

Aus dem W. G. Kerckhoff-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

II. Kältezittern durch Senkung der tiefen Körpertemperatur bei konstanter, erhöhter Haut- und Hirntemperatur *

Von

O. HALLWACHS, R. THAUER und W. USINGER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. Juli 1961)

In der vorangehenden Mitteilung wurde gezeigt, daß Kältezittern auch ohne Kaltreizung der Haut durch Senkung der tiefen Körpertemperatur auszulösen ist. Daraus konnte der Schluß gezogen werden, daß außer in der Haut auch im Körperinneren kaltesensible Substrate vorhanden sein müssen. Über ihre Lokalisation ließen sich jedoch auf Grund der bisher mitgeteilten Befunde keine Aussagen machen.

Beeinflußt durch die schon lange zurückliegenden Beobachtungen nach Ausschaltung, Verletzung und Reizung des Corpus striatum bzw. des Hypothalamus (ARONSOHN u. SACHS¹; OTT¹⁶; RICHTET¹⁷; ISEN-SCHMID u. KREHL¹³) hat man schon sehr früh nach *Kaltrezeptoren im Gehirn* gesucht. Neben älteren Befunden von BARBOUR², HASHIMOTO¹² und HASAMA¹¹ haben in jüngster Zeit DONHOFFER et al.⁷, BETZ et al.³ und HAMMEL et al.¹⁰ bei lokaler Kühlung des Hypothalamus zum Teil Kältezittern, zum Teil eine Steigerung der Wärmeproduktion beobachtet. Letztere betrug jedoch maximal nur 35% (unnarkotisierte Katzen) bzw. 55% (narkotisierte Ratten), während bei Kühlung der Haut — selbst an narkotisierten Tieren — eine Erhöhung der Wärmeproduktion bis zu 400% gefunden wurde. Da außerdem die Dauer des durch Kühlung des Hypothalamus auslösbaren Kältezitterns sehr begrenzt war, und von anderen Autoren weder bei isolierter Hypothalamuskühlung (STRÖM¹⁸) noch bei Kühlung des gesamten Gehirns (BRENDDEL^{5,6}) Kältezittern bzw. eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches beobachtet wurde, mußten an der bisherigen Vorstellung von dem Vorhandensein kaltesensibler Substrate im Gehirn Zweifel auftauchen. Es lag deshalb nahe zu prüfen, ob die von uns bei direkter und indirekter Blutkühlung beobachteten

* Eine vorläufige Mitteilung der Ergebnisse erfolgte in den Naturwissenschaften 48, 458 (1961).

Reaktionen vielleicht durch Kaltreize ausgelöst werden, die von *extracerebralen*, im Körperinneren liegenden *Kaltreceptoren* ausgehen.

Aus diesem Grund haben wir Versuche durchgeführt, in denen eine Senkung der tiefen Körpertemperatur ohne gleichzeitige Reduktion der Hirntemperatur vorgenommen wurde.

Methodik

In der Zeit von Dezember 1960 bis März 1961 wurden 18 Versuche an Hunden (mittleres Gewicht 19,3 kg) in Pernoctonnarkose durchgeführt.

1. Versuchsverlauf

a) Senkung der tiefen Körpertemperatur durch indirekte Blutkühlung (Magenkühlung) bei konstanter, über der Norm liegender Haut- und Unterhauttemperatur und erhöhter Hirntemperatur. Die Kühlung des Magens und die Messung der physiologischen Größen (respiratorischer Stoffwechsel, Temperaturen, Blutdruck) wurde an etwa 3 Std vor Versuchsbeginn narkotisierten Hunden, genau wie in der vorausgegangenen Mitteilung beschrieben, durchgeführt. Um zu prüfen, ob die chemische Gegenregulation trotz Narkose erhalten war (siehe HALLWACHS, HUPFER u. THAUER⁹), wurde zunächst entweder bei peripherer Kühlung in Luft von 10°C oder während Magenkühlung im Wasserbad so lange gewartet, bis Kältezittern einsetzte und der Sauerstoffverbrauch anstieg. Nach Wiederaufwärmung der Tiere im Wasserbad von 36—37°C und Injektion von 2—3 mg/kg Vetren wurden die vor Beginn des Versuches präparierten Aa. carotides und Vv. jugulares beiderseits ligiert und die jeweils proximalen und distalen Gefäßenden durch Katheter verbunden. Das zum Kopf fließende arterielle Blut wurde mittels eines zwischen die eingebundenen Katheter geschalteten Wärmeaustauschers gewärmt und das zum Rumpf zurückfließende venöse Blut mit der gleichen Methode wieder abgekühlt. Auf diese Weise war es möglich, die Hirntemperatur trotz Senkung der tiefen Körpertemperatur durch Magenkühlung auf einem konstanten und erhöhten Wert zu halten. Wegen der bei diesem Verfahren häufig auftretenden Komplikationen (Atemstillstand nach Einstecken der Thermo-nadel in das Gehirn, irreversibler Kreislaufkollaps nach Beginn der Hirnwärmung, Hecheln mit Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, Luftembolien, Thrombosierung der Katheter) waren in insgesamt 15 Versuchen dieser Art nur fünf Kühlperioden voll auszuwerten.

b) Senkung der tiefen Körpertemperatur durch direkte Blutkühlung (Infusion von kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens) bei konstanter, über der Norm liegender Haut- und Unterhauttemperatur und erhöhter Hirntemperatur. In zwei Versuchen im Wasserbad von 36,3°C wurde nach Einstellen der Hirntemperatur auf einen gegenüber der Rectaltemperatur um ca. 1,5°C erhöhten Wert (Methode siehe oben) die tiefe Körpertemperatur durch schnelle Infusion von 300—500 cm³ kalter Ringer-Lösung (ca. 3—5°C) in die Aorta descendens mittels eines in die A. femoralis eingebundenen Katheters gesenkt.

In einem weiteren Versuch wurde zunächst durch eine Wassertemperatur von 38,3°C eine Gesamterwärmung des Hundes herbeigeführt. Im zeitlichen Abstand von 50 min wurde dann zweimal bei jeweils über 39°C liegender Hirn- und Rectaltemperatur die Kerntemperatur durch schnelle Infusion von kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens gesenkt.

2. Gemessene Größen

Die Messung des respiratorischen Stoffwechsels, der Rectal-, Blut- und Subcutantemperatur und des arteriellen Blutdruckes sowie die Bestimmung des Einsetzens von Kältezittern erfolgte wie in der vorausgegangenen Mitteilung. Zusätz-

lich wurde bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuchen die *Hirntemperatur* gemessen. 2—4 Tage vor einem Versuch wurde ein kleines Trepanationsloch parasagittal in das rechte os parietale gebohrt, ohne dabei die Dura zu verletzen. Um ein Zusammenwachsen der Wundränder zu vermeiden, wurde ein kleiner Korkstopfen eingelegt und die Wunde drainiert. Infolge der dadurch verursachten Entzündung hatten zwei Hunde trotz Injektion von Fortecillin bei Versuchsbeginn Fieber über 39°C (siehe Tabelle). Bei Versuchsbeginn wurde eine Punktionsnadel (Durchmesser 0,7 mm), in deren Spitze ein Thermoelement (Typ Ellab K 4) montiert war, immer in der gleichen Richtung etwa 3 cm tief in die rechte Hemisphäre eingestochen und die richtige Lage ihrer Spitze etwa 1 cm über dem Türkensattel in einigen Fällen röntgenologisch kontrolliert. Eine genauere Lokalisation war in unseren Versuchen nicht erforderlich, weil es uns darauf ankam, nicht ein bestimmtes Hirnareal zu erwärmen, sondern eine möglichst gleichmäßige Temperaturerhöhung des gesamten Gehirns zu erreichen. Die Temperaturregistrierung erfolgte fortlaufend optisch über das elektrische Universalthermometer (Typ TE 3) der Elektrolaboratoriet Kopenhagen. Wurde das Element während eines Versuches verschieden tief in das Gehirn vorgeschoben, so ergaben sich abhängig von der Tiefe der Nadelspitze Temperaturunterschiede bis zu $0,4^{\circ}\text{C}$. — Um festzustellen, ob bei der von uns gewählten Versuchsanordnung während Hirnwärmung eine gleichmäßige Temperaturerhöhung aller Gehirnteile stattfand, wurden Vergleichsmessungen durchgeführt, in denen die Temperatur der Medulla oblongata mit einer durch die Membrana atlanto-occipitalis eingestochenen Thermo-nadel registriert und mit der etwa 1 cm über dem Türkensattel gemessenen Hirntemperatur verglichen wurde. Dabei ergaben sich Unterschiede bis zu maximal $0,7^{\circ}\text{C}$, während die Hirntemperaturen bis zu $3,75^{\circ}\text{C}$ über der jeweiligen Rectaltemperatur lagen. In den Versuchen ohne Hirnwärmung fand sich zwischen Hirn- und Rectaltemperatur vor Magenköhlung bei 43 Messungen eine Differenz von im Mittel $0,16^{\circ}\text{C}$, während Magenköhlung bei 83 Messungen eine Differenz von im Mittel $0,24^{\circ}\text{C}$.

Ergebnisse

1. Der Einfluß indirekter Blutköhlung (Magenköhlung) auf den respiratorischen Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur bei isolierter Erwärmung des Gehirns. Versuche im Wasserbad von $35,7$ — 37°C

Die Werte von fünf Kühlperioden aus drei Versuchen sind im oberen Teil der Tabelle zusammengefaßt. Ein Beispiel zeigt der Versuch in Abb. 1: Bei einem Hund im Wasserbad von $35,7^{\circ}\text{C}$ wurde zunächst die Kerntemperatur durch Magenköhlung gesenkt. Kältezittern setzte bei einer Rectaltemperatur von $37,6^{\circ}\text{C}$, einer Hirntemperatur von $37,7^{\circ}\text{C}$ und einer Subcutantemperatur von $36,1^{\circ}\text{C}$ ein. Der Sauerstoffverbrauch stieg während dieser Kühlperiode um maximal 140% gegenüber dem Ausgangswert an. Um zu entscheiden, ob diese Auslösung der chemischen Gegenregulation durch die mit der Senkung der Kerntemperatur einhergehende Reduktion der Hirntemperatur bedingt war, wurde in zwei weiteren Kühlperioden unter sonst gleichen Versuchsbedingungen ein Absinken der Hirntemperatur durch Erwärmen des Carotidenblutes verhindert. Trotzdem trat bei Senkung der Kerntemperatur wiederum Kältezittern und praktisch die gleiche Steigerung der Wärmeproduktion ein.

Tabelle. *Kühlung des Körperinneren bei konstanter, erhöhter Haut- und Hirntemperatur*

Datum	$\phi_{\text{H}_2\text{O}}$ °C	ϕ_{R} °C	ϕ_{Hirn} °C	$\phi_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	ϕ_{R} °C	ϕ_{Hirn} °C	$\phi_{\text{s.c.}}$ °C	\dot{V}_{O_2} ml · min ⁻¹ · m ⁻²	Maximalwerte während des Kältezitterns
	Werte vor Beginn der ersten Kühlperiode (Magenkühlung) ohne Hirnwärmung									
19. 12. 60	35,7	37,3	37,3	36,4	135	a) 37,8 b) 37,0	38,6 39,1	36,3 36,0	277 352	106 161
14. 3. 61	36,2	39,1	39,1	37,5	179	a) 39,7 b) 39,2	40,8 41,3	38,0 38,1	363 340	103 90
16. 3. 61	37,0	39,4	39,4	37,8	156	39,6	41,4	37,8	301	93
	Werte vor Beginn der ersten Kühlperiode (Infusion kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens) ohne Hirnwärmung									
22. 2. 61	36,3	38,8	39,0	36,7	131	38,5	40,6	36,8	223	70
27. 2. 61	36,3	37,9	38,2	36,6	—	36,0	39,3	37,4	—	—
	Werte bei Einsetzen des Kältezitterns während Infusion ohne Hirnwärmung									
9. 2. 61	a) 38,3 b) 38,3	39,3 39,5	39,3 39,6	38,5 38,9	131 134	38,0 37,8	39,3 39,35	38,5 38,3	— 290	— 116

Ein im Prinzip gleiches Ergebnis fand sich bei zwei Hunden mit erhöhter Ausgangstemperatur (siehe Methodik). Einer dieser beiden Versuche ist in Abb.2 dargestellt. Trotz erhöhter und relativ konstanter Hirntemperatur um 41°C und einer Subcutantemperatur um 38°C kam es in zwei Versuchsperioden jedesmal während Senkung der tiefen Kern-temperatur bei einer wahrscheinlich infolge des Fiebers erhöhten

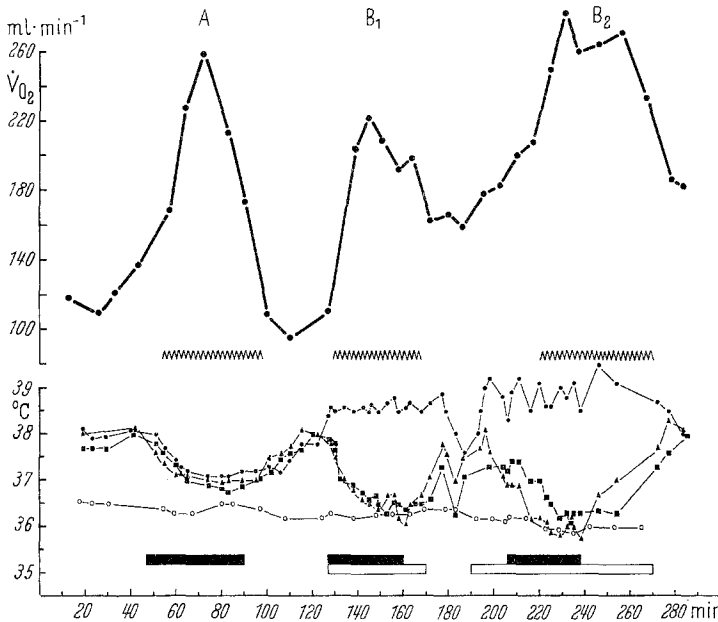


Abb.1. Kältezittern und Sauerstoffverbrauch eines 19 kg schweren Hundes in Pernocetmarkose bei Magenkühlung im Wasserbad von $35,7^{\circ}\text{C}$. A bei konstanter, erhöhter Unterhauttemperatur; B₁ und B₂ bei konstanter, erhöhter Unterhaut- und Hirntemperatur. Oberste Kurve: Sauerstoffverbrauch ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$). Gezackte Linie: Sichtbares Kältezittern. Untere Kurven: ● Hirntemperatur; ▲ Bluttemperatur (in der Aorta); ■ Rectaltemperatur; ○ Unterhauttemperatur. Schwarze Felder: Magenkühlung. Weiße Felder: Hirnwärmung

Schwelle von $39,7^{\circ}\text{C}$ bzw. $39,2^{\circ}\text{C}$ ϑ_R zu Kältezittern und einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches um ca. 100% . In einer anschließenden Versuchsperiode wurde während Wärmung des Magens das durch die Aa. carotides zum Kopf fließende Blut gekühlt. Bei einer Rectaltemperatur von $38,5^{\circ}\text{C}$, aber einer bis auf $34,1^{\circ}\text{C}$ abgesunkenen Hirntemperatur, setzte wieder Kältezittern und eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches ein.

Beobachtungen, die gegen die Auslösbarkeit der chemischen Gegenregulation durch Magenkühlung bei erhöhter Hirn- und Hauttemperatur sprechen, wurden nicht erhoben. In den Versuchen, in denen aus verschiedenen Gründen (siehe Methodik) bei Erwärmung des Gehirns und Kühlung des Magens kein Kältezittern ausgelöst werden konnte, war in jedem Fall auch eine anschließende intensive Oberflächenkühlung ohne Wirkung.

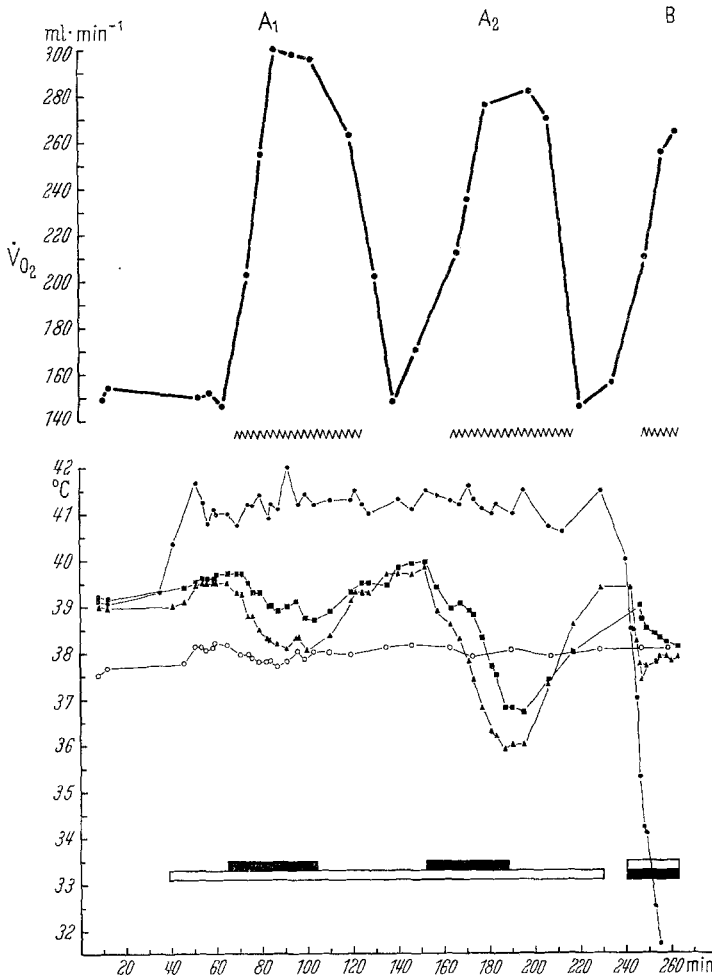


Abb.2. Kältezittern und Sauerstoffverbrauch eines 20 kg schweren Hundes in Pernoctonarkose im Wasserbad von $36,2^{\circ}\text{C}$. A₁ und A₂ bei Magenkühlung und konstanter, erhöhter Unterhaut- und Hirntemperatur; B bei Magenwärmung, erhöhter Unterhaut- und reduzierter Hirntemperatur. Oberste Kurve: Sauerstoffverbrauch ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$). Gezackte Linie: Sichtbares Kältezittern. Untere Kurven: ● Hirntemperatur ▲ Bluttemperatur; (in der Aorta); ■ Rectaltemperatur; ○ Unterhauttemperatur. Weiße Felder: links: Hirnwärmung; rechts: Magenwärmung. Schwarze Felder: links und Mitte: Magenkühlung; rechts: Hirnkühlung

2. Der Einfluß direkter Blutkühlung (Infusion kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens) auf den respiratorischen Stoffwechsel, die Rectal- und Subcutantemperatur bei isolierter Erwärmung des Gehirns. Versuche im Wasserbad von $36-37^{\circ}\text{C}$

Die entsprechenden Werte aus zwei Versuchen sind im unteren Teil der Tabelle enthalten. Ein Beispiel ist in Abb.3 dargestellt. Das erste Kältezittern bzw. die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches war durch peri-

phere Kühlung bedingt, da der Hund zunächst in einem Raum von 18°C lag. Nach Eintauchen in das Wasserbad von 36,3°C und Wärmung des Gehirns bis etwa 40,5°C hörte das Kältezittern auf, und der respiratorische Stoffwechsel sank auf den Ruhewert ab. Eine schnelle Infusion von 400 cm³ 2–4°C kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens löste innerhalb von 3 min nach Abfall der Rectaltemperatur um 0,7°C und der

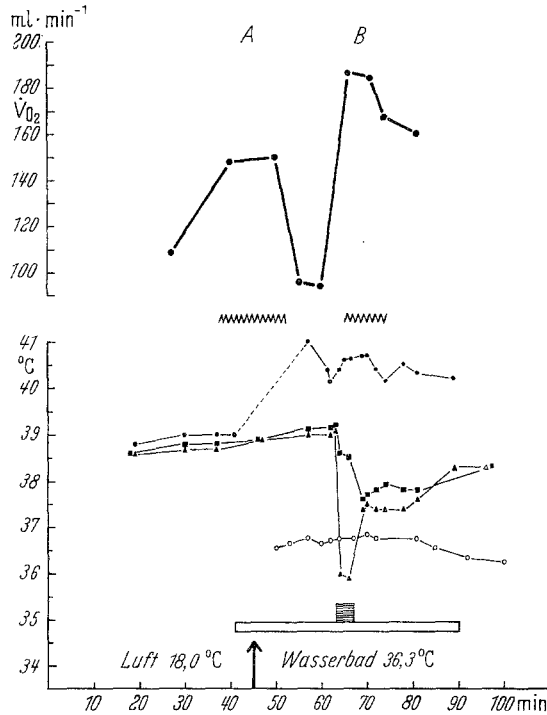


Abb.3. Kältezittern und Sauerstoffverbrauch eines 20 kg schweren Hundes in Pernoctonmarkose. A in Luft von 18°C; B bei direkter Blutkühlung (Infusion kalter Ringer-Lösung in die Aorta descendens) und konstanter, erhöhter Unterhaut- und Hirntemperatur im Wasserbad von 36,3°C. Oberste Kurve: Sauerstoffverbrauch ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$). Gezackte Linie: Sichtbares Kältezittern. Untere Kurven: ● Hirntemperatur; ▲ Bluttemperatur (in der Aorta); ■ Rectaltemperatur; ○ Unterhauttemperatur. Weißes Feld: Hirnwärmung. Schraffiertes Feld: Infusion kalter Ringer-Lösung (2–4°C) in die Aorta descendens. Senkrechter Pfeil: Eintauchen in das Wasserbad

Aortentemperatur um 0,3°C bei konstanter, über 40°C erhöhter Hirntemperatur Kältezittern und einen Anstieg des Sauerstoffverbrauches um 70% gegenüber dem Ausgangswert aus.

Diese Beobachtung wurde durch einen weiteren Versuch bestätigt, in dem die Hirntemperatur nicht isoliert erhöht, sondern der Hund zunächst durch eine Wassertemperatur von 38,3°C bis auf über 39,0°C aufgewärmt wurde. Wiederum führte eine kalte Infusion in die Aorta descendens bei noch unverändert hoher Hirntemperatur in wenigen Minuten zu Kältezittern und einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches.

Diskussion

Aus den in den Ergebnissen mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß Kältezittern auch ohne Kühlung der Haut und ohne Reduktion der Hirntemperatur durch Senkung der tiefen Körpertemperatur ausgelöst werden kann. Daraus muß auf das Vorhandensein zentraler, extracerebraler kältesensibler Substrate geschlossen werden. Voraussetzung für diese Schlußfolgerung ist die sichere Ausschaltung cutaner und cerebraler Kaltreize: Beweise für den fehlenden Einfluß von Kaltrezeptoren der Haut unter unseren Versuchsbedingungen sind in der vorangehenden Mitteilung angeführt und diskutiert worden (HALLWACHS, HUPFER u. THAUER⁹), während die Möglichkeit der Reizung cerebraler Kaltrezeptoren durch die weitgehend gleichmäßige Erwärmung des gesamten Gehirns ausgeschlossen werden kann (siehe Methodik). Die beobachteten unvermeidbaren Temperaturdifferenzen zwischen den einzelnen Teilen des Gehirns waren zu gering, um eine andere Interpretation unserer Versuche zuzulassen.

Gleichlautende Ergebnisse, die für die Existenz zentraler, extracerebraler Kaltrezeptoren sprechen, sind bis jetzt nicht mitgeteilt worden, doch gibt es eine Reihe von Befunden, die unsere Vorstellung von der Lokalisation der auf Senkung der tiefen Körpertemperatur ansprechenden kältesensiblen Substrate außerhalb des Gehirns unterstützen: So haben KUNDT, BRÜCK u. HENSEL¹⁴, LIM¹⁵ und BLATTEIS⁴ gezeigt, daß thermoregulatorische Reaktionen bei äußerem und innerem Wärmeentzug ohne meßbare Senkung oder sogar mit einer Steigerung der Gehirntemperatur einhergehen können. Andererseits haben STRÖM¹⁸ und BRENDEL^{5,6} bei Kühlung des Hypothalamus bzw. des ganzen Gehirns weder Kältezittern noch eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches beobachtet. Beide Versuchsreihen lassen die Lokalisation der peripheren Kaltrezeptoren offen; betrachtet man jedoch ihre Ergebnisse in Zusammenhang mit den in der vorangehenden Arbeit mitgeteilten Befunden (HALLWACHS, HUPFER u. THAUER⁹), so können sie als Argumente für die Existenz extracerebraler Kaltrezeptoren im Körperinneren gewertet werden.

Gegen unsere Schlußfolgerung könnten die Versuche angeführt werden, in denen durch Erwärmung des Hypothalamus bzw. des ganzen Gehirns bestehendes Kältezittern unterdrückt werden konnte (LIM¹⁵; Fusco et al.⁸). Jedoch ist zu bedenken, daß 1. die erzielten Gehirntemperaturen extrem hoch waren, und 2. es durchaus möglich ist, daß das Kältezittern durch Ingangsetzen der für die Wärmeabgabe verantwortlichen, vermutlich im Hypothalamus lokalisierten Mechanismen gehemmt wird. Letztere Annahme wird durch die häufig gemachte Beobachtung gestützt, wonach bei hoher Badetemperatur und gleichzeitiger Magen- kühlung das Kältezittern mitunter durch plötzlich auftretendes Wärmehecheln und dieses umgekehrt durch Kältezittern abgelöst wurde.

Versuchen wir, uns nach dieser Diskussion der vorliegenden Befunde eine Vorstellung vom Mechanismus der chemischen Thermoregulation zu machen, so kommen für die Auslösung des Kältezitterns zwei Faktoren in Betracht: Die von der Haut bzw. ihren Kaltrezeptoren stammenden Impulse, die bei nicht zu extremen Belastungen eine ausreichende Gegenregulation ermöglichen, und die von tieferen, extracerebralen, kältesensiblen Substraten ausgehenden Signale, die erst dann eine Rolle spielen, wenn bei extremen Belastungen die Bluttemperatur unter einen bestimmten Wert absinkt. Beide Afferenzen werden vermutlich dem Hypothalamus zugeleitet, in dem nach allen vorliegenden Befunden die wesentlichsten Synapsen für den Reflexbogen des Kältezitterns lokalisiert sein dürften.

Zusammenfassung

1. An Hunden wurde in Pernoctonnarkose bei isolierter Erwärmung des Gehirns und direkter und indirekter Blutkühlung im Wasserbad von 35,7–37°C das Einsetzen des Kältezitterns bestimmt und Sauerstoffverbrauch, Rectal-, Subcutan- und Hirntemperatur gemessen.

2. Bei isolierter Senkung der tiefen Körpertemperatur (bei konstanter und über der Norm liegender Haut- und Unterhauttemperatur) konnte Kältezittern auch dann ausgelöst werden, wenn die Temperatur des Gehirns auf einem konstanten, erhöhten Niveau gehalten wurde.

3. Aus diesen Befunden wird auf die Existenz zentraler, extracerebraler, kältesensibler Substrate (Kaltrezeptoren?) geschlossen.

Literatur

- ¹ ARONSOHN, E., u. J. SACHS: Ein Wärmezentrum im Großhirn. Dtsch. med. Wschr. **1**, 832 (1884).
- ² BARBOUR, H. G.: Die Wirkung unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung der Wärmezentren auf die Körpertemperatur. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **70**, 1 (1912).
- ³ 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).
- ⁴ BLATTEIS, C. M.: Afferent initiation of shivering. Amer. J. Physiol. **199**, 697 (1960).
- ⁵ BRENDDEL, W.: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation: I. Der Einfluß der Hirntemperatur auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes in thermoindifferenten Umgebung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **270**, 607 (1960).
- ⁶ BRENDDEL, W., u. W. USINGER: Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Auslösung des Kältezitterns. Ein Beitrag zur Frage der cerebralen Kälterezeption. Pflügers Arch. ges. Physiol. **274**, 77 (1961).
- ⁷ DONHOFFER, SZ., M. FARKAS, A. H. LÁSZLÓ, I. JÁRAI u. G. SZIEGVÁRI: Das Verhalten der Wärmeproduktion und der Körpertemperatur der Ratte bei lokaler Erwärmung und Kühlung des Gehirns. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 273 (1959).

- ⁸ 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).
- ⁹ HALLWACHS, O., H. HUPFER 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).
- ¹⁰ HAMMEL, H. T., J. D. HARDY and M. M. FUSCO: Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **198**, 481 (1960).
- ¹¹ HASAMA, B.: Pharmakologische und physiologische Studien über die Schweißzentren. II. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **146**, 129 (1929).
- ¹² HASHIMOTO, M.: Fieberstudien II: Über den Einfluß unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung des Wärmezentrums auf die Temperaturwirkungen von verschiedenen pyrogenen und antipyretischen Substanzen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **78**, 394 (1915).
- ¹³ ISENSCHMID, R., u. L. KREHL: Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **70**, 109 (1912).
- ¹⁴ KUNDT, H. W., K. BRÜCK u. H. HENSEL: Das Verhalten der Hautdurchblutung bei Kühlung des vorderen Hypothalamus. *Naturwissenschaften* **44**, 496 (1957).
- ¹⁵ LIM, T. P. K.: Central and peripheral control mechanisms of shivering and its effects on respiration. *J. appl. Physiol.* **15**, 567 (1960).
- ¹⁶ OTT, I.: The relation of the nervous system to the temperature of the body. *J. nerv. ment. Dis.* **11**, 141 (1884).
- ¹⁷ RICHTER, CH.: De l'influence des lésions du cerveau sur la température. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **8**, 189 (1884).
- ¹⁸ STRÖM, G.: Central nervous regulation of body temperature. In: *Handbook of Physiology ~ Neurophysiology II*. Printed in USA. 1960.

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