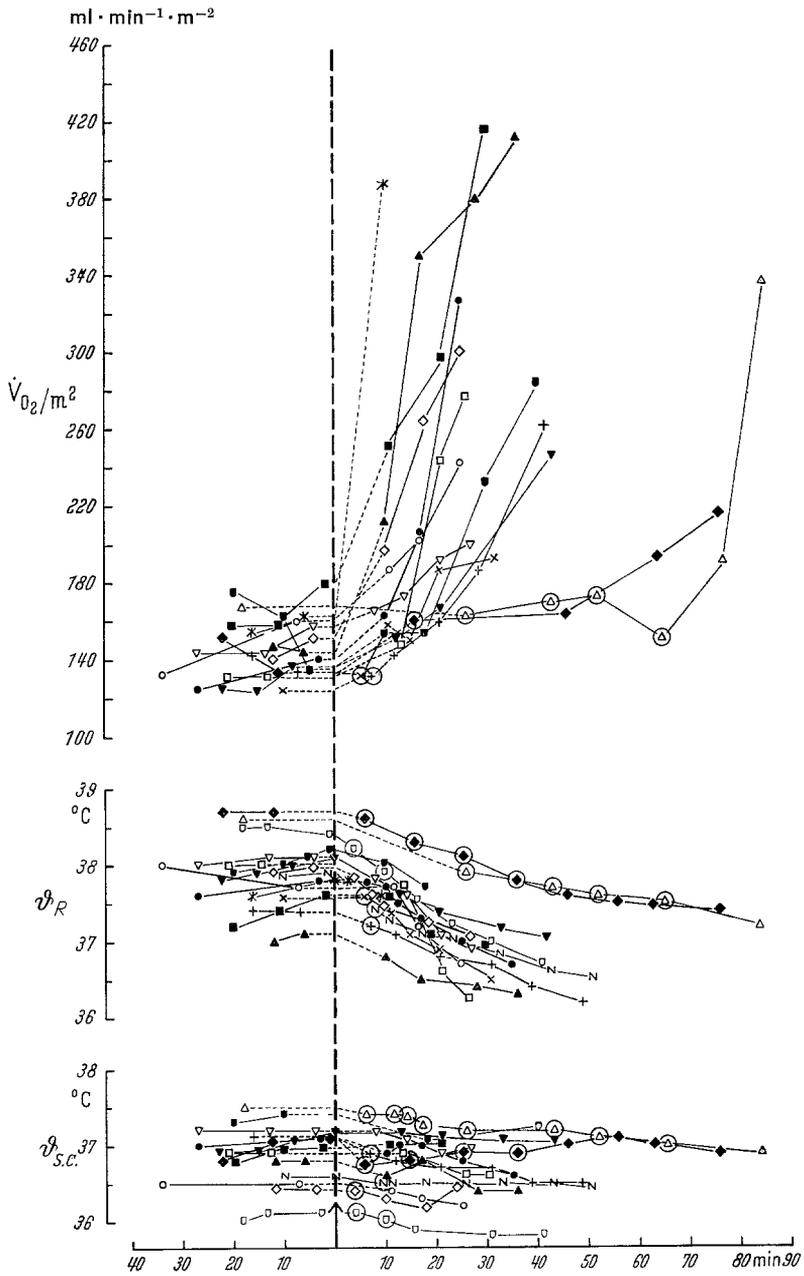


Abb.2. Verhalten von Sauerstoffverbrauch, Rectal- und Subcutantemperatur von 14 Hunden in Pernoctonarkose (16 Versuche) vor und während Magenkühlung. Senkrecht gestrichelte Linie: Beginn der Magenkühlung. Einkreiste Symbole: Kein Kältezittern während Magenkühlung

nen Sauerstoffverbrauch sind im unteren Teil der Tab.1 zusammengefaßt; während in Abb.2 das zeitliche Verhalten von Sauerstoffverbrauch, Rectal- und Subcutantemperatur vor und während der ersten Magenkühlung in den gleichen 14 Versuchen und der zweiten und dritten Kühlperiode des in Abb.1 wiedergegebenen Versuches dargestellt ist. Wie aus Tab.1 zu ersehen ist, stieg bei der jeweils ersten Magenkühlung

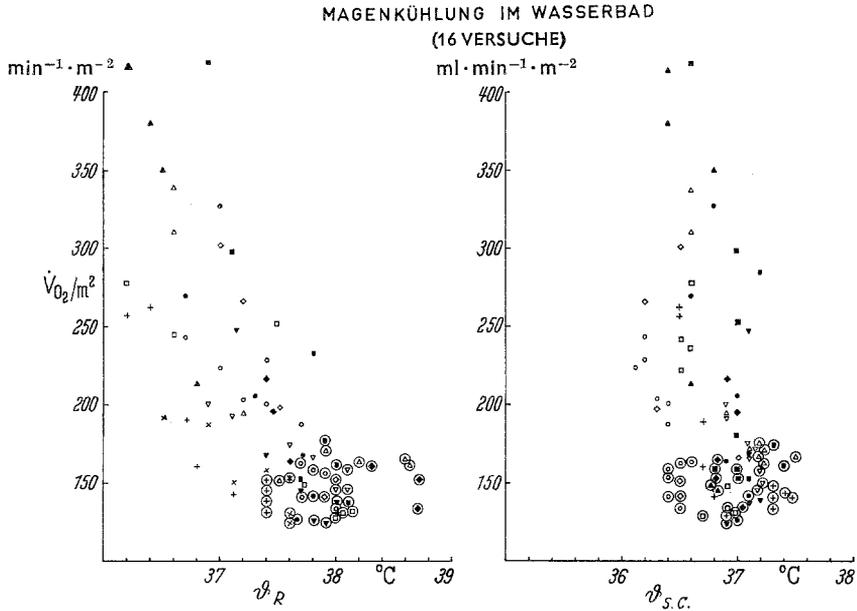


Abb.3. Sauerstoffverbrauch als Funktion der Rectaltemperatur (linke Seite) und Subcutantemperatur (rechte Seite) aus 16 Magenkühlungsversuchen an 14 Hunden in Pernoctonarkose. Eingekreiste Symbole: Kein Kältezittern

der Sauerstoffverbrauch um maximal 152%, im Mittel um 98% an. Bei wiederholter Kühlung im gleichen Versuch wurden zuweilen (wohl wegen der abflachenden Narkosetiefe) höhere Maximalwerte erreicht: So betrug z. B. die maximale Sauerstoffverbrauchssteigerung in dem in Abb. 1 und 2 dargestellten Versuch bei der zweiten und dritten Kühlperiode 154% und 158% gegenüber dem Ausgangswert. Die Rectaltemperatur fiel in allen Fällen entsprechend der jeweiligen Narkosetiefe und der pro Zeiteinheit entzogenen Wärmemenge mehr oder weniger steil ab (im Mittel $0,04^{\circ}\text{C}/\text{min}$), während sich die Subcutantemperatur kaum veränderte (Absinken von im Mittel $36,8^{\circ}\text{C}$ auf $36,7^{\circ}\text{C}$). Das Kältezittern begann bei einer mittleren Rectaltemperatur von $37,6^{\circ}\text{C}$ ($37,2^{\circ}\text{C} - 37,8^{\circ}\text{C}$).

In Abb.3 sind aus den gleichen 16 Versuchsperioden wie in Abb.2 die Einzelwerte des Sauerstoffverbrauches gegen die Rectal- und Subcutantemperatur aufgetragen. Während die Höhe des Sauerstoffverbrauches

unabhängig von den in einem Bereich zwischen 36°C und 37,5°C liegenden Subcutantemperaturen ist, findet sich eine Beziehung zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der jeweiligen Rectaltemperatur. Die Kurve verläuft in dem Temperaturbereich zwischen 38,7 und 37,6°C relativ flach und steigt dann mit sinkender Rectaltemperatur steil an. Der Knick entspricht dem Beginn des sichtbaren Kältezitterns, der im Mittel bei 37,6°C liegt (siehe Tab. 1).

Obwohl die in den Magen eingeführte Gummiblase nach Ausschalten der Kühlung sofort mit warmem Wasser durchspült und so dem Körperinneren keine Wärme mehr entzogen wurde, zitterten die Hunde zunächst in fast unveränderter Intensität weiter, und der Sauerstoffverbrauch sank

Tabelle 2. *Aufhören des Kältezitterns nach Beendigung der Magen Kühlung bei vorheriger Senkung der Rectaltemperatur unter die Temperatur des Wasserbades*
(9 Versuche)

Datum des Versuches	Werte bei Ausschalten der Kühlung			Werte bei Aufhören des Kältezitterns		Zeitdauer von Ausschalten der Kühlung bis Ende des Kältezitterns
	ϑ_{H_2O} °C	ϑ_R °C	$\vartheta_{s.c.}$ °C	ϑ_R °C	$\vartheta_{s.c.}$ °C	min
7. 10. 60	36,5	—	—	36,3	36,5	10
17. 10. 60	36,8	36,6	—	36,8	37,0	15
19. 10. 60	36,7	35,3	36,2	36,8	36,5	37
20. 10. 60	36,5	36,5	36,4	36,8	36,5	20
25. 10. 60	36,7	36,5	36,6	36,7	36,8	10
2. 11. 60	37,0	36,0	36,5	36,8	36,9	40
7. 11. 60	37,5	36,3	37,2	37,6	37,5	26
	36,2	35,5	36,0	36,1	36,0	25
5. 12. 60	36,8	36,4	36,5	36,8	36,7	26

nur langsam ab. Die Rectaltemperatur war in den Fällen, in denen sie unter die Temperatur des Wasserbades gesenkt worden war, beim Aufhören des Kältezitterns fast immer niedriger als bei Einsetzen während der Magen kühlung. Aus Tab. 2 ist zu ersehen, daß die Zeitspanne zwischen Ausschalten der Magen kühlung und Aufhören des Kältezitterns zwischen 10 und 40 min lag. Zu letzterem Zeitpunkt betragen die Differenzen zwischen Rectal-, Subcutan- und Wassertemperatur nie mehr als 0,3°C, d.h., es bestand nur noch ein geringes Temperaturgefälle zwischen Körperinnerem, -oberfläche und Wasser.

Diese Beobachtung ist in Abb. 4 dargestellt, in der an drei Beispielen gezeigt wird, daß das Kältezittern nach Abstellen der Magen kühlung dann aufhörte, wenn die Werte der Rectal- und Subcutantemperatur die der Wassertemperatur erreicht hatten, selbst wenn während eines Versuches die Wassertemperatur verstellt wurde.

2. Der Einfluß direkter Blutkühlung auf den respiratorischen Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur; Versuche im Wasserbad von 36–37° C

Um einen eventuell spezifischen Effekt der Magenkühlung auszuschließen, wurde in fünf Versuchen das Blut direkt über einen arteriovenösen Shunt zwischen A. femoralis und V. jugularis gekühlt. Dabei fand sich kein prinzipieller Unterschied gegenüber den Ergebnissen der Magenkühlung. Kältezittern trat lediglich früher (im Mittel 8 min nach

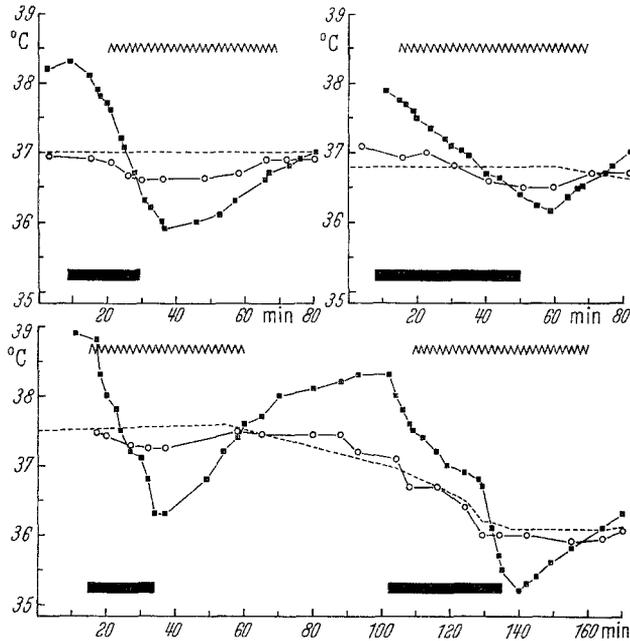


Abb. 4. Einsetzen und Aufhören von Kältezittern während und nach Magenkühlung im Wasserbad in drei Versuchen an drei Hunden in Pernoclonnarkose. Gezackte Linie: Sichtbares Kältezittern. Gestrichelte Linie: Temperatur des Wasserbades; ■ Rectaltemperatur; ○ Subcutantemperatur. Schwarze Felder: Magenkühlung

Beginn der Kühlung) und bei einer höheren Rectaltemperatur (im Mittel 38,4° C) ein und war stets zuerst an den oberen Extremitäten zu beobachten. Der Sauerstoffverbrauch stieg im Mittel um 110% gegenüber dem Ausgangswert an. In einigen Versuchen, in denen ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks unter 80 mm Hg auch mit Arterenol-Dauerinfusion nicht verhindert werden konnte, waren bei Senkung der Kerntemperatur keine Zeichen einer Kältegegenregulation zu erkennen.

Der Einfluß von Narkose und arteriellem Blutdruck auf die Kältegegenregulation. Zur Beurteilung der bisher besprochenen Ergebnisse war zu prüfen, inwieweit die Kältegegenregulation durch andere als die untersuchten Temperatureinwirkungen beeinflußt wurde. Solche Faktoren sind die Wirkungen der Narkose und des arte-

riellen Blutdruckes. Bei Chloralosenarkose bestand stets eine erhöhte Reflexerregbarkeit, und der Sauerstoffverbrauch lag deshalb schon zu Beginn der Versuche meist über dem normalen Ruhewert. Eine quantitative Abhängigkeit der chemischen Gegenregulation von der Zeitdauer der Narkose war nicht festzustellen. Im Gegensatz dazu bestand bei Pernoctonnarkose ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Narkosetiefe und der Intensität des Kältezitterns bzw. der Höhe des Sauerstoffverbrauch-Anstieges. Obwohl die intramuskuläre Injektion von Pernocton bei Versuchsbeginn meist länger als 3 Std zurücklag, wurde bei den ersten Kühlversuchen häufig jede Steigerung des Sauerstoffverbrauches vermißt — manchmal wurde sogar

Tabelle 3. *Einfluß verschiedener Temperaturen des Wasserbades auf Stoffwechsel und Temperaturverhalten ohne zusätzliche Kühlung des Körperinneren*
(18 Versuche)

Datum des Versuches	Werte 5 min nach Eintauchen in das Wasserbad				Zittern	nach Zeit im Wasserbad von	Werte zu diesem Zeitpunkt		Maximalwerte in den ersten 20 min nach Einsetzen des Kältezitterns	
	ϑ_{H_2O} °C	ϑ_R °C	$\vartheta_{s.c.}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²		min	ϑ_R °C	$\vartheta_{s.c.}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	\dot{V}_{O_2} -Anstieg Prozent
25. 6. 61	36,5	38,65	37,0	130	—	97	38,4	37,0		
28. 6. 61	36,0	38,4	37,4	145	—	114	37,6	37,0		
28. 6. 61	37,0	38,35	37,7	124	—	115	38,4	37,6		
27. 3. 61	34,0	37,4	36,3	92	+	44	36,55	35,0	112	22
27. 3. 61	34,0	38,1	35,5	111	+	46	37,05	35,0	124	12
20. 4. 61	33,5	38,4	35,4	139	+	57	37,3	34,6	222	59
24. 4. 61	33,5	38,45	36,1	164	+	55	37,75	35,5	365	116
24. 4. 61	33,0	38,85	35,4	168	+	53	37,25	34,7	254	51
27. 4. 61	33,0	38,3	36,35	120	+	73	37,4	34,2	203	69
27. 4. 61	32,5	38,5	36,45	126	+	27	37,2	33,6	147	17
3. 5. 61	32,0	38,4	34,1	109	+	12	38,1	33,85	184	69
4. 5. 61	31,5	38,35	34,8	121	+	14	37,65	33,8	218	80
4. 5. 61	31,5	38,4	35,8	142	+	8	38,0	34,9	422	197
29. 4. 61	31,0	38,8	35,4	131	+	8	38,45	34,4	286	119
4. 5. 61	30,5	38,4	34,85	147	+	6	37,7	34,0	445	202
10. 5. 61	30,5	38,3	37,7	136	+	8	37,6	34,6	235	73
10. 5. 61	30,5	38,0	37,35	132	+	6	37,9	34,3	308	134
28. 4. 61	30,0	38,9	34,75	166	+	7	38,1	32,65	267	61

ein Absinken des respiratorischen Stoffwechsels beobachtet. Wurden die Hunde dann wieder aufgewärmt und die Magenköhlung nach 1—2 Std wiederholt, so konnte regelmäßig Kältezittern ausgelöst werden. Die Abflachung der Narkose zu diesem Zeitpunkt war am Verhalten der somatischen Reflexe festzustellen. Bei maximaler chemischer Gegenregulation war eine Senkung der Kerntemperatur auch bei stärkstem Wärmeentzug oft nicht mehr zu erreichen. Wenn während eines Versuches Pernocton (50—100 mg i.v.) nachinjiziert werden mußte, war auch nach längerer Zeit meist jegliche Kältegegenregulation erloschen. — Weiterhin fand sich, wie bereits oben erwähnt, eine Beziehung zwischen der Höhe des arteriellen Blutdruckes und der Fähigkeit zur chemischen Temperaturregulation bei Wärmeentzug. Die untere Grenze, bei der noch Kältezittern zu beobachten war, lag um 70 mm Hg.

3. Der Einfluß verschiedener Wassertemperaturen auf den respiratorischen Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur

Um zu prüfen, ob die bei direkter und indirekter Blutkühlung im Wasserbad (Abschnitte 1 und 2) gemessenen Subcutantemperaturen und die der mittleren Wassertemperatur von $36,4^{\circ}\text{C}$ entsprechenden Hauttemperaturen für sich allein Kältezittern auszulösen vermögen, wurde der Einfluß verschiedener Temperaturen des Wasserbades auf Stoffwechsel und Temperaturverhalten ohne zusätzliche Kühlung des Körperinneren untersucht. In Tab. 3 sind die gemessenen Werte aus 18 derartigen Versuchen zusammengefaßt, und zwar sind die etwa 5 min nach Eintauchen der Hunde in das Wasserbad ermittelten Werte denjenigen für Rectal- und Subcutantemperatur bei Einsetzen von Kältezittern und den während des Kältezitterns beobachteten Maximalwerten des Sauerstoffverbrauches gegenübergestellt. Außerdem ist die Zeitdauer vom Beginn des Wasserbades bis zum Einsetzen des Kältezitterns aufgeführt.

Aus der Tabelle geht hervor: Bei den in den Versuchen mit direkter und indirekter Blutkühlung gewählten Bade- und gemessenen Subcutantemperaturen wurde auch nach einem Zeitraum von im Mittel 108 min kein Kältezittern beobachtet, obwohl die Rectaltemperatur in dieser Zeit auf im Mittel $38,1^{\circ}\text{C}$ abgesunken war. In den Versuchen, in denen Kältezittern eintrat, lagen die Temperaturen des Wasserbades wie auch die Subcutantemperaturen (im Mittel $34,3^{\circ}\text{C}$) wesentlich tiefer. Dabei waren die Rectaltemperaturen bei Einsetzen des Kältezitterns von der Höhe der Wassertemperatur abhängig: Bei Badetemperaturen zwischen 34°C und $32,5^{\circ}\text{C}$ lagen sie im Mittel bei $37,2^{\circ}\text{C}$, bei Wassertemperaturen unter $32,5^{\circ}\text{C}$ im Mittel bei $37,9^{\circ}\text{C}$.

4. Der Einfluß des Chlorpromazins (Megaphen) auf die durch peripheren und zentralen Wärmeentzug ausgelöste Kältegegenregulation

In der Tab. 4 sind aus jeweils sechs Versuchen mit Magen- bzw. peripherer Kühlung 1. der Sauerstoffverbrauch bei Kältezittern unmittelbar vor sowie 5 und 60 min nach i.v. Injektion von Megaphen, 2. die Rectaltemperatur zum Zeitpunkt der Injektion von Megaphen und bei Wiedereinsetzen des Kältezitterns, und 3. die Zeit, während der nach Injektion von Megaphen kein sichtbares Kältezittern festzustellen war, aufgetragen. Aus der Tabelle geht hervor: Der mittlere Sauerstoffverbrauch während des Kältezitterns war in beiden Versuchsreihen zunächst etwa gleich hoch; 5 min nach der Injektion von Megaphen dagegen wurde bei Magen Kühlung ein doppelt so stark reduzierter Wert als bei peripherer Kühlung gemessen. In allen Fällen wurde das Kältezittern durch Megaphen fast schlagartig unterdrückt, setzte aber bei Magen Kühlung erst nach einer 10mal längeren Zeitspanne und bei einer wesentlich tiefer

abgesunkenen Rectaltemperatur als bei peripherer Kühlung wieder ein. 60 min nach Injektion von Megaphen war der respiratorische Stoffwechsel bei Magenköhlung noch 28% niedriger, bei peripherer Kühlung dagegen 13% höher als der vor Megaphen gemessene Wert.

Tabelle 4. *Wirkung von Megaphen auf das durch innere oder periphere Kühlung ausgelöste Kältezittern*
(12 Versuche)

	Datum des Versuches	Megaphen mg/kg	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²			θ_R °C		Zeit min	Narkose
			vor Injektion	5 min nach Injektion	60 min nach Injektion	vor Injektion	bei Wiedereinsetzen von Kältezittern nach Injektion		
Magenköhlung	17. 10. 60	3	151	97	105	36,7	36,5	23	Pernocton
	20. 10. 60	3	172	84	130	37,4	31,5	76	Pernocton
	25. 10. 60	2	419	122	262	36,8	35,6	45	Pernocton
	28. 2. 61	2	346	157	230	38,5	38,0	35	Chloralose
	3. 3. 61	2	300	128	300	38,6	38,0	22	Chloralose
	16. 5. 61	2	458	221	311	36,8	35,8	10	Chloralose
	Mittel		308	135	223	37,5	35,9	35	
Periphere Kühlung (10° C Luft)	12. 12. 60	2	401	235	384	39,5	39,4	3	Chloralose
	21. 12. 60	2	267	166	293	38,1	37,9	5	Chloralose
	21. 12. 60	2	234	229	255	37,2	37,2	2	Chloralose
	4. 1. 61	2	307	190	—	35,5	35,5	2	Chloralose
	12. 5. 61	2	268	246	365	38,2	38,2	4	Chloralose
	15. 5. 61	2	266	192	343	38,2	38,0	5	Chloralose
		Mittel		291	210	328	37,8	37,7	3,5

Sowohl bei Magen- als auch bei peripherer Kühlung kam es nach Injektion von Megaphen zu einer Abnahme des Atemvolumens um im Mittel 19 bzw. 11% und der Atemtiefe um im Mittel 22 bzw. 25%; die Atemfrequenz nahm bei Magenköhlung um 6% ab und bei peripherer Kühlung um 27% zu.

Ein Einfluß der bei Magenköhlung verwendeten unterschiedlichen Narkose auf den Megaphen-Effekt konnte nicht festgestellt werden.

Diskussion

I.

Die in Abschnitt 1 und 2 der Ergebnisse angeführten Versuche sprechen dafür, daß unter gewissen Bedingungen Kältezittern auch ohne Kühlung der Haut ausgelöst werden kann, es also außer den Kaltrecep-

toren der Haut noch andere, im Körperinneren gelegene, kältesensible Substrate geben muß.

Ähnliche Schlüsse sind von anderen aus Beobachtungen und Untersuchungen gezogen worden, in denen das Eintreten von Kältezittern mit einer Senkung der Bluttemperatur korreliert, eine Reizung der Kaltreceptoren der Haut dagegen nach Ansicht der Autoren auszuschließen war. In einer ersten Gruppe solcher Experimente wurde die Senkung der tiefen Körpertemperatur kombiniert mit dem Versuch, die Hauttemperatur durch Erhöhung der Lufttemperatur auf einem normalen oder sogar erhöhten Wert zu halten. Dabei wurde die Reduktion der Bluttemperatur entweder durch Kühlung des Magens (CHATONNET u. TANCHE⁸) oder durch Oberflächenkühlung sensibel gelähmter Hautpartien (CHATONNET u. TANCHE⁷, BLATTEIS¹) bewirkt. Gegen alle diese Versuche kann jedoch der Einwand erhoben werden, daß in Luft, selbst bei erhöhter Temperatur, keine sichere Aussage über die wirksame mittlere Hauttemperatur möglich ist. Damit ist keine Gewähr dafür gegeben, daß die Kühlung des Körperinneren nicht zu einer gleichzeitigen Reizung der Kaltreceptoren der Haut führte. Ebenso wenig beweisend erscheinen uns die Beobachtungen an Menschen, deren Kälteempfindung durch Lepraerkrankung (OGATA¹⁷) oder Kohlensäureeinwirkung (GOLLWITZER-MEIER¹¹) reduziert war. Auch in diesen Fällen trat zwar mit sinkender Bluttemperatur Kältezittern ein, doch darf aus ihnen nicht auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen tiefer Körpertemperatur und Auslösen des Kältezitterns geschlossen werden, da die Beobachtungen ebensogut durch eine erhöhte Schwelle der Kaltreceptoren der Haut erklärt werden können.

Aus diesen Gründen erschien es notwendig, Versuche mit Senkung der tiefen Körpertemperatur so durchzuführen, daß eine Beteiligung der Haut am Zustandekommen des Kältezitterns mit einiger Sicherheit auszuschließen war. Wir haben deshalb den größten Teil unserer Versuche im Wasserbad durchgeführt, dessen Temperatur so gewählt wurde (36–37°C), daß sie über der Subcutantemperatur lag (im Mittel 35,7°C), die bei längerem Aufenthalt der Hunde in Luft von Indifferenztemperatur (25°C) gemessen worden war. Damit sollte erreicht werden, daß die Temperatur der Gewebsschicht, in der die Kaltreceptoren vermutet werden, auf alle Fälle höher war als die, welche an der gleichen Stelle bei der Lufttemperatur von 25°C anzunehmen war (zwischen $\vartheta_{\text{Hm}} = 34,0$ und $\vartheta_{\text{s.c.}} = 35,7^\circ\text{C}$). Tatsächlich hat sich gezeigt, daß bei der so gewählten Badetemperatur zwischen 36°C und 37°C und der dabei gemessenen mittleren Subcutantemperatur von 37,2°C bei fehlender Magenköhlung auch nach etwa 100 min kein Kältezittern eintrat (siehe Tab.3). Bei Wassertemperaturen zwischen 34°C und 32,5°C wurde es — ebenfalls ohne Magenköhlung — erst nach einer Latenzzeit von im Mittel 51 min beobachtet; doch ist zu bedenken, daß innerhalb dieser Zeit die Rectal-

temperatur auf im Mittel $37,2^{\circ}\text{C}$ abgesunken war, so daß selbst in diesen Fällen die Hauttemperatur nicht als primäre Ursache für die Auslösung des Kältezitterns in Betracht kommen dürfte. Erst bei Wassertemperaturen unter $32,5^{\circ}\text{C}$ wird der Anteil der Haut durch die kurze Latenzzeit und die noch kaum abgesunkene Rectaltemperatur bei Einsetzen des Kältezitterns deutlich.

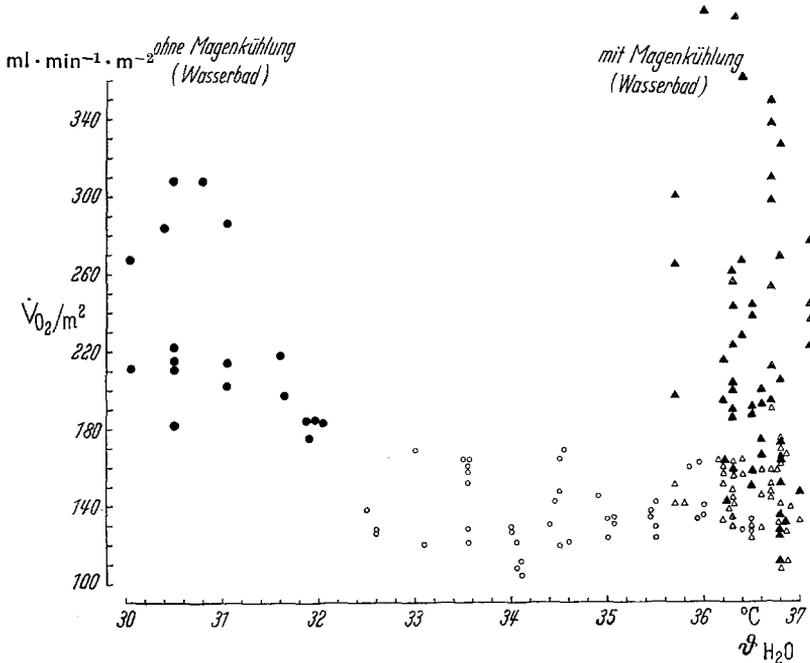


Abb. 5. Sauerstoffverbrauch als Funktion der Temperatur des Wasserbades in 14 Versuchen mit und 18 Versuchen ohne Magenkühlung an Hunden in Pernoclon- bzw. Chloralosenarkose. Δ , \blacktriangle Versuche im Wasserbad mit Magenkühlung; \circ , \bullet Versuche im Wasserbad ohne Magenkühlung (Werte in den ersten 40 min nach Eintauchen in das Wasserbad). Leere Symbole: Ohne; ausgefüllte Symbole: Mit Kältezittern

Der aus diesen Versuchen gezogene Schluß, daß die Sauerstoffverbrauchssteigerung in unseren Beobachtungen mit Magenkühlung nicht durch einen peripheren Kaltreiz bedingt war, wird auch durch Abb. 5 erhärtet. In ihr sind neben den Werten für den Sauerstoffverbrauch bei Magenkühlung diejenigen bei reiner Oberflächenkühlung als Funktion der Wasserbadtemperatur aufgetragen, welche in den ersten 40 min nach Eintauchen der Hunde in das Bad gemessen wurden. Aus der Abbildung geht deutlich hervor, daß die bei Magenkühlung gewählten Wassertemperaturen um mindestens 3°C über denen lagen, die ohne Magenkühlung in der gleichen Zeitspanne zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches führten, in der bei Kühlung des Körperinneren ein Einsetzen der chemischen Gegenregulation beobachtet wurde.

Die Vorteile des Wasserbades gegenüber Luft als umgebendem Medium sind dadurch gegeben, daß in ersterem eine gleichmäßige Oberflächen- und Subcutan-temperatur an allen Körperstellen garantiert ist, während in Luft mit größeren Unterschieden zu rechnen ist, die bei innerer Kühlung unübersehbar werden. Die Möglichkeit eventueller Kaltreize aus dem Trigeminalggebiet wurde dadurch weitgehend ausgeschlossen, daß die Hunde bis über die Ohren in das Wasserbad eingetaucht wurden.

Ein weiteres Argument dafür, daß der Mechanismus der Auslösung des Kältezitterns bei innerer Kühlung nicht mit dem bei primär peripherer Kühlung identisch ist, sehen wir wie schon CHATONNET u. TANCHE⁷ in dem Ausfall der Chlorpromazin-Versuche: Während bei peripherer Kühlung das Kältezittern und die Steigerung des Sauerstoffverbrauches durch Injektion von Chlorpromazin nur ganz kurzfristig (im Mittel 3,5 min) zu unterdrücken war, wurde bei Magen Kühlung eine lang anhaltende depressive Wirkung auf die chemische Temperaturregulation beobachtet (siehe Tab.4).

II.

Nach den bisher diskutierten Versuchen scheint die Existenz kälte-sensibler Substrate im Körperinneren, über deren Lokalisation in der folgenden Arbeit berichtet werden soll (HALLWACHS, THAUER u. USINGER¹³), bewiesen. Dagegen muß die Frage offen bleiben, was als adaequater Reiz für die Auslösung des Kältezitterns anzusehen ist.

Wie aus Tab.1 zu ersehen ist, trat während der Magen Kühlung in Luft das Kältezittern bei einer mittleren Rectaltemperatur von 37,8°C (37,5—38,3°C), während Magen Kühlung im Wasserbad bei einer mittleren Temperatur von 37,6°C (37,2—37,8°C) ein. Außerdem geht aus Tab.1 hervor, daß die Rectaltemperatur bei Einsetzen des Kältezitterns in den Versuchen im Wasserbad unabhängig von der Höhe der Ausgangs-temperatur war. Diese Befunde legen den Gedanken nahe, daß die Auslösung des Kältezitterns bei Senkung der tiefen Körpertemperatur an eine absolute Schwelle gebunden ist, deren Höhe selbstverständlich von der Narkosetiefe abhängt. Diese Schwelle wird unter physiologischen Bedingungen selten erreicht, erhält aber dann Bedeutung, wenn bei extremem Wärmeentzug die tiefe Körpertemperatur nicht mehr konstant gehalten werden kann.

In den Versuchen mit direkter Kühlung des Blutes mittels eines arterio-venösen Shunts lag die Rectaltemperatur, bei der Kältezittern eintrat, deutlich höher (38,4°C) als bei den Versuchen mit indirekter Blutkühlung. Dieser Befund wird vielleicht teilweise dadurch zu erklären sein, daß bei der direkten Blutkühlung die Rectaltemperatur zeitlich hinter der in der Aorta gemessenen Temperatur zurückblieb, so daß im Augenblick des Eintretens des Kältezitterns ein zu hoher Schwellenwert gemessen wurde. Eine andere Erklärung für diesen Befund wäre die, daß

bei der direkten Blutkühlung die Geschwindigkeit des Wärmeentzuges bzw. der Temperatursenkung wesentlich größer war als bei Magen-

kühlung ($0,096^{\circ}\text{C}/\text{min}$ gegenüber $0,050^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bei Magen-

kühlung in Luft und $0,039^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bei Magen-

kühlung im Wasserbad). Dagegen wurde bei der reinen Oberflächen-

kühlung im Wasserbad von $34,0-32,5^{\circ}\text{C}$ die

niedrigste Schwelle ($37,2^{\circ}\text{C}$) und

zugleich die geringste Geschwindigkeit der Temperatursenkung beobachtet ($0,022^{\circ}\text{C}/\text{min}$). Aus diesen

Befunden könnte gefolgert werden, daß die Schwellentemperatur für das

Einsetzen des Kältezitterns um so höher liegt, je größer der Quotient

$\frac{\Delta \vartheta_{\text{R}}}{\text{min}}$ ist (siehe Abb. 6).

Für die Bedeutung der Geschwindigkeit des Wärmeentzuges spricht

auch die Beobachtung, daß in den Versuchen mit Magen-

kühlung im Wasserbad, in denen die Rectal-

temperatur unter die Wassertemperatur gesenkt und dann die

Kühlung ausgeschaltet wurde, der Schwellenwert für das Eintreten des

Kältezitterns höher war als die bei Aufhören des Kältezitterns gemessene

Rectaltemperatur (vgl. Tab. 1 und 2). Dabei fiel auf, daß im Augenblick der Be-

endigung des Kältezitterns Rectal-, Subcutan-

und Wassertemperatur praktisch identisch waren, unabhängig von der

absoluten Höhe der Wassertemperatur (Abb. 4). Ähnliche Beobachtungen

sind von UPRUS, GAYLOR u. CARMICHAEL²¹ mitgeteilt worden: In

Versuchen an Menschen mit Kühlung der unteren Extremitäten lag der

Beginn des Kältezitterns regelmäßig bei höheren Rectaltemperaturen

als das Aufhören bei Wiedererwärmung.

Zusammenfassung

1. An Hunden in leichter Pernoclon- bzw. Chloralosenarkose wurde bei direkter und indirekter Blutkühlung im Wasserbad von $36-37^{\circ}\text{C}$ das Einsetzen des Kältezitterns bestimmt und Sauerstoffverbrauch, Rectal-, Aorten- und Subcutantemperatur gemessen. Außerdem wurde das Verhalten der gleichen Größen bei reiner Oberflächenkühlung und nach Injektion von Chlorpromazin untersucht.

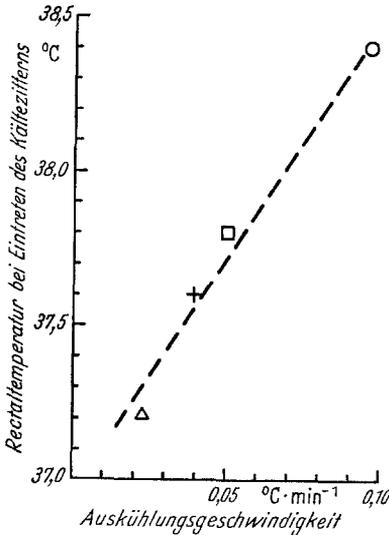


Abb. 6. Rectaltemperatur, bei der bei den verschiedenen Kühlmethoden Kältezittern eintrat, in Abhängigkeit von der Auskühlungsgeschwindigkeit. Mittelwerte aus allen Versuchen. \circ Direkte Blutkühlung; \square Indirekte Blutkühlung (Magenkühlung) in Luft; + Indirekte Blutkühlung (Magenkühlung) im Wasserbad; Δ Oberflächenkühlung im Wasserbad

2. Bei isolierter Senkung der tiefen Körpertemperatur (direkter oder indirekter Blutkühlung bei konstanter und über der Norm liegender Haut- und Unterhauttemperatur) konnte in allen Fällen Kältezittern ausgelöst werden, wenn die Rectaltemperatur einen bestimmten Schwellenwert unterschritt. Die Bedeutung der Geschwindigkeit des Wärmeentzuges für die Höhe dieser Schwelle wird diskutiert.

3. Das durch Senkung der tiefen Körpertemperatur ausgelöste Kältezittern konnte im Gegensatz zu dem durch periphere Kühlung hervorgerufenen Kältezittern durch Chlorpromazin langfristig unterdrückt werden.

4. Aus den Befunden wird auf die Existenz kältesensibler Substrate (Kaltrezeptoren?) im Körperinneren geschlossen.

Literatur

- ¹ BLATTEIS, C. M.: Afferent initiation of shivering. *Amer. J. Physiol.* **199**, 697 (1960).
- ² BRENDEL, W.: Der Mechanismus der Kältegegenregulation. *Arch. phys. Ther.* **12**, 147 (1960).
- ³ BRENDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation: I. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes in thermoindifferenter Umgebung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 607 (1960).
- ⁴ BRENDEL, 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).
- ⁵ CANNON, P., and W. R. KEATINGE: The metabolic rate and heat loss of fat and thin men in heat balance in cold and warm water. *J. Physiol. (Lond.)* **154**, 329 (1960).
- ⁶ CARLSON, L. D.: The adequate stimulus for shivering. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **85**, 303 (1954).
- ⁷ CHATONNET, J., et M. TANCHE: Dissociation du frisson „central“ et du frisson „réflexe“, chez le chien à moelle détruite. *J. Physiol. (Paris)* **48**, 439 (1956).
- ⁸ 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).
- ⁹ DAVIS, T. R.: Thermogenetic factors during cooling and in the stabilized hypothermic state. In: *Hypothermia*, Ann. N. Y. Acad. Sci. **80**, 500 (1959).
- ¹⁰ 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).
- ¹¹ GOLLWITZER-MEIER, KL.: Beiträge zur Wärmeregulation auf Grund von Bäderwirkungen. *Klin. Wschr.* **16**, 1418 (1937).
- ¹² 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).
- ¹³ HALLWACHS, O., 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).

- ¹⁴ JUNG, R., J. DOUPE and E. A. CARMICHAEL: Shivering: A clinical study of the influence of sensation. *Brain* **60**, 28 (1937).
- ¹⁵ KÖNIG, F. H.: Bluttemperatur und Wärmeregulation. II. Mitteilung: Die chemische Wärmeregulation. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **247**, 497 (1944).
- ¹⁶ LIM, T. P. K.: Central and peripheral control mechanisms of shivering and its effects on respiration. *J. appl. Physiol.* **15**, 567 (1960).
- ¹⁷ OGATA, K.: Energy metabolism and temperature regulation in leprosy. *Bull. of the Res. Inst. f. Diathetic Med., Kumamoto Univ.* **7**, Suppl. (1957).
- ¹⁸ THAUER, R.: Physiologie der Wärmeregulation. *Acta neuroveg. (Wien)* **11**, 12 (1955).
- ¹⁹ THAUER, R.: Probleme der Thermoregulation. *Klin. Wschr.* **36**, 989 (1958).
- ²⁰ THAUER, R.: Mécanismes périphériques et centraux de la régulation de la température. *Arch. Sci. physiol.* **15**, 95 (1961).
- ²¹ UPRUS, V., G. B. GAYLOR and E. A. CARMICHAEL: Shivering: A clinical study with especial references to the afferent and efferent pathways. *Brain* **58**, 220 (1935).

Professor Dr. R. THAUER,
W. G. Kerckhoff-Institut, Bad Nauheim, Parkstraße 1