

Beziehung zwischen Thermogenese im „braunen“ Fettgewebe, Temperatur im cervicalen Anteil des Vertebralkanals und Kältezittern *

KURT BRÜCK und WOLF WÜNNENBERG

Physiologisches Institut der Universität Marburg/Lahn

Eingegangen am 8. April 1966

Summary. Multilocular (“brown”) adipose tissue, which is found in the newborn and cold-acclimatized adult mammal, has been previously shown to be a significant site of non-shivering heat production; its interscapular and cervical portions possess a venous vascular connection to the inner vertebral sinus. As shown by the present study, the temperatures both in the cervical vertebral canal and in the interscapular adipose tissue are maintained above 39°C in the newborn guinea-pig exposed to a cold environment (16°C), whereas the temperatures drop in the hypothalamus, in the lumbar vertebral canal, and beneath the skin. Electrical activity of the skeletal musculature remained at zero level under these conditions, but oxygen uptake rose by a factor of 3.5 (non-shivering thermogenesis). After pharmacologically induced blockade of the nonshivering thermogenesis all the temperatures measured fell, and this was accompanied by onset of shivering. The same occurred in animals, 3—4 weeks of age, which had been reared in a warm environment (30°C), what has been formerly shown to lead to replacement of the brown fat by white fat. In the latter group shivering could be suppressed by moderate local rewarming of the cervical vertebral canal. Local heating of the lumbar vertebral canal and of the hypothalamus was less effective. It is concluded that shivering is suppressed in the newborn (and cold-acclimatized adult) mammal in that the temperature of thermosensitive structures in the area of the cervical vertebral canal is maintained above shivering threshold by the heat supplied from the interscapular and cervical brown adipose tissue.

Beim neugeborenen Warmblüter (BRÜCK, BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 a, b, c, d, 1966) und bei der kalteadaptierten Ratte (HART et al.; HSIEH et al.) sind unter Kältebelastung Steigerungen der Wärmebildung nachgewiesen worden, die nicht auf Kältezittern zurückgeführt werden können. Weitere Untersuchungen am neugeborenen Meerschweinchen zeigten, daß der Mechanismus des Kältezitterns zum Zeitpunkt der Geburt bereits ausgebildet ist, denn kräftiges Kältezittern läßt sich leicht auslösen, wenn man die zitterfreie Thermogenese (non-shivering thermogenesis) blockiert (BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 b). Es ergibt sich so die Frage, auf welchem Wege die zitterfreie Thermogenese eine Unterdrückung des Kältezitterns bewirken kann. Gewisse Anhaltspunkte zur

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Br 184/3).

Beantwortung der Frage ergaben sich aufgrund folgender, erst in den letzten Jahren ermittelter, Gegebenheiten: 1. Eine wesentliche Quelle der zitterfreien Thermogenese stellt das braune (besser: multiloculäre) Fettgewebe dar (SMITH u. ROBERTS; DAWKINS u. HULL; BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 c, d, 1966). Eine ausgedehnte Partie dieses Gewebes füllt beim neugeborenen Warmblüter und bei der kälteadaptierten Ratte den Bereich zwischen den scapulae aus (interscapularer Fettkörper) und erstreckt sich rostralwärts bis zum os occiput und caudalwärts bis zum unteren Winkel der scapulae. Dieses Fettorgan ist äußerst stark durchblutet, und seine Durchblutung steigt bei Kältebelastung weiter an (BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 c; HELM u. HULL). 2. Nach anatomischen Untersuchungen von SMITH u. ROBERTS gelangt ein Teil des aus dem Fettorgan abströmenden Blutes in den plexus venosus vertebralis internus, wodurch dem cervicalen und thorakalen Anteil des Rückenmarks Wärme zugeführt werden kann. 3. Von SIMON et al. und RAUTENBERG u. SIMON wurde am Hund gezeigt, daß durch Temperaturänderungen im Bereich des Rückenmarks das Kältezittern zu beeinflussen ist. Auf der Basis dieser Befunde haben wir vermutet, daß beim Neugeborenen das Kältezittern unterdrückt bleibt, solange die Temperatur im Bereich des Vertebralkanals durch die Wärmezufuhr aus dem multiloculären Fettgewebe oberhalb einer „Zitterschwelle“ gehalten wird (BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 c).

Zur Prüfung dieser Hypothese wurden nunmehr weitere Versuche vorgenommen, bei denen neben Hypothalamustemperatur und anderen Temperaturen die Temperaturverläufe im cervicalen und lumbalen Anteil des Rückenmarks bei Kältebelastung neugeborener Meerschweinchen verfolgt wurden. Als Kontrolltiere dienten 3–4 Wochen alte in Wärme aufgezogene Tiere, bei denen gemäß vorausgegangener Untersuchungen (BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 d, 1966) das interscapulare und cervicale Fettgewebe eine Umwandlung in „weißes Fettgewebe“ (gekennzeichnet durch uniloculäre Fettverteilung) erfahren hat. Dieser Umwandlungsprozeß ist mit einem Verlust der thermogenetischen Eigenschaften des Gewebes und dem Verlust der zitterfreien Thermogenese verbunden. Bei diesen Tieren, denen nur noch das Kältezittern als metabolischer Kälteabwehrmechanismus zur Verfügung steht, wurde ferner der Einfluß einer durch Hochfrequenzstrom bewirkten Erwärmung des Hypothalamus und der cervicalen und lumbalen Anteile des Vertebralkanals auf das Kältezittern untersucht.

Methodik

Versuchsmaterial und Durchführung der Versuche. Die Untersuchungen wurden an Meerschweinchen im Alter von 0–28 Tagen vorgenommen. Die Tiere stammten aus eigener Zucht, die Geburtsgewichte lagen zwischen 80 und 120 g; das Gewicht der älteren Tiere betrug bis zu 280 g. Einen Tag vor dem Testversuch wurden in

Nembutalnarkose Meß- und Heizelemente in den Hypothalamus und in den cervicalen Anteil des Vertebraalkanals implantiert. Am Versuchstag selbst wurden weitere Meßelemente in leichter Äthernarkose eingeführt. Die Messungen wurden erst *nach vollständigem Abklingen der Äthernarkose begonnen.*

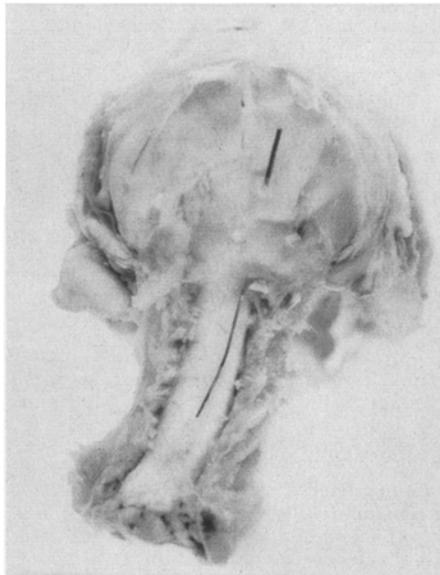
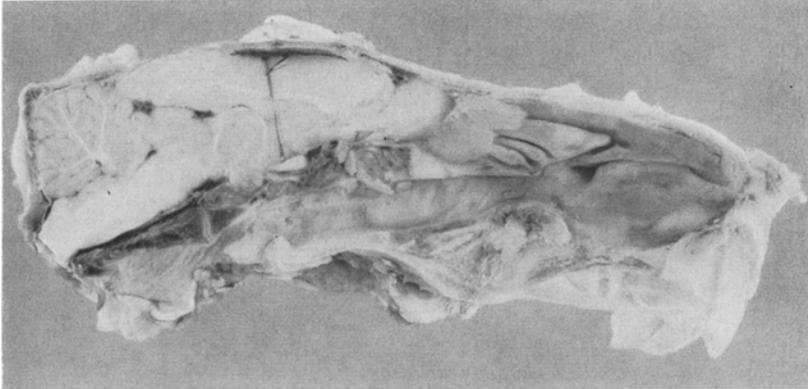


Abb.1. Darstellung der Lage der Thermoelemente im Vertebraalkanal und Hypothalamus bei einem 3 Wochen alten Meerschweinchen

Nach Beendigung der Versuche wurden die Tiere getötet; Schädel und Wirbelkanal wurden nach Formalinfixierung zur Lagebestimmung der Elemente präpariert (Abb.1).

Hypothalamustemperatur. Zur Messung der Hypothalamustemperatur wurden V2A-Stahl-Konstantan-Thermoelemente (Drahtstärke 0,1 mm) verwendet. Die Elemente wurden durch eine Bohrung in der Nähe der Coronarnaht mittels stereo-

taktischem Gerät je nach Tiergröße 8–12 mm tief bis in den Bereich des Hypothalamus vorgeschoben und mit Dentalzement auf der Schädelkalotte fixiert. Die Ableitungsdrähte wurden unter der Haut bis zum Unterrand des os occiput fortgeführt und an dieser Stelle durch einen kleinen Hautschnitt nach außen geleitet und mit einem Faden fixiert.

Durch die Verwendung schlecht wärmeleitender Metalle konnte der Meßfehler durch axiale Wärmeleitung klein gehalten werden. Selbst unter der Annahme, daß die Gewebetemperatur 3 mm von der im Hypothalamus liegenden Lötstelle entfernt sprunghaft um 1°C abfiel, wäre mit einem Meßfehler von weniger als $0,1^{\circ}\text{C}$ zu rechnen. (Zur Berechnung des Meßfehlers siehe BRÜCK u. HENSEL.)

Temperatur im Vertebraalkanal. Zur Temperaturmessung im Vertebraalkanal wurden Kupfer-Konstantan-Thermoelemente (Drahtstärke 0,1 mm) verwendet. Die Thermoelemente wurden durch feine, in geeigneter Weise gebogene Injektionskanülen, die suboccipital bzw. lumbal durch die Rückenmarkshäute in den Subarachnoidealraum eingestochen wurden, eingeführt, wonach die Kanülen zurückgezogen wurden. Durch Vernähung mit der Haut war eine sichere Fixierung der

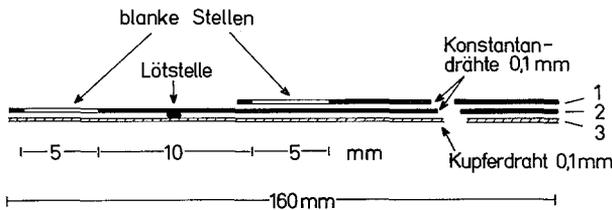


Abb. 2. Aufbau der zur Temperaturmessung und lokalen Erwärmung im Vertebraalkanal verwendeten flexiblen Sonde. Anschluß des Hochfrequenzgenerators an Drähte 1 und 2. Abnahme der Thermospannung an Drähten 2 und 3. Zusammenhalt der Drähte durch Brennlack

Elemente möglich. Verletzungen des Rückenmarks sind nur in seltenen Fällen vorgekommen. Ausgewertet wurden nur Versuche, bei denen die Präparation eine Unversehrtheit des Rückenmarks ergeben hat (vgl. Abb. 1).

Weitere Temperaturen. Die Temperatur des interscapularen Fettkörpers und die Subcutantemperatur im Bereich des os sacrum wurden mit Kupfer-Konstantan-Thermoelementen, die tiefe Colontemperatur mit einem NTC-Widerstand gemessen.

Lokale Heizung. Zur lokalen Heizung von Hypothalamus, cervicalem und lumbalem Anteil des Rückenmarks wurde ein 1-MHz-Hochfrequenzgenerator verwendet, der in Anlehnung an ein von FOLKOW et al. beschriebenes Gerät gebaut wurde. Die Heizstromzufuhr erfolgte bei der Rückenmarksanordnung über den Konstantandraht des Thermoelementes und über einen dritten Draht, der durch Brennlack mit den beiden Thermoelementdrähten verbunden war (Abb. 2). Die beiden Hochfrequenzstrom führenden Drähte waren, wie die Abb. 2 zeigt, auf einer Länge von je 5 mm blank, die übrigen Teile des Elementes, insbesondere auch die Lötstelle, waren durch mehrfache Behandlung mit Brennlack sicher isoliert.

Zur Heizung der Hypothalamusregion wurden zwei Drahtelektroden mit einem stereotaktischen Gerät in der dem Thermoelement entsprechenden Frontalebene, links und rechts vom Thermoelement eingeführt. Der Abstand zu diesem betrug je nach Tiergröße beiderseits 2–3 mm. Die Elektroden waren an der Spitze auf 1 mm Länge isoliert, daran anschließend folgte eine 3 mm lange blanke Strecke. Die Heizstromleistung betrug in allen Versuchen nicht mehr als 0,1–0,2 Watt.

Messung der elektrischen Muskelaktivität. Die Muskelaktionspotentiale wurden mit einem speziell angefertigten Elektromyographen von Tönnies¹ dargestellt. Im Unterschied zu dem früheren Vorgehen (BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 a) konnte vermöge einer eingebauten Vorrichtung zur Amplitudensummierung die elektrische Aktivität der Muskulatur praktisch fortlaufend registriert werden. Die Anordnung arbeitete so, daß alle aufwärts gerichteten Ausschläge gemäß ihrer Amplitudengröße einen Meßkondensator aufluden, der nach Erreichen einer wählbaren Spannung automatisch entladen wurde. Die Kondensatorspannung wurde fortlaufend auf einem Linienschreiber synchron mit den übrigen Meßgrößen registriert. Zur quantitativen Auswertung der Kurven wurde die mittlere elektrische Aktivität für fortlaufende Ein- oder Zweiminutenperioden aus der Steilheit des Kurvenverlaufs ermittelt. In den Versuchen konnte gleichzeitig die Aktivität von zwei Muskelgruppen registriert werden.

O₂-Aufnahme. Die O₂-Aufnahme wurde im offenen System bestimmt. Die Tiere befanden sich dazu in einer klimatisierbaren Respirationskammer. (Einzelheiten zu diesem Meßverfahren siehe BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 a.)

Registrierung der Meßgrößen. Die Temperaturen und die O₂-Aufnahme wurden fortlaufend mit einem 12fach-Punktschreiber² registriert.

Lagerung der Tiere. Die Tiere waren während des Versuches auf einer Plexiglasplatte in Bauchlage fixiert. Sie waren dadurch nicht in der Lage, bei Kältebelastung die Wärmeabgabe durch Anziehen der Beine und Einkugeln zu reduzieren. Die angewendeten Kältebelastungen (26–16°C) stellten daher bereits einen erheblichen Anreiz für das Auftreten metabolischer Kälteabwehrreaktionen dar.

Ergebnisse

1. *Verhalten von Hypothalamus- und Vertebraalkanaltemperatur bei Kältebelastung.* Abb. 3 zeigt einen Versuchsverlauf bei einem neugeborenen Meerschweinchen. In der Abkühlungsphase steigen die Temperaturen im Bereich des interscapularen Fettkörpers, sowie im *cervicalen* Anteil des Vertebraalkanals deutlich an, während die Hypothalamustemperatur unmittelbar nach Abkühlungsbeginn absinkt. Gleichzeitig steigt die O₂-Aufnahme an, während die elektrische Aktivität der Rückenmuskulatur unverändert auf dem sehr niedrigen Ausgangswert verbleibt. Nach Blockade der zitterfreien Thermogenese durch Alderlin (2-isopropylamino-1-[2-naphthyl] äthanol hydrochlorid, ein sogenannter β -Rezeptoren-Blocker; vgl. BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 b), fallen alle Temperaturen unter Kältebelastung parallel ab, und es tritt sofort eine Steigerung der elektrischen Muskelaktivität auf (was verbunden war mit sichtbarem Kältezittern). Die Fettkörpertemperatur (Abb. 3) stellt die höchste Temperatur dar, obwohl die Meßstelle näher der äußeren Oberfläche des Tieres liegt als der Vertebraalkanal. Es besteht also ein umgekehrtes Temperaturgefälle, d. h. es kann Wärme vom Fettgewebe zum Vertebraalkanal abfließen. Diese Wärmebewegung wird durch die unter Kältebelastung erhöhte Durchblutung des Fettkörpers noch verstärkt (vgl. BRÜCK u. WÜNNENBERG, 1965 c).

¹ Fa. Dr. Ing. Tönnies, Freiburg/Br.

² Fa. Hartmann und Braun, Frankfurt/Main.

ALTER : 0 Tage

GEWICHT : 101 g

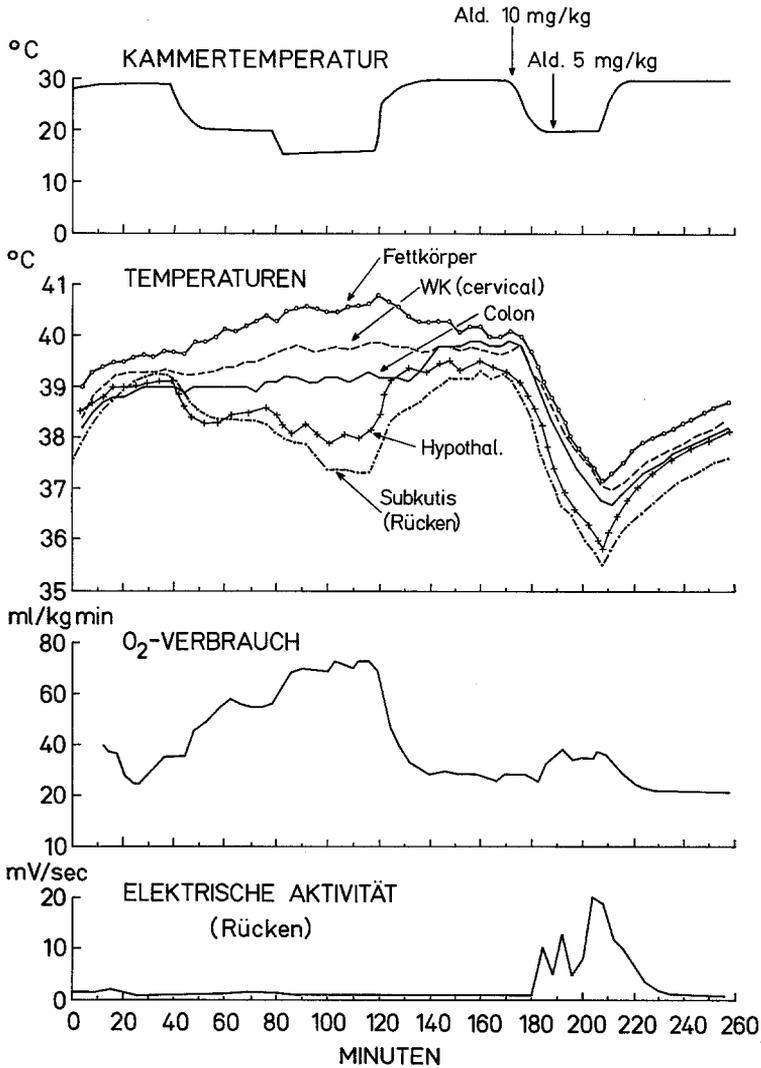


Abb.3. Versuchsverlauf bei einem neugeborenen Meerschweinchen. „Fettkörper“ = Temperatur im interscapularen Fettkörper, „Wirbelkanal (cerv.)“ = Temperatur im cervicalen Anteil des Wirbelkanals. „Ald.“ = Gabe von Alderlin zur Blockade der zitterfreien Thermogenese. Einzelheiten siehe Text

Anders als bei Neugeborenen fallen bei älteren, in Wärme aufgezogenen Tieren, bei denen die thermogenetische Eigenschaft des Fettkörpers verlorengegangen ist, Fettkörper- und Cervicalmarktemperatur unter

ALTER : 28 Tage
 GEWICHT : 209 g

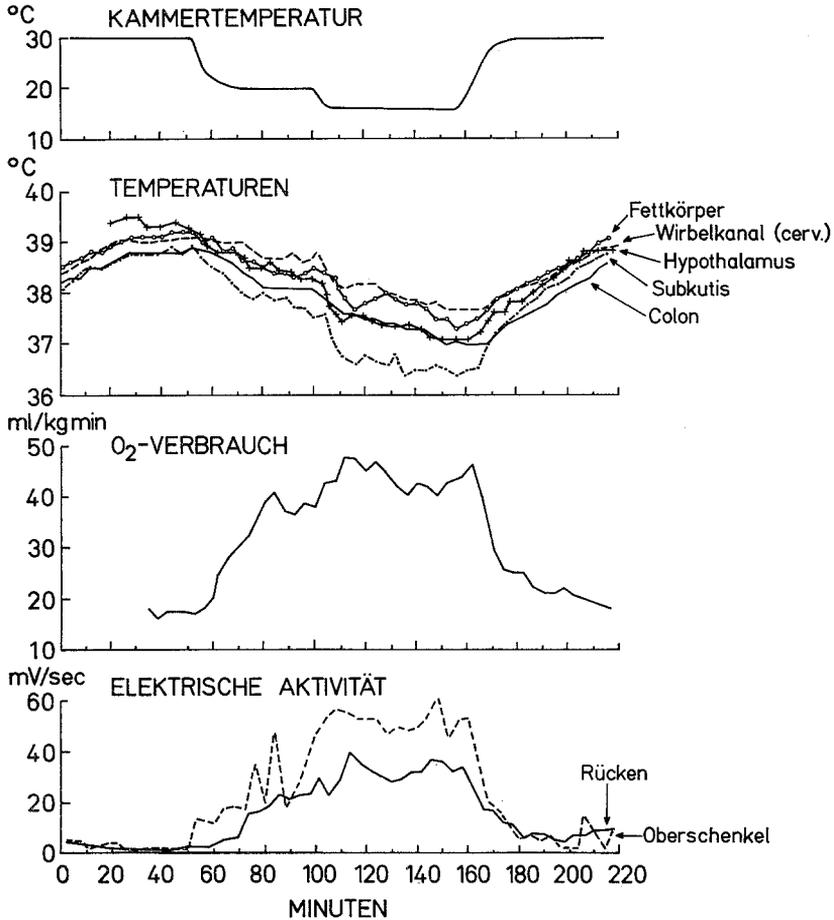


Abb. 4. Versuchsverlauf bei einem in Wärme aufgezogenen Tier. Man beachte, daß hier die Temperatur im cervicalen Anteil des Vertebraalkanal bei Abkühlung abfällt und gleichzeitig eine Steigerung der elektrischen Muskelaktivität auftritt (vgl. Verhalten beim Neugeborenen, Abb. 3). Erklärung der Bezeichnungen wie in Abb. 3

Kältebelastung parallel ab (Abb. 4). Besonders zu beachten ist, daß die Fettkörpertemperatur niedriger ist als die Cervicalmarktemperatur, d. h. es liegt hier kein umgekehrtes Temperaturgefälle vor. Im Gegensatz zum Neugeborenen reagiert das Tier sofort mit einer Steigerung der elektrischen Aktivität und mit sichtbarem Kältezittern.

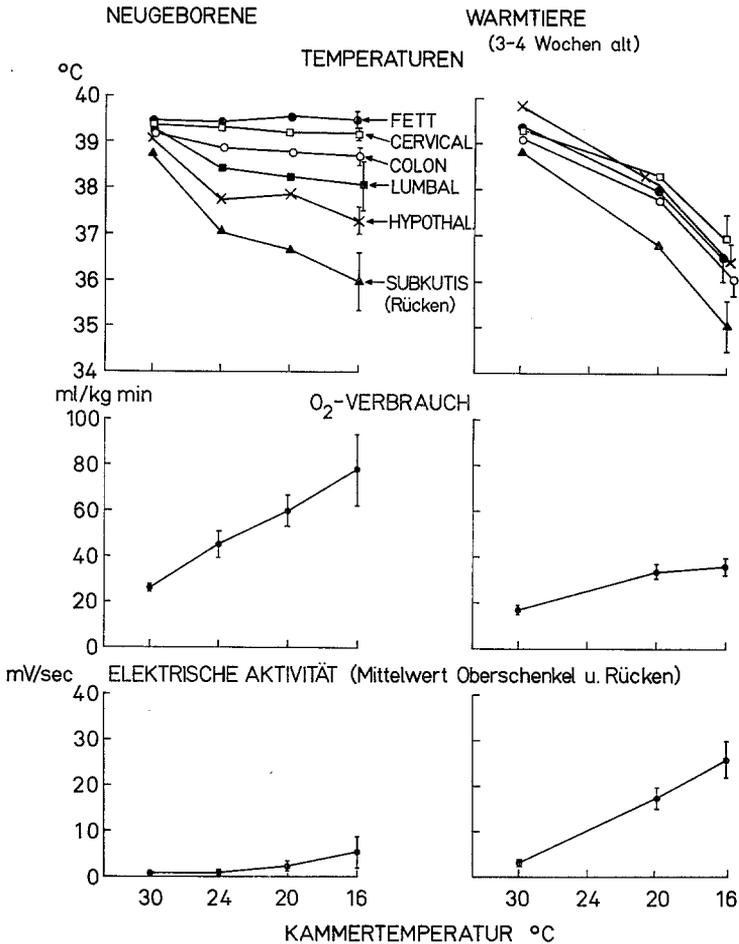


Abb. 5. Mittelwerte ($\pm \sigma_M$) der Temperaturen, des O₂-Verbrauchs und der elektrischen Aktivität in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur. Zugrunde gelegt wurden die nach jeweils 30 min Verweildauer bei der betreffenden Umgebungstemperatur (= Kammertemperatur) gemessenen Werte. Die Werte stammen von 10 neugeborenen und 7 älteren, bei Wärme aufgezogenen Tieren. Dem Mittelwert für die Temperaturen im lumbalen Anteil des Vertebralkanals liegen die Messungen von nur 3 Tieren zugrunde. „Feti“ = Temperatur im interscapularen Fettkörper; „cervical“, „lumbal“ = Temperatur im cervicalen bzw. lumbalen Anteil des Vertebralkanals; „Hypothal.“ = Temperatur im Hypothalamus

Im Gegensatz zur Temperatur im cervicalen Anteil fiel die im lumbalen Anteil des Vertebralkanals gemessene Temperatur auch beim Neugeborenen unter Kältebelastung ab, wie aus Abb. 5 hervorgeht, in der im übrigen anhand von Mittelwertskurven das unterschiedliche Verhalten von Temperaturverlauf, elektrischer Aktivität und O₂-Aufnahme bei Neugeborenen und 3–4 Wochen alten Warmtieren zusammenfassend dargestellt ist.

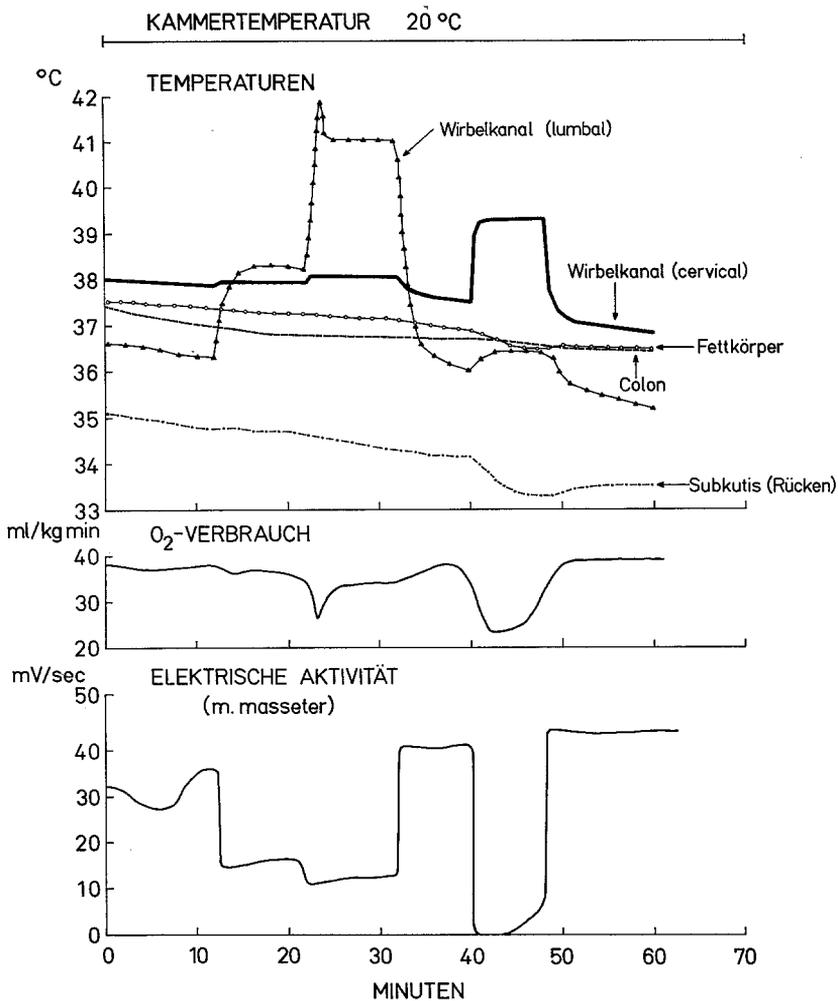


Abb. 6. Erwärmung des cervicalen und lumbalen Anteils des Vertebraalkanals mit Hochfrequenzstrom bei 3 Wochen altem, in Wärme aufgezogenem Tier während äußerer Kältebelastung (20°C). Einzelheiten siehe Text

2. *Erwärmung des cervicalen und lumbalen Anteils des Vertebraalkanals durch Hochfrequenzstromheizung.* In dem in Abb. 6 dargestellten Versuch, der von einem 3 Wochen alten, in Wärme aufgezogenen Tier stammt, wurden, nachdem bei einer Umgebungstemperatur von 20°C Kältezittern aufgetreten war, cervicaler und lumbaler Anteil des Vertebraalkanals isoliert durch Hochfrequenzstromheizung erwärmt. Bei Erwärmung des *cervicalen Anteils* sistierte das Kältezittern völlig, die elektrische Aktivität der Kaumusculatur fiel auf Null und die O₂-Aufnahme auf den Wert

der minimalen O₂-Aufnahme ab. Im Lumbalbereich trat dabei eine geringe Miterwärmung, möglicherweise durch Liquorströmung bedingt, auf. Die übrigen Temperaturen jedoch fielen während der Erwärmungsphase ab, selbst die Temperatur des Fettkörpers, dessen Distanz vom Vertebralkanal nur gering ist. In einem anderen Versuch wurde außerdem die Temperatur im rechten Vorhof mit einem über die v. jugularis eingeführten Thermoelement gemessen. Bei cervicaler Heizung fiel diese Temperatur mit den übrigen ab.

Die künstliche Erwärmung des *lumbalen Bereichs* des Vertebralkanals hatte einen deutlich schwächeren Effekt (Abb. 6). Selbst bei Erwärmung auf 41°C trat hier keine vollständige Hemmung des Kältezitterns auf, und die O₂-Aufnahme wurde nur geringfügig gesenkt.

Die hier anhand eines Einzelbeispiels beschriebenen Effekte ließen sich regelmäßig reproduzieren. Gemäß Tab. 1 ergibt sich aus Versuchen an vier Tieren, bei denen mehrfach alternierend der cervicale und lumbale Anteil erwärmt, und die elektrische Aktivität im Bereich der Kaumuskulatur registriert wurde, folgendes Bild: Bei einer durchschnittlichen Erwärmung um 1,84°C im cervicalen Bereich fiel die elektrische Aktivität der Kaumuskulatur auf 9% des Ausgangswertes ab, und die O₂-Aufnahme sank um 9,8 ml/kg min. Im Lumbalbereich bewirkte Temperaturerhöhung um durchschnittlich 3,63°C eine Senkung der elektrischen Aktivität auf 33% und die O₂-Aufnahme sank nur um 2,2 ml/kg min.

Das Verhalten der elektrischen Muskelaktivität bei Erwärmung des cervicalen Anteils des Vertebralkanals wurde noch an zwei weiteren Stellen, Oberschenkel und Rücken, geprüft. Wie die Tab. 2 zeigt, ergaben sich hier gleichartige Reaktionen wie in der Kaumuskulatur. Wie aus den Tab. 1 und 2 hervorgeht, reichten in günstigsten Fällen im Cervicalbereich Temperaturerhöhungen auf 39–40°C aus, um eine Blockade des Kältezitterns zu erzielen. Diese Temperatur entspricht derjenigen, die beim Neugeborenen unter Kältebelastung normalerweise eingehalten werden kann (Abb. 5).

3. Erwärmung des Hypothalamus. Künstliche Erwärmung des Hypothalamus bis um 5,5°C über den Ausgangswert hatte überraschenderweise keinen, oder einen nur sehr geringen Effekt auf die elektrische Aktivität und O₂-Aufnahme (Tab. 3). Die Lageüberprüfung ergab in allen Fällen, daß die Elektrodenspitzen von der Sagittallinie aus 2–3 mm lateralwärts und im Bereich des mittleren Hypothalamus lagen. Bei dem relativ großen Elektrodenabstand von 4–6 mm ist es unwahrscheinlich, daß nicht das gesamte Hypothalamusgebiet erwärmt wurde.

4. Quantitative Beziehung zwischen elektrischer Muskelaktivität und O₂-Aufnahme. Die quantitative Beziehung zwischen elektrischer Aktivität der Kaumuskulatur und der O₂-Aufnahme wurde anhand von 83 Meß-

Tabelle 1. Vergleich der Effekte der Erwärmung des cervicalen und lumbalen Anteils des Vertebraalkanals auf die elektrische Aktivität des m. masseter und auf die O₂-Aufnahme. Versuche bei Kältebelastung

Tier Nr.	Alter/Tag	Anzucht bei °C	Cervical						Lumbal											
			Temperatur °C			Elektr. Aktivität mV/sec			O ₂ -Aufnahme ml/kg min			Temperatur °C			Elektr. Aktivität mV/sec			O ₂ -Aufnahme ml/kg min		
			vor Heizung	bei Heizung	Differenz	vor Heizung	bei Heizung	Differenz	vor Heizung	bei Heizung	Differenz	vor Heizung	bei Heizung	Differenz	vor Heizung	bei Heizung	Differenz	vor Heizung	bei Heizung	Differenz
1	22	30	37,7 36,5	39,4 39,0	1,7 2,5	41,0 53,0	1,3 2,0	34,0 31,0	20,5 20,0	13,5 11,0	35,7 35,5	39,5 39,5	3,8 4,0	53,0 58,0	29,0 23,5	34,0 39,0	34,0 36,0	0 3,0		
2	11	30	37,2 *38,2 *37,5	38,9 40,0 39,4	1,7 1,8 1,9	14,5 17,5 32,0	2,0 1,1 1,0	42,0 24,0 37,0	29,0 24,0 25,0	13,0 11,0 12,0	37,0 *36,2	42,0 40,0	5,0 3,8	11,7 32,0	5,8 11,5	46,0 35,0	45,0 35,0	1,0 0		
4	20	30	37,5 37,8 37,0	39,2 39,5 41,0	1,7 1,7 4,0	44,5 52,0 56,0	5,8 13,0 3,1	35,0 34,0 36,0	25,5 30,0 23,0	9,5 4,0 13,0	36,2 36,3 35,4	41,0 40,5 41,7	4,8 4,2 6,3	49,5 52,0 56,0	13,0 18,5 15,5	34,5 36,0 36,0	32,0 34,0 33,5	2,5 2,0 2,5		
10	18	30	38,0 37,1 37,7 37,1	38,8 38,2 39,2 38,8	0,8 1,1 1,5 1,7	14,0 67,5 42,5 67,0	0 8,5 4,5 1,9	25,0 32,0 36,0 32,0	18,0 25,5 28,0 23,0	7,0 6,5 8,0 9,0	37,2 36,0 36,0 36,6 36,0	39,5 37,3 38,5 38,7 39,3	2,3 1,3 2,5 2,1 3,3	40,0 76,0 76,0 42,0 76,0	17,5 28,0 19,0 9,5 9,0	35,0 34,0 34,0 28,5 34,0	31,0 34,0 31,0 26,0 27,5	4,0 0 3,0 2,5 6,5		
Mittelwerte			37,44	39,3	1,84	41,7	3,7	34,1	24,3	9,8	36,2	39,8	3,62	51,1	16,6	35,5	33,3	2,2		
St. Abweichung σ			0,48	0,69	0,79	18,9	3,7	4,05	3,7	2,98	0,39	1,02	1,4	19,1	7,4	4,08	4,74	1,89		
St. Abw. d. Mittelwertes σM			0,13	0,20	0,23	5,5	1,1	1,2	1,06	0,86	0,11	0,29	0,4	5,52	2,14	1,17	1,36	0,54		
Sicherheit der Differenz p							0,001		0,001					0,001		0,3				

* Nach Blockade der zitterfreien Thermogenese, die bei dem jungen Tier in noch geringfügigem Ausmaß vorhanden war.

Tabelle 2. *Effekt der Erwärmung des cervicalen Anteils des Vertebralkanals auf O₂-Aufnahme und elektrische Aktivität der Rücken- und Oberschenkelmuskulatur*

Tier, Nr.	Alter/Tage	Aufrecht bei °C	Temperatur °C cervical			Elektr. Aktivität mV/sec				O ₂ -Aufnahme ml/kg min		
			vor	bei Heizung		Rücken Heizung		Oberschenkel Heizung		vor	bei Heizung	
						vor	bei	vor	bei	vor	bei	Differenz
5	22	30	38,8	40,2	1,4	25,5	7,0	24,5	4,5	34,0	25,5	8,5
6	20	30	38,7	41,2	2,5	10,0	2,0	16,7	4,7	37,0	28,5	8,5
7	19	30	37,0	40,8	3,8	45,0	7,0	8,0	1,0	40,0	31,5	8,5
8	15	30	39,0	41,1	2,1	29,0	6,0	17,5	8,5	42,5	30,0	12,5
11	17	30	37,7	39,9	2,2	47,0	6,5	4,73	2,13	37,0	26,5	10,5
Mittelwerte			38,2	40,6	2,4	31,2	5,7	16,7	4,7	38,1	28,4	9,7
St. Abweichung σ			0,85	0,566	0,88	15,2	2,1	8,2	3,7	3,2	2,4	1,78
St. Abw. des Mittelwertes σM			0,39	0,25	0,39	6,8	0,94	4,73	2,13	1,43	1,07	0,79
Sicherheit der Differenz p						<0,01		0,05		<0,001		

Tabelle 3. O₂-Aufnahme und elektrische Aktivität der Rücken- und Oberschenkelmuskulatur bei Erwärmung des Hypothalamus

Tier Nr.	Alter/Tage	Anzucht bei °C	Temperatur °C			Elektr. Aktivität mV/sec				O ₂ -Aufnahme ml/kg min		
			Heizung		Differenz	Rücken		Oberschenkel		Differenz	Heizung	
			vor	bei		vor	bei	vor	bei		vor	bei
5	22	30	36,2	37,6	1,4	10,0	11,0	42,0	24,0	31,0	31,0	0
			37,6	41,6	4,0	28,0	12,0			35,0	38,5	1,5
8	22	30	36,0	41,5	5,5	35,0	35,5	23,5	22,5	48,0	44,0	4
9	9	5	37,8	42,3	4,5	22,0	22,0			51,0	49,0	2
11	17	30	37,0	40,8	3,8	55,0	43,0			30,0	30,0	0
Mittelwerte			36,9	40,8	3,8	28,2	24,7	32,8	23,3	39,0	37,5	1,5
St. Abweichung σ			0,81	1,8	1,5	16,8	19,8	13,1	1,06	9,8	8,5	1,65
St. Abw. des Mittelwertes σ_M			0,36	0,8	0,67	7,5	8,8	9,3	0,76	4,4	3,8	0,79

wertpaaren, die von sieben 3—4 Wochen alten, in Wärme aufgezogenen Tieren, gewonnen wurden, statistisch ermittelt. Die Werte wurden bei verschiedensten Kältebelastungen gemessen. Es war außerdem durch Alderlinapplikation festgestellt worden, daß die Tiere praktisch nicht über zitterfreie Thermogenese verfügen. Zur Auswertung wurde die elektrische Aktivität in Prozent des nach Alderlinapplikation und bei starker Kältebelastung gemessenen Wertes (der als Maximalwert angesehen werden kann) ausgedrückt. Es ergab sich hieraus, daß die kälteinduzierte O_2 -Aufnahme proportional dem Logarithmus der elektrischen Aktivität ist. Die ermittelte Funktion ist in Abb. 7 graphisch dargestellt. Diese Kurve macht deutlich, daß mit einer stärkeren Senkung

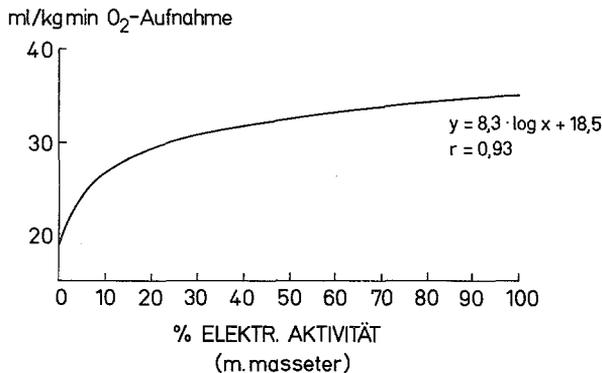


Abb. 7. Beziehung von O_2 -Verbrauch und elektrischer Aktivität des m. masseter (ausgedrückt in Prozent des Maximalwertes) bei 3—4 Wochen alten, in Wärme aufgezogenen Tieren

der O_2 -Aufnahme erst zu rechnen ist, wenn es gelingt, die elektrische Aktivität unter 20—30% des Maximalwertes zu senken. Es ist daher verständlich, daß bei der lumbalen Erwärmung des Vertebralkanals (Tab. 1) nur geringfügige Senkungen der O_2 -Aufnahme aufgetreten sind.

Die von der Linearität abweichende Beziehung zwischen O_2 -Aufnahme und elektrischer Aktivität mag zunächst überraschend erscheinen. Es sei deshalb auf eine Arbeit von HUMMLER hingewiesen, der am Froschmuskel fand, daß der O_2 -Verbrauch pro Einzelzuckung bei tetanischer Kontraktion geringer ist als bei isolierter Einzelzuckung. Wenn man davon ausgeht, daß die Abstufung des Kältezitterns nicht nur durch Rekrutierung von Muskelfasern, sondern auch durch Zunahme der Erregungsfrequenz der einzelnen Muskelfaser erzielt wird (vgl. BURTON u. BRONK; KAWAMURA), wäre im Hinblick auf die Befunde von HUMMLER keine lineare Beziehung zwischen O_2 -Aufnahme und elektrischer Aktivität zu erwarten.

Die Gültigkeit der hier gefundenen logarithmischen Beziehung zwischen elektrischer Aktivität und O_2 -Aufnahme beschränkt sich möglicherweise auf die in Wärme aufgezogenen Tiere.

Diskussion

Die dargelegten Befunde haben gezeigt, daß das Auftreten von Kältezittern abhängig ist von der Temperatur eines Abschnittes des Vertebralkanals, dem vermöge der besonderen anatomischen Beziehungen (siehe Einleitung) beim neugeborenen und kälteadaptierten Tier unter Kältebelastung vermehrt Wärme zugeführt werden kann. Da eine umschriebene künstliche Erwärmung *allein des cervicalen* Bereiches des Vertebralkanals einen hemmenden Einfluß auf das Kältezittern so entfernt liegender Muskelpartien wie Kau- und Oberschenkelmuskulatur hat, kann der Temperatureffekt nicht ausschließlich auf einer direkten Beeinflussung spinaler Motoneurone oder unmittelbar vorgeschalteter Neurone beruhen. Es ist eher anzunehmen, daß die thermische Einwirkung in unseren Versuchen Strukturen betraf, die über afferente Bahnen spinale Zentren oder Zentren des Hirnstammes beeinflussen, von wo aus dann die Skelettmuskulatur als Gesamtheit gesteuert werden kann. Über die Lokalisation dieser postulierten Strukturen läßt sich gegenwärtig nur soviel aussagen, daß sie kaum an anderer Stelle als im Rückenmark selbst oder allenfalls in den Rückenmarkshäuten gelegen sein können. Eine Vermittlung des Effektes durch weiter entfernt liegende und etwa auf dem Blutweg miterwärmte Strukturen konnte jedenfalls weitgehend ausgeschlossen werden. Auch in den Arbeiten von SIMON et al. und RAUTENBERG u. SIMON, die noch stärkere Temperaturänderungen im Vertebralkanal vornahmen, ergab sich kein Anhalt für die Vermittlung des Effektes über außerhalb des Vertebralkanals gelegener Strukturen.

Aus den dargelegten Befunden lassen sich noch weitere Details zum Mechanismus der Auslösung bzw. Hemmung des Kältezitterns erkennen. Wie aus den Abb. 3 und 4 hervorgeht, sinken elektrische Muskelaktivität und O_2 -Aufnahme bei äußerer Erwärmung steil ab, und zwar noch bevor die Cervicalmarktemperatur auf den Wert angestiegen ist, der durchlaufen wurde, als bei Abkühlung Kältezittern auftrat. Es ist daraus abzuleiten, daß die Unterhaltung des Kältezitterns eines afferenten Einstromes aus den cutanen Thermoreceptoren bedarf. Die Funktion der postulierten cervicalen thermosensitiven Strukturen würde dann darin bestehen, daß sie auf die Funktionskette cutane Thermoreceptoren → zentrale Umschaltstelle → efferentes motorisches System eine mit ihrer Temperatur zunehmende Hemmung ausüben.

Besonderere Hervorhebung bedarf noch das etwas überraschende Ergebnis, daß Erwärmung des Hypothalamus zu einer nur wenig eindeutigen Beeinflussung des Kältezitterns führte. Bei dem gewählten Elektrodenabstand und der geringen Ausdehnung des Hypothalamus beim neugeborenen und jungen Meerschweinchen ist es unwahrscheinlich, daß entscheidende Partien des Gewebes von der Erwärmung nicht mitbetroffen worden wären. Man muß daher annehmen, daß entweder beim

neugeborenen und jungen Warmblüter oder aber bei Nagern bzw. kleinen Species allgemein die bei größeren Species dem Hypothalamus zukommende Funktion (BENZINGER; NAKAYAMA et al.; HAMMEL; BETZ et al.) spinalen Strukturen zufällt.

Die mangelhafte Reaktion auf Temperaturänderungen im Hypothalamus schließt allerdings nicht aus, daß diesem Hirnteil eine Funktion als Umschaltstelle für afferente auf efferente Bahnen im Rahmen der Temperaturregelung zukommt.

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der dargelegten Befunde auf den Menschen ist zu sagen, daß auch beim menschlichen Neugeborenen Fettgewebe im Interscapularbereich und an anderen Stellen zu finden ist, und daß dieses mit dem plexus venosus vertebralis internus kommuniziert (AHERNE u. HULL; DAWKINS u. SCOPES). Ferner ist bekannt, daß das menschliche Neugeborene in erheblichem Ausmaß über die zitterfreie Thermogenese verfügt (BRÜCK).

Literatur

- AHERNE, W., and D. HULL: The site of heat production in the newborn infant. *Proc. roy. Soc. Med.* **57**, 1172—1173 (1964).
- BENZINGER, T. H.: The thermal homeostasis of man. *Symp. Soc. exp. Biol.* **18**, 49—80 (1964).
- BETZ, E., K. BRÜCK, H. HENSEL, I. JARAI, and A. MALAN: Heat production during local cooling of the hypothalamus in unanesthetized cats. In: *Biometeorology*, p. 675—680. Oxford, London, New York, Paris: Pergamon Press 1962.
- BRÜCK, K.: Temperature regulation in the newborn infant. *Biol. Neonat.* (Basel) **3**, 65 (1961).
- , u. H. HENSEL: Wärmedurchgang und Innentemperatur der menschlichen Extremitäten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **257**, 70—86 (1953).
- , u. B. WÜNNENBERG: Untersuchungen über die Modi der Thermogenese beim neugeborenen Meerschweinchen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **282**, 362—375 (1965a).
- — Blockade der chemischen Thermogenese und Auslösung von Muskelzittern durch Adrenolytica und Ganglienblockade beim neugeborenen Meerschweinchen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **282**, 376—389 (1965b).
- — Untersuchungen über die Bedeutung des multiloculären Fettgewebes für die Thermogenese des neugeborenen Meerschweinchens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **283**, 1—16 (1965c).
- — Der Einfluß der Aufzuchtstemperatur auf den Mechanismus der Thermogenese. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **283**, R 37 (1965d).
- — The influence of ambient temperature in the process of replacement of non-shivering by shivering thermogenesis during postnatal development. *Fed. Proc.* (im Druck) (1966).
- BURTON, A. C., and D. W. BRONK: The motor mechanism of shivering and of thermal muscular tone. *Amer. J. Physiol.* **119**, 284 (1937).
- DAWKINS, M. J. R., and D. HULL: Brown adipose tissue and the response of the newborn rabbit to cold. *J. Physiol.* (Lond.) **172**, 216—238 (1964).
- , and J. W. SCOPES: Non-shivering thermogenesis and brown adipose tissue in the human newborn infant. *Nature* (Lond.) **206**, 201 (1965).

- FOLKOW, B., G. STRÖM, and B. UNVÄS: Cutaneous vasodilatation elicited by local heating of the anterior hypothalamus. *Acta physiol. scand.* **17**, 317—326 (1949).
- HAMMEL, H. T.: Neurons and temperature regulation. In: *Physiological controls and regulations*. Philadelphia and London: W. B. Saunders Comp. 1965.
- HART, J. S., O. HEROUX, and F. DEPOCAS: Cold acclimation and the electromyogram of unanesthetized rats. *J. appl. Physiol.* **9**, 404—408 (1956).
- HEIM, T., and D. HULL: Blood flow in brown adipose tissue. *J. Physiol. (Lond.)* **181**, 60—61 P (1965).
- HSIEH, A. C. L., D. CARLSON, and G. GRAY: Role of the sympathetic nervous system in the control of chemical regulation of heat production. *Amer. J. Physiol.* **190**, 247—251 (1957).
- HUMMLER, H.: Untersuchungen über die Beziehung zwischen Sauerstoffverbrauch und Spannungsentwicklung am *M. sartorius* des Frosches bei elektrischer Reizung und unter dem Einfluß variierter extracellulärer Kalium-Konzentration. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **287**, 224 (1966).
- KAWAMURA, Y.: Neuromuscular organization of shivering. In: *Neural aspects of temperature regulation*. Arctic Aeromedical Lab., Fort Wainwright, Alaska, 1961.
- NAKAYAMA, T., H. T. HAMMEL, J. D. HARDY, and J. S. EISENMAN: Thermal stimulation of electrical activity of single units of the preoptic region. *Amer. J. Physiol.* **204**, 1122—1126 (1963).
- RAUTENBERG, W., u. E. SIMON: Die Beeinflussung des Kältezitterns durch lokale Temperaturänderung im Wirbelkanal. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 332—345 (1964).
- SIMON, E., W. RAUTENBERG, R. THAUER u. M. IRIKI: Die Auslösung von Kältezittern durch lokale Kühlung im Wirbelkanal. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 309—331 (1964).
- SMITH, R. E., and J. C. ROBERTS: Thermogenesis of brown adipose tissue in cold-acclimated rats. *Amer. J. Physiol.* **206**, 143—148 (1964).

Professor Dr. KURT BRÜCK
Physiologisches Institut der Universität
355 Marburg/Lahn, Deutschhausstraße 2