

XVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die chemische Wärmeregulation schilddrüsenloser Ratten.

Von

Dr. Fritz Hildebrandt,

Assistent des Instituts.

In den letzten Jahren ist der Schilddrüse in steigendem Maße eine Rolle im Wärmehaushalt zugeschrieben worden. Mansfeld (1, 2) hat in einer Arbeit, die sich mit der Frage des Eiweißumsatzes und der Wärmebildung im Fieber befaßt, mitgeteilt, daß bei schilddrüsenlosen Hunden während eines zweitägigen Fiebers sowohl Wärmebildung als auch Eiweißumsatz im Gegensatz zur Norm überhaupt nicht erhöht seien. Er glaubte daher die fieberhafte Temperatur nach Entfernung der Schilddrüse einzig und allein einer verminderten Wärmeabgabe zuschreiben zu müssen. Adler (3) konnte durch Injektion von Schilddrüsenextrakt Igel aus ihrem Winterschlaf erwecken, unter Anstieg ihrer Temperatur auf sommerliche Höhe. Er nimmt einen rein peripheren zellulären Angriffspunkt an, da die Wirkung auch bei Tieren eintrat, deren zentrale, wärmeregulierende Zentren operativ zerstört waren oder deren Sympathikus durch Ergotoxin gelähmt war (4). Die gleiche Wirkung hatten Thymusextrakt, Adrenalin und verschiedene Eiweißabbauprodukte, so daß die Frage, ob es sich um spezifische Produkte der Schilddrüse handelt, nicht sicher beantwortet erscheint.

Einen Schritt weiter geht Mansfeld (5), gestützt auf weitere Versuche am isolierten Kaninchenherzen, dessen Zuckerverbrauch er quantitativ bestimmte. Er setzte die Tiere vor der Tötung hohen, mittleren oder tiefen Temperaturen aus, nahm dann die Herzen her-

aus und stellte fest, daß die Herzen unterkühlter Tiere 2—3 mal so viel Zucker verbrauchten als die der normal gehaltenen Kaninchen, während nach Überhitzung der Zuckerverbrauch minimal war. Diese Unterschiede konnte er nicht mehr beobachten, wenn er den Tieren die Schilddrüse vorher entfernt hatte. Da das Blutserum gekühlter Tiere die Fähigkeit zeigte, den sehr geringen Zuckerverbrauch des Herzens erwärmter Tiere zu erhöhen und das Serum erwärmter Tiere den hohen Zuckerverbrauch des Herzens gekühlter Tiere herabdrückte, diese Fähigkeit aber nach Exstirpation der Schilddrüse erlosch, schloß er, daß die chemische Wärmeregulation gegen Kälte und Wärme durch Vermittlung chemischer Stoffe (Kühl- und Heizhormone) geschehe, die wahrscheinlich Produkte der Schilddrüse seien.

Bei der Wichtigkeit der Frage, ob der Schilddrüse tatsächlich die von Mansfeld zugeschriebene dominierende Rolle im Wärmehaushalt zukommt, waren zweifellos weitere Versuche erwünscht. Wenn die chemische Wärmeregulation mit der Schilddrüse steht und fällt, so muß sich dies — unter der Voraussetzung, daß für andere Tierarten die gleichen Bedingungen gelten wie für die von Mansfeld untersuchten Kaninchen und Hunde — z. B. auch bei Ratten zeigen lassen, wenn man den Stoffwechsel vor und nach der Thyreoidektomie bei hoher und tiefer Außentemperatur untersucht.

Gelegentlich anderer Stoffwechseluntersuchungen an thyreoidektomierten Ratten untersuchte ich deshalb an insgesamt sieben Tieren von wechselnder Größe den Gesamtgasstoffwechsel vor und nach der Thyreoidektomie bei verschiedenen Temperaturen. Die hierbei angewandte Methodik war folgende:

Der von E. Rohde zur Stoffwechseluntersuchung des überlebenden Warmblüterherzens angewandte Apparat (6) wurde in geeigneter Weise umgebaut: Die Ratte saß in einem Glasgefäß von etwa 1000 ccm Inhalt, in das von oben die Luft eintrat, um unten an der Seite auszutreten und in eine Waschflasche mit $n/10$ Ba(OH)_2 zu gelangen, die die CO_2 abfiel. Von der Waschflasche ging die Luft wieder zu dem Glasgefäß mit der Ratte. Die Ventilation erfolgte durch ein mittels eines Elektromotors betriebenes Rad mit 4 Zapfen¹⁾, die bei der Umdrehung des Rades rhythmisch einen Gummischlauch nach der dem Glasgefäß zugekehrten Richtung hin auspreßten. Ein Entweichen der Luft nach der anderen Seite hin wurde durch den nächsten Zapfen verhindert, der den Schlauch gerade wieder anfang auszupressen, wenn der vorhergehende Zapfen in der Um-

1) Hergestellt von Fr. Runne, mechanische Werkstatt Rohrbach bei Heidelberg.

drehung des Rades so weit gekommen war, daß er den Schlauch nicht mehr berührte. Der Schlauch selbst lag auf einer leicht gebogenen Stahlschiene, durch deren stärkere oder schwächere Spannung mittels zweier an den Enden angebrachter Schrauben die Ventilation reguliert werden konnte. Durch diese Vorrichtung fielen sämtliche sonst nötigen Ventile fort. Der für das Tier nötige Sauerstoff befand sich in dem von Rohde angegebenen Spirometer, einer Bürette von 250 ccm Inhalt, die mittels eines T-Rohres in den Kreislauf zwischen der $\text{Ba}(\text{OH})_2$ und der Pumpe angeschlossen war. Durch diese Art der Ventilation waren nur ganz geringe Druckschwankungen im Apparat zu verzeichnen. Der Vorteil der ganzen Anordnung besteht vor allem in der wirklich exakten O_2 -Bestimmung, da der O_2 -Verbrauch direkt abgelesen werden kann, während die indirekte Bestimmung nach Haldane durch Wägung vor und nach dem Versuch doch einige Fehlerquellen in sich schließt.

Die Ratten gewöhnten sich im allgemeinen schnell an das Eingeschlossensein in dem engen Glasgefäß, das ihnen nur geringe Bewegungsfreiheit gestattete. Vor Beginn des Versuches wurde ihre Rektaltemperatur bestimmt, dann wurden sie für genau 1 Stunde in den Apparat gebracht, hierauf das Glasgefäß wieder eröffnet, ihre Rektaltemperatur gemessen und während einer 2. Stunde ihr Gesamtgasstoffwechsel bestimmt. Sie wurden stets in nüchternem Zustand, mindestens 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit, untersucht. Das Gewicht der einzelnen Tiere schwankte zwischen 62 und 158 g. In den meisten Versuchen wurde so verfahren, daß morgens bei offenem Fenster ein »Kälteversuch« bei etwa $4-6^\circ$, nachmittags an derselben Ratte bei geheiztem Zimmer ein »Wärmeversuch« bei $19-21^\circ$ angestellt wurde. Dann wurde die Schilddrüse sorgfältig entfernt und in verschiedener Zeit nach der Operation wieder zwei Versuche in derselben Anordnung ausgeführt.

Falls die von Mansfeld vertretene Ansicht auch für Ratten richtig war, so mußte sich das Fehlen der chemischen Wärmeregulation gerade in der ersten Zeit nach der Operation zeigen, da die Schilddrüsenentfernung bei Ratten bekanntermaßen nur einen vorübergehenden Zustand schafft, der bereits nach einigen Wochen wieder kompensiert ist. Als objektives Kennzeichen besteht eine Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen O_2 -Mangel (7) und ein Absinken des Gesamtumsatzes (8); letzterer kehrt aber bereits nach kurzer Zeit — nach Cramer und Call (9) nach etwa 3 Wochen — wieder zur Norm zurück. Diese Herabsetzung des Stoffwechsels nach Thyreoidektomie zeigte sich auch in meinen Versuchen (siehe Tabelle, Ratte I, II, III; bezüglich der letzten siehe Anmerkung bei der Tabelle).

In ganzen stehen fünf Doppelversuche (je fünf bei niederer und je fünf bei höherer Außentemperatur) an normalen und fünf Doppelversuche an schilddrüsenlosen Ratten zur Verfügung. Die Resultate seien kurz in Tabellenform wiedergegeben:

Nummer der Ratte	Gewicht in g	In 2 Stunden		R.-Q.	Außentemperatur in °		Steigerung in %	Temperatur der Ratte in °	
		O ₂ - Verbrauch	CO ₂ - Produktion		bei Beginn	am Ende		bei Beginn	am Ende
I, normal, ♂	155	694	673	0,700	20,5	21	—	36,2	36
4 Tage nach Thyreoidektomie	155	747	755	0,730	4,5	9,5	8	36,4	26,8
II, normal, ♂	136	654	621	0,686	20,5	21	—	36,8	36,4
8 Tage nach Thyreoidektomie	136	771	674	0,631	4,5	9,5	18	37,0	28
III, normal, ♂	136	687	655	0,688	19,5	19	—	36	36
4 Tage nach Thyreoidektomie	136	845	765	0,655	3	3,5	23	36	27,8
III, normal, ♂	141	655	653	0,723	19	18,5	—	36	36
4 Tage nach Thyreoidektomie	141	727	673	0,670	4,5	7,5	11 ¹⁾	36,4	25,8
IV, normal, ♀	65	372	349	0,678	21	21	—	—	—
4 Tage nach Thyreoidektomie	65	621	581	0,675	7	9	67	—	—
V, normal, ♀	62	365 ²⁾	354	0,708	18,5	18	—	—	—
4 Tage nach Thyreoidektomie	62	668	609	0,659	3	6	83	—	—
VI, ♂	158	765	709	0,670	20,5	19,5	—	36	36
4 Tage nach Thyreoidektomie	158	772	717	0,672	6	8,5	1	36	26
VII, ♂	62	438	441	0,729	19,5	19,5	—	35,5	35,5
4 Tage nach Thyreoidektomie	62	694	608	0,634	3,5	3,5	58	34	31,8
VIII, ♂	130	654	627	0,692	19	19,5	—	36,5	35,5
4 Tage nach Thyreoidektomie	126	727	649	0,648	9	8,5	11	35,5	31
VIII, ♂	113	769	649	0,609	3,5	4,5	18	36	28,5
IX, ♂	95	581	570	0,685	18,5	19	—	—	—
4 Tage nach Thyreoidektomie	104	727	650	0,646	4	4	25	—	—

1) O₂-Verbrauch in der 1. Stunde 413 mg, in der 2. Stunde 314 mg. Offenbar war die Unterkühlung der Ratte zu weit vorgeschritten, denn das Tier regulierte in der 1. Stunde außerordentlich stark und hätte bei dem gleichen Umsatz in der 2. Stunde eine Steigerung von 25% wie vorher in der Norm aufgewiesen.

2) Zu beachten ist, daß die Außentemperatur beim Wärmeversuch nach der Thyreoidektomie 3° weniger betrug als im entsprechenden Versuch vor der Operation, so daß das Tier wohl doch in geringem Maße seinen Stoffwechsel steigern mußte. Dadurch wird die Herabsetzung des Stoffwechsels nach der Thyreoidektomie verdeckt.

Beim Überblicken der Tabelle sieht man, daß die chemische Wärmeregulation bei normalen Ratten innerhalb weiter Grenzen schwankt: Kleine Tiere steigern ihren Stoffwechsel in der Kälte viel intensiver als größere (bei den Ratten von 60—65 g betrug die Steigerung 60—80%, bei den größeren 10—25%. Ratte IV steigerte ihren Umsatz sogar nur um 1%, doch muß hierbei bemerkt werden, daß das Tier bei dem »Wärmeversuch« außerordentlich lebhaft sich in dem Glasgefäß bewegte, so daß ein Teil des hohen Umsatzes auf Konto der Muskelbewegungen gesetzt werden muß). Man wird wohl mit der Annahme nicht fehlgehen, daß die stärkere Regulation der kleineren Tiere mit ihrer verhältnismäßig großen Oberfläche zusammenhängt, die eine stärkere Wärmeabgabe bedingt und damit sekundär eine größere Umsatzsteigerung notwendig macht.

Ein Unterschied in der chemischen Wärmeregulation zwischen normalen und schilddrüsenlosen Ratten bestand nicht. Die prozentuale Steigerung des Umsatzes war die gleiche in der Norm wie nach der Thyreoidektomie. Die nach der Operation verstrichene Zeit spielte keine Rolle.

In den Versuchen bei niedriger Außentemperatur sank die Rektaltemperatur der Ratten im Verlauf der 2 Stunden auf 26—28° als Zeichen dafür, daß sie trotz maximal angespannter Stoffwechselsteigerung ihre normale Körperwärme nicht aufrecht zu erhalten vermochten. Ein Unterschied zwischen normalen und schilddrüsenlosen Ratten in der Stärke der Unterkühlung war auch hierin nicht festzustellen.

Mit ein paar Worten wäre noch auf den R.-Q. einzugehen. Man sieht aus der Tabelle, daß derselbe bei fast allen Versuchen in der Kälte erheblich niedriger war als bei höherer Außentemperatur. Vor kurzem hat Aszódi (10) bei weißen Mäusen durch Unterkühlung einen Zustand erzeugt, den er als »winterschlafähnlich« bezeichnet. Während dieses war der R.-Q. abnorm niedriger, beim Erwachen der Tiere dagegen stieg er auf Werte, die höher waren als einem Hungertier von normalem Stoffumsatz entspräche. Hári (11) deutet dies im Sinne einer Glykogenbildung während des Stadiums der Unterkühlung und einer vermehrten Verbrennung von Kohlehydraten während des Erwachens. Die niedrigeren R.-Q., die ich ebenso wie Aszódi während der Abkühlung der Tiere gefunden habe, glaube ich eher im Sinne einer CO₂-Retention deuten zu müssen. Dafür spricht, daß man während dieses Stadiums eine Verflachung der Atmung deutlich beobachtet.

Es ergibt sich somit keinerlei Anhaltspunkt dafür, daß die chemische Wärmeregulation bei Ratten an das Vorhandensein der Schilddrüse geknüpft wäre. Weder qualitativ

noch quantitativ ließ sich ein Unterschied in der regulatorischen Stoffwechselsteigerung bei niedriger Außentemperatur zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren feststellen.

Literatur.

1. Mansfeld und Ernst, Pflügers Archiv 1915, Bd. 161, S. 399. — 2. Mansfeld, Ebenda 1915, Bd. 161, S. 430. — 3. L. Adler, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 159. — 4. Derselbe, Ebenda 1920, Bd. 87, S. 406. — 5. Mansfeld und L. v. Pap, Pflügers Archiv 1920, Bd. 184, S. 281. — 6. E. Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1910, Bd. 68, S. 181. — 7. Asher und Duran, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 254. — 8. Biedl, Innere Sekretion 1913, II. Aufl., Bd. I, S. 160. — 9. Cramer und Call, Quarterly Journ. of exp. physiol. 1918, Vol. 12, Nr. 1. — 10. Aszódi, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 113, S. 70. — 11. Hári, Ebenda 1921, Bd. 113, S. 89.
-