

## XXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

### Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation.

Weitere Untersuchungen an Winterschläfern.

Von

Dr. med. et phil. nat. Leo Adler,

Privatdozent.

#### Inhaltsübersicht.

	Seite
1. Einleitung . . . . .	406
2. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen auf winterschlafende Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation . . . . .	408
3. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen auf ergotoxinbehandelte winterschlafende Igel . . . . .	414
4. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten auf winterschlafende, ergotoxinbehandelte Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation . . . . .	417
5. Analyse der Resultate . . . . .	419
6. Zusammenfassung . . . . .	422

#### 1. Einleitung.

Vor kurzem konnte ich zeigen<sup>1)</sup>, daß die Schilddrüse und wahrscheinlich auch andere endokrine Organe eine größere Bedeutung für die Wärmeregulation besitzen, als man bisher annahm, indem ich den Winterschlaf, also jenen Zustand, wo bei Warmblütern die normale Wärmeregulation ausgeschaltet ist, in engsten Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion brachte. Injizierte ich winterschlafenden Igeln Extrakte — auch eiweißfreie — aus Schilddrüsen, so nahm

1) Leo Adler, Schilddrüse und Wärmeregulation (Untersuchungen an Winterschläfern). Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1920, Bd. 86.

nach 1—1½ Stunden die Atemfrequenz stark zu, und unter schnellem Ansteigen der Temperatur zur sommerlichen Höhe erwachten die Tiere nach einiger Zeit und liefen munter umher. Ähnlich wie Schilddrüsenextrakte wirkten Auszüge aus der Thymus sowie Adrenalin und verschiedene proteinogene Amine. Unwirksam waren Extrakte aus dem Pankreas, der Epiphyse und der Mamma.

Es mußte von großem Interesse sein, den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone kennen zu lernen. Da das Schilddrüsenextrakt auch wirksam war, wenn es einem Igel injiziert wurde, dessen Wärmezentrum durch Antipyrin in seiner Erregbarkeit herabgesetzt war, während es nur ganz unvollkommen auf einen mit Chinin vorbehandelten Igel einwirkte, so vermutete ich bereits damals, daß die Inkrete der einzelnen Organe nicht etwa die Erregung oder die Erregbarkeit des Wärmezentrums, »seinen Tonus« regulieren, sondern daß die Hormone nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen.

Die im Jahre 1919 angestellten Antipyrin- und Chininversuche waren aber, wie ich schon in meiner vorigen Mitteilung betonte, sehr wenig, zahlreich und nicht einwandfrei. Ich besaß vor allem auch keine Beweise dafür, daß das Wärmezentrum wirklich durch Antipyrin so vollkommen ausgeschaltet war, daß es durch das Schilddrüsenextrakt nicht mehr beeinflußt werden konnte. Dieser Forderung konnte nur entsprochen werden durch operative Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation. So werden wir uns denn in der folgenden Mitteilung zunächst mit der Frage befassen, wie Blutdrüsenhormone und proteinogene Amine auf winterschlafende Igel wirken, denen durch Exzisionen im Gehirn oder durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes das Wärmeregulationsvermögen genommen ist.

Aber an noch etwas Weiteres mußte gedacht werden: Bereits im Jahre 1914 konnte Isenschmid<sup>1)</sup> von Versuchen berichten, in denen er Kaninchen durch operativen Eingriff die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet hatte und bei denen er dann durch Injektionen von Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin trotzdem den Gesamtstoffwechsel regelmäßig sehr erheblich steigern konnte. Er nahm deshalb an, daß die Stoffwechselsteigerung durch eine Einwirkung des Giftes auf den peripheren Sympathikus, vielleicht die Sympathikusendigungen, hervorgerufen werde. Auch für das Adrenalinfieber, vielleicht auch für das thyreotoxische liege die Annahme nahe, daß es infolge einer

1) R. Isenschmid, Über das durch Naphthylamin derivative erzeugte Fieber. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 31.

peripheren Beeinflussung zustandekomme. Wir mußten also auch festzustellen versuchen, ob unsere Blutdrüsenextrakte auf den peripheren Sympathikus wirkten oder nicht und ob sie unwirksam würden, wenn der Sympathikus einer Erregung nicht mehr zugänglich ist. Es war nötig, den Sympathikus unerregbar zu machen und dann zu versuchen, wie die Blutdrüsenhormone wirkten. Hierzu benutzte ich Ergotoxin. Von diesen Versuchen wird im zweiten Teil der vorliegenden Mitteilung zu sprechen sein.

## **2. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminem auf winterschlafende Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation.**

Die Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation haben wir auf zweierlei Art vorgenommen: durch Exzisionen im Gehirn und durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes. Bei den Gehirnoperationen hielten wir uns streng an die Methoden, die Isenschmid und Krehl<sup>1)</sup> und Isenschmid und Schnitzler<sup>2)</sup> angegeben haben. Es ist natürlich beim Winterschläfer leichter jene Operationen vorzunehmen als beim wachen Tier. Vor allem hat man offenbar viel weniger Schwierigkeiten die Tiere genügend lange Zeit am Leben zu erhalten, und irgend eine Nachbehandlung ist in keiner Weise notwendig. Die Tiere wurden sofort nach der Operation in heugefüllten Kisten untergebracht und bei der gleichen Temperatur gehalten wie vor der Operation. Ein Füttern der Tiere ist selbstverständlich nicht nötig. Erschwert wird das Arbeiten mit Igelu nur dadurch, daß die Tiere verhältnismäßig klein sind. Aber mit einiger Übung gelang es mir schließlich leicht, so zu operieren, daß die Tiere genügend lange lebten, obgleich die nach dem Tode vorgenommene Besichtigung der mit Formalin fixierten Gehirne ergab, daß jene Stellen des Gehirns auch wirklich entfernt waren, ohne welche nach den Erfahrungen der genannten Autoren eine zentrale Wärmeregulation ausgeschlossen werden mußte. Von unseren winterschlafenden Igelu, die zwischen 260 und 550 g wogen, überlebte ein Tier die Operation nur 1 Tag. Die Mehrzahl lebte viel länger, und zwar starb je ein Igel erst am 6., 7., 12., 14., 18. und 22. Tage nach der Operation. In den Versuchen wurden die

1) R. Isenschmid und L. Krehl, Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 70.

2) R. Isenschmid und W. Schnitzler, Beitrag zur Lokalisation des der Wärmeregulation vorstehenden Zentralapparates im Zwischenhirn. Ebenda 1914, Bd. 76.

gleichen Extrakte benutzt, von denen ich schon im Winter zuvor gebraucht hatte, und sie wurden nur bei solchen Tieren probiert, welche die Operation schon mindestens 3 Tage überlebt hatten, um nach Möglichkeit auszuschließen, daß nicht Versuchstiere benutzt wurden, die durch die Operation zu stark geschädigt waren. Gerade so wie normale winterschlafende Igel konnten auch die operierten Tiere mehrmals zu Versuchen benutzt werden. Es wurde dann zwischen zwei Versuche jedesmal ein Intervall von 3—4 Tagen gelegt. Die Resultate, welche ich bei den operierten Tieren erhielt, waren durchaus einheitlich. Ich kann mich deshalb darauf beschränken, einige der wichtigsten Versuchsprotokolle wiederzugeben:

#### Versuch 1 (operierter Igel Nr. 3).

Igel von 380 g Gewicht befindet sich seit längerer Zeit in einer heu-gefüllten Kiste bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 21. I. 1920 wurde er nach der Methode von Isenschmid und Krehl<sup>1)</sup> operiert. Die Temperatur betrug unmittelbar nach der Operation 6,5°. Atmung schwach, aber recht bald trat eine wesentliche Erholung ein. Das Tier rollte sich allmählich wieder zusammen, die Atmung wurde regelmäßig und wieder normal tief. In diesem Zustand befand sich der Igel bis zum 26. I. An diesem Tage wurde ihm um 10<sup>h</sup> 55' a. m. 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt<sup>2)</sup> subkutan beigebracht. Atmung und Temperatur verhielten sich nun folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 55' a. m.	8	6,2
12 <sup>h</sup> 05' p. m.	18	8,0
12 <sup>h</sup> 40' p. m.	32	22,2
1 <sup>h</sup> 20' p. m.	30	27,6
2 <sup>h</sup> 05' p. m.	26	22,0
5 <sup>h</sup> 10' p. m.	21	20,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 6,5° gesunken, und die Atmung war wieder langsam und oberflächlich. So blieb das Tier bis zum 2. II., wo es tot aufgefunden wurde. Eine Todesursache konnte bei der Sektion nicht festgestellt werden.

#### Versuch 2 (operierter Igel Nr. 4).

Igel von 520 g Gewicht befindet sich seit längerer Zeit bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 24. I. 1920 wurde er nach der

1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.

2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 2.

Methode von Isenschmid und Krehl<sup>1)</sup> operiert. Unmittelbar nach der Operation betrug die Temperatur 7,0°; das Tier ist stark angegriffen, erholt sich aber sehr schnell. Es verbleibt bis zum 28. I. in seiner Kiste. An diesem Tage wird ihm um 10<sup>h</sup> 30' a. m. subkutan 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt<sup>2)</sup> injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 30' a. m.	6	7,0
11 <sup>h</sup> 55' a. m.	22	14,0
12 <sup>h</sup> 45' p. m.	40	31,5
1 <sup>h</sup> 30' p. m.	30	30,0
2 <sup>h</sup> 20' p. m.	26	28,0
4 <sup>h</sup> 15' p. m.	20	25,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 6,5° gesunken; die Atmung war wieder langsam und sehr oberflächlich. Das Tier verblieb dann, ohne daß irgendwelche Veränderungen an ihm wahrzunehmen waren, bis zum 2. II. in seiner Kiste. An diesem Tage wurde an ihm angestellt der

#### Versuch 3 (operierter Igel Nr. 4).

Es wurden dem Igel um 9<sup>h</sup> 55' a. m. subkutan 1,0 ccm Pankreasextrakt<sup>3)</sup> injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
9 <sup>h</sup> 55' a. m.	8	7,0
11 <sup>h</sup> 25' a. m.	10	7,5
12 <sup>h</sup> 05' p. m.	8	7,0
12 <sup>h</sup> 45' p. m.	9	7,0
1 <sup>h</sup> 55' p. m.	10	7,5
2 <sup>h</sup> 50' p. m.	9	7,5

Das Tier zeigte also keinerlei Veränderungen, und auch am nächsten Tage war es kalt und verhielt sich vollkommen normal. Am 5. II. wurde an dem gleichen Tier angestellt der

#### Versuch 4 (operierter Igel Nr. 4).

Es wurden dem Igel um 10<sup>h</sup> 20' a. m. subkutan 0,2 ccm einer salzsäuren Suprareninlösung (1 : 1000) injiziert, worauf sich Atmung und Temperatur folgendermaßen verhielten:

- 1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.
- 2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 2.
- 3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 7.

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 20' a. m.	6	6,5
11 <sup>h</sup> 50' a. m.	14	10,5
12 <sup>h</sup> 30' p. m.	42	25,0
1 <sup>h</sup> 10' p. m.	36	32,5
2 <sup>h</sup> 20' p. m.	24	30,0
4 <sup>h</sup> 10' p. m.	16	22,0

Am nächsten Tage war die Atmung wieder langsam und oberflächlich; die Temperatur betrug 6,0°. Der Igel lebte dann, ohne daß er irgendwelche Veränderungen erkennen ließ, in seiner Heukiste, wo er am 11. II. tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ keine Todesursache erkennen.

Versuch 5 (operierter Igel Nr. 5).

Igel von 490 g Gewicht befindet sich bei einer Außentemperatur von etwa 5°. Am 26. I. 1920 betrug die Eigentemperatur des Tieres 7,2°. An diesem Tage wurde er nach der Methode von Isenschmid und Schnitzler<sup>1)</sup> operiert. Schnelle postoperative Erholung: Temperatur bleibt dauernd niedrig, Atmung langsam und oberflächlich. Am 31. I. wurde dem Tier um 10<sup>h</sup> 05' a. m. 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt<sup>2)</sup> subkutan injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 05' a. m.	7	7,0
11 <sup>h</sup> 35' a. m.	20	14,5
12 <sup>h</sup> 20' p. m.	42	22,0
1 <sup>h</sup> 10' p. m.	46	28,5
2 <sup>h</sup> 05' p. m.	32	27,0
4 <sup>h</sup> 15' p. m.	22	22,0

Am folgenden Tage war die Temperatur auf 7,2° gesunken, die Atmung war wieder oberflächlich, Zahl der Atemzüge betrug 8 pro Minute. Bei dauernd niedriger Eigentemperatur verblieb das Tier ohne weitere Eingriffe bis zum 5. II. An diesem Tage wurden ihm um 10<sup>h</sup> 25' a. m. 1,0 ccm Epiphysenextrakt<sup>3)</sup> injiziert. In diesem

Versuch 6 (operierter Igel Nr. 5)

verhielten sich die Atmung und Temperatur folgendermaßen:

1) R. Isenschmid und W. Schnitzler, a. a. O.

2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 1.

3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 9.

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 25' a. m.	8	6,5
11 <sup>h</sup> 10' a. m.	7	7,0
12 <sup>h</sup> 55' p. m.	8	6,8
1 <sup>h</sup> 40' p. m.	7	6,5
2 <sup>h</sup> 10' p. m.	7	6,8
4 <sup>h</sup> 25' p. m.	8	7,0

In den folgenden Tagen hielt sich die Temperatur auf der niedrigen Höhe, die Atmung blieb langsam und oberflächlich, und das Tier zeigte keinerlei Besonderheiten. Es verblieb in seiner Heukiste, bis an ihm am 10. II. der folgende

Versuch 7 (operierter Igel Nr. 5)

angestellt wurde. Es wurde ihm an diesem Tage um 10<sup>h</sup> 45' a. m. subkutan 0,01 Phenyläthylaminchlorhydrat + 0,01 Oxyphenyläthylaminchlorhydrat, gelöst in 1,0 ccm Wasser, injiziert. Temperatur und Atmung verhielten sich folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 45' a. m.	7	7,0
12 <sup>h</sup> 15' p. m.	20	14,0
1 <sup>h</sup> 10' p. m.	42	29,5
2 <sup>h</sup> 15' p. m.	30	28,5
3 <sup>h</sup> 45' p. m.	22	27,0
5 <sup>h</sup> 10' p. m.	16	22,5

Am folgenden Tage war die Temperatur auf 6,5° gesunken, die Atmung war langsam und oberflächlich. So blieb das Tier, ohne daß es irgendwelche Veränderungen zeigte, bis zum 17. II., wo es tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ eine Todesursache nicht erkennen.

Wie schon erwähnt, haben wir bei winterschlafenden Igel n auch eine Ausschaltung der wärmerregulierenden Zentren durch quere Durchtrennung des Rückenmarkes oberhalb des ersten Dorsalsegmentes vorgenommen und auf diese Tiere dann Blutdrüsenextrakte und proteinogene Amine einwirken lassen. Auch bei diesen Versuchen waren die Resultate im allgemeinen recht einheitlich. Es genügt deshalb, ein besonders prägnantes Protokoll anzuführen.

Versuch 8 (operierter Igel Nr. 7).

Einem Igel von 550 g, der bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf hielt, wurde am 28. I. nach der Methode von Freund

und Strasmann<sup>1)</sup> das Rückenmark in der Gegend des 5. Zervikalsegmentes durchschnitten. Nach der Operation schnelle Erholung. Das Tier wird in seine Heukiste zurückgebracht und läßt in den nächsten Tagen keine Besonderheiten erkennen. Die Atmung ist langsam und oberflächlich. Die Temperatur bewegt sich um eine mittlere Höhe von 7°. Am 2. II. wird dem Igel um 10<sup>h</sup> 10' a. m. 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt<sup>2)</sup> injiziert. Atmung und Temperatur verhielten sich danach folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 10' a. m.	8	7,5
11 <sup>h</sup> 40' a. m.	19	14,0
12 <sup>h</sup> 30' p. m.	47	22,5
12 <sup>h</sup> 55' p. m.	32	26,5
2 <sup>h</sup> 10' p. m.	18	25,0
4 <sup>h</sup> 15' p. m.	16	21,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 7,0° gesunken, die Atmung war langsam und oberflächlich. Das Tier verblieb nun die nächsten Tage bei dauernd niedriger Außentemperatur (etwa 5°), ohne daß es irgendwelche Besonderheiten zeigte, in seiner Heukiste, bis es am 7. II. zu dem

#### Versuch 9 (operierter Igel Nr. 7)

benutzt wurde. Es wurden ihm um 9<sup>h</sup> 50' a. m. 1,0 Mammaextrakt<sup>3)</sup> subkutan injiziert. Darauf verhielten sich Atmung und Temperatur folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
9 <sup>h</sup> 50' a. m.	8	7,5
11 <sup>h</sup> 15' a. m.	9	7,5
12 <sup>h</sup> 10' p. m.	7	7,0
1 <sup>h</sup> 15' p. m.	9	8,0
2 <sup>h</sup> 30' p. m.	8	7,5
4 <sup>h</sup> 10' p. m.	8	7,0

Auch in den folgenden Tagen blieb die Temperatur niedrig, und die Atmung war langsam und oberflächlich. Am 12. II. wurde an demselben Tier der

#### Versuch 10 (operierter Igel Nr. 7)

angestellt. Es wurden dem Tier um 10<sup>h</sup> 20' a. m. subkutan 0,01 Phenyläthylaminchlorhydrat + 0,01 Oxyphenyläthylaminchlorhydrat,

1) H. Freund und R. Strasmann, Zur Kenntnis des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1912, Bd. 69.

2) Siehe Leo Adler 1920, S. 192, Extrakt Nr. 1.

3) Siehe Derselbe, Ebenda, Extrakt Nr. 8.



gelöst in 1,0 ccm Wasser, injiziert. Temperatur und Atmung verhielten sich darauf folgendermaßen:

Zeit	Atemzüge pro Minute	Temperatur in °
10 <sup>h</sup> 20' a. m.	7	8,0
11 <sup>h</sup> 40' a. m.	16	16,5
12 <sup>h</sup> 30' p. m.	42	24,0
12 <sup>h</sup> 50' p. m.	34	25,5
1 <sup>h</sup> 40' p. m.	20	23,0
2 <sup>h</sup> 15' p. m.	14	20,5

Am nächsten Tage war die Temperatur wieder auf 7,5° gesunken, und die Atmung war langsam und oberflächlich. In der nächsten Zeit ließ der Igel, der dauernd Temperaturen zeigte, die sich um 7° bewegten, keinerlei Veränderungen erkennen, bis er am 22. II. morgens tot aufgefunden wurde. Die Sektion ließ eine sichere Todesursache nicht erkennen.

### 3. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen auf ergotoxinbehandelte winterschlafende Igel.

Schon in der Einleitung (s. S. 407) wurde auf die Untersuchungen Isenschmids<sup>1)</sup> hingewiesen, der bei Kaninchen durch operative Eingriffe die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet hatte und trotzdem durch Injektionen von Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin den Gesamtstoffwechsel regelmäßig sehr erheblich steigern konnte. Neuerdings hat Isenschmid<sup>2)</sup> von weiteren ausgedehnten Versuchen berichtet, in denen er bei Kaninchen die Wärmeregulation ausschaltete und die dann trotzdem sowohl bei Vergiftung mit Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin als auch bei Infektion mit Schweinerotlaufbazillen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung, also eine Erhöhung des Energieumsatzes erkennen ließen. Da die Wirkung des Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamins sich vor allem in starken Reizen auf das vegetative Nervensystem, namentlich den peripheren Sympathikus äußert, nimmt er als wahrscheinlich an, daß auch die bedeutsame Steigerung des Gesamtstoffwechsels, welche das Gift bei Tieren mit operativer Ausschaltung der vegetativen Zentren hervorruft, durch Reizung des peripheren sympathischen Nervensystems verursacht

1) R. Isenschmid, a. a. O.

2) Derselbe, Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. II. Mitteilung. Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin und Schweinerotlaufbazillen, mit Bemerkungen über Adrenalin, Kokain und Coffein. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1920, Bd. 85.

wird. Isenschmid läßt es hierbei zunächst dahingestellt sein, ob der N. sympathicus hierbei direkt auf die Stätten des Stoffwechsels, z. B. die Muskeln, wirkt, oder aber »ob er zunächst etwa Drüsen mit innerer Sekretion, z. B. die Schilddrüse beeinflußt und so nur unmittelbar auf den Stoffwechsel einwirkt, oder ob verschiedene Vorgänge gleichzeitig im Spiele sind«. Die Ausschaltung des ganzen Sympathikus war in operativer Weise nicht möglich. Ich versuchte aber, die erregende Wirkung, die verschiedene Gifte und Inkrete auf den Sympathikus haben, dadurch — wenigstens zeitweise — aufzuheben, daß ich meinen Versuchsigeln intravenös vor dem Versuch Ergotoxinum phosphoricum injizierte, das Herr Prof. Dr. G. Barger aus Edingburgh unserem Institute zu übersenden die große Liebenswürdigkeit hatte und für das ihm auch an dieser Stelle verbindlichster Dank ausgesprochen sei. Nach den Untersuchungen von Dale<sup>1)</sup> lähmt ja Ergotoxin bei genügend starker Dosierung nach schnell vorübergehender anfänglicher Erregung der Vasokonstriktorenendigungen elektiv alle fördernden sympathischen Nerven, der Blutdruck sinkt, und die Injektion von Adrenalin führt jetzt noch zu einer weiteren Blutdrucksenkung. Es entsteht das Phänomen der vasomotorischen Umkehr im Sinne Dales. Man mußte also annehmen, daß Ergotoxin auch jene Gifte unwirksam macht, welche normalerweise durch Erregung des Sympathikus zu gesteigerter Wärmebildung führen müßten. Bei dieser Ergotoxinbehandlung der Versuchsigel mußte allerdings berücksichtigt werden, wie lange die lähmende Wirkung auf den Sympathikus bestehen bleibt. Nach Vorversuchen an Meerschweinchen und Kaninchen hatte sich ergeben, daß die lähmende Wirkung nicht von langer Dauer ist. Bei einem Kaninchen von 800 g Gewicht fand ich zunächst, daß die umkehrende Wirkung von 15 mg intravenös injizierten Ergotoxins nach 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunde bereits abgeklungen war, da eine zu dieser Zeit intravenös injizierte Suprareninmenge von 0,05 mg eine beträchtliche Blutdrucksteigerung herbeiführte. Weitere Untersuchungen, die sich genauer mit der Frage befaßten, wie lange eine Ergotoxinwirkung — nachgewiesen am Verhalten des Blutdrucks auf Adrenalininjektion hin — bestehen bleibt, ergaben dann, daß die intravenöse Injektion von 12 mg Ergotoxin phosphoric. bei einem 820 g schweren Kaninchen ziemlich genau etwa 45—50 Minuten bestehen bleibt. Nach 55 Minuten bewirkt die Injektion von 0,05 mg Adrenalin bereits eine deutliche, wenn auch nicht sehr starke Blutdrucksteigerung. Bei Meerschweinchen fand sich ein ganz

1) H. H. Dale, On some physiological actions of ergot. Journal of Physiology 1906, Bd. 34, S. 163.

ähnliches Verhalten. Länger jedoch hielt die Ergotoxinwirkung bei winterschlafenden Igel an. Diese Tiere vertragen nicht nur höhere Ergotoxindosen als nicht winterschlafende Warmblüter, sondern das Gift wird im Organismus der kälteruhenden Igel offenbar auch langsamer zerstört und bleibt wohl aus diesem Grunde länger wirksam. Diesbezügliche Versuche ergaben, daß 12 mg intravenös injizierten Ergotoxins bei einem winterschlafenden Igel von 580 g noch nach 90—95 Minuten eine Adrenalin-Blutdrucksenkung hervorrufen; nach etwa 100 Minuten bleibt Adrenalin wirkungslos, dann aber verschwindet die Wirkung des Ergotoxins schnell, und nach 105 Minuten bewirken 0,05 mg Adrenalin eine deutliche Blutdruckerhöhung. Wenn wir in unseren Versuchen also den Sympathikus durch Ergotoxin unerregbar machen und dabei das Verhalten des Blutdruckes auf Adrenalininjektion hin als Indikator gelten lassen wollten, so durften wir nur mit einer Wirkungsdauer von etwa 1½ Stunden rechnen und mußten deshalb nach Ablauf dieser Zeit durch erneute intravenöse Injektion von Ergotoxin die Erregbarkeit des Sympathikus noch auf weitere Zeit zu hemmen suchen. Ich verfüge über 4 Versuche, in denen ich Schilddrüsenextrakte, Thymusextrakt und die Kombination von Phenyläthylamin und Oxyphenyläthylamin prüfte, die alle ganz dasselbe Resultat hatten und von denen ich einen anführe:

#### Ergotoxinversuch Nr. 2 (9. II. 1920).

Igel von 520 g Gewicht hält bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf. Die Rektaltemperatur des Tieres bewegte sich in den letzten Tagen vor dem Versuch um eine mittlere Höhe von 7°. Am 9. II. 9<sup>h</sup> 30' a. m. bekam der Igel intravenös (Jugularis) 15 mg Ergotoxin phosphor. Die nur zentimetergroße Schnittwunde wird durch eine Knopfnahnt schnell geschlossen. Die Rektaltemperatur beträgt jetzt 7,2°, die Atmungsfrequenz 10 pro Minute. Um 9<sup>h</sup> 40' a. m. subkutane Injektion von 1,0 ccm 100%igen eiweißfreien Schilddrüsenextraktes. Um 10<sup>h</sup> 55' a. m. ist die Temperatur des Igels, der immer nur für einige Minuten aus seiner Kiste herausgenommen wurde, auf 18° gestiegen, die Atmungsfrequenz beträgt 24 pro Minute. Unmittelbar nach der Messung werden dem Igel aufs neue intravenös 15 mg Ergotoxin injiziert und das Tier darauf sofort in seine Kiste zurückgebracht. Um 11<sup>h</sup> 50' a. m. beträgt die Temperatur 25,5°, die Atmung 38 pro Minute. Um 12<sup>h</sup> 5' p. m. ist sie auf 26,5° gestiegen, während die Atmung auf 32 pro Minute gefallen ist. Um 12<sup>h</sup> 20' p. m. ist die Temperatur bereits wieder etwas gesunken; sie beträgt nur noch 24,5°; die Atmung hat sich sehr beruhigt, die Frequenz pro Minute ist nur noch 16. Um nun sicherzustellen, daß der Sympathikus unerregbar, er also nicht Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons sein kann, wurde der Igel schnell enthirnt, künstlich ventiliert und der Blutdruck registriert. Um 12<sup>h</sup> 25' p. m. wurden ihm intravenös

0,05 mg Suprarenin. hydr. injiziert: es ergab sich eine beträchtliche Senkung des Blutdruckes, wodurch bewiesen scheint, daß die Erhöhung der Rektaltemperatur von 7,2 auf 26,5° durch die Injektion des Schilddrüsenextraktes eintrat, obwohl der Sympathikus unerregbar war, das Schilddrüsenhormon auf ihn also nicht wirken konnte. Der Übersichtlichkeit halber seien die Einzelheiten des Versuchs in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengestellt:

Zeit	Rektaltemperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
9 <sup>h</sup> 30' a. m.	7,2	10	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
9 <sup>h</sup> 40' a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
10 <sup>h</sup> 55' a. m.	18,0	24	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
11 <sup>h</sup> 50' a. m.	25,5	38	—
12 <sup>h</sup> 05' p. m.	26,5	32	—
12 <sup>h</sup> 20' p. m.	24,5	16	Enthirnung, künstliche Ventilation, Registrierung des Blutdrucks.
12 <sup>h</sup> 25' p. m.	—	—	Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. intravenös: Blutdrucksenkung.

#### 4. Die Wirkung von Blutdrüsenextrakten auf winterschlafende, ergotoxinbehandelte Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation.

Nachdem es gelungen war, die Wirkung von Blutdrüsenextrakten auf ergotoxinbehandelte Igel und auf solche Tiere zu beobachten, bei denen operativ die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet war, mußte es verlockend sein, beide Eingriffe zu kombinieren und Blutdrüsenextrakte solchen winterschlafenden Igeln zu injizieren, bei denen operativ die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet war und die außerdem noch unter dem Einflusse des sympathikushemmenden Ergotoxins standen. Auf diese Weise schien es noch besser möglich zu sein, den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone zu lokalisieren und noch sicherer einen nervösen Angriffspunkt — sei es einen zentralen oder peripheren — für die Inkrete auszuschließen. Denn nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation war — namentlich im Hinblick auf die erwähnten Versuche Isenschmids — immer noch eine Einwirkung der Inkrete auf den Sympathikus, nach Lähmung dieses durch Ergotoxin war umgekehrt immer noch eine Beeinflussung des Wärmehaushaltes durch zentrale Einwirkung denkbar. Von vornherein war ja die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß zentrale und

periphere Einwirkung bis zu einem gewissen Grade vikariierend für einander eintreten können, und nur durch Ausschaltung beider Faktoren konnte meine Vermutung noch wahrscheinlicher gemacht werden, daß die Blutdrüsenhormone — in gewisser Weise unabhängig von nervöser Wirkung — nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen. Die Versuche, deren ich zwei wohlgelungene verzeichnen kann, wurden in der Weise ausgeführt, daß ich 3—4 Tage vor dem Versuch dem betreffenden winterschlafenden Versuchsigel das Wärmezentrum nach der Methode von Isenschmid und Krehl<sup>1)</sup> zerstörte und das Tier dann am Versuchstage den gleichen Prozeduren unterwarf, wie ich sie soeben (unter 3) ausführlich dargestellt habe. Von den beiden Versuchen sei einer wiedergegeben:

#### Kombinationsversuch von zentraler Wärmeausschaltung und Ergotoxinbehandlung Nr. 2 (12.—17. II. 1920).

Igel von 505 g Gewicht hält bei einer Außentemperatur von etwa 5° seinen Winterschlaf. Die Rektaltemperatur des Tieres schwankte vom 5.—10. II. zwischen 5,5 und 7,5°. Am 10. II. 9<sup>h</sup> 55' a. m. wurde dem Igel das Wärmezentrum nach der Methode von Isenschmid und Krehl<sup>1)</sup> zerstört. Nach der Operation schnelle Erholung. Bis zum 14. II. blieb die Temperatur dauernd niedrig und bewegte sich um eine mittlere Höhe von etwa 6,5°. Am 14. II. 10<sup>h</sup> 00' a. m. wurden dem Igel durch die Jugularis 15 mg Ergotoxin. phosphor. injiziert und wurde die kleine Schnittwunde durch eine Naht schnell geschlossen. Die Rektaltemperatur betrug einige Minuten nach der Injektion 7,0°, die Zahl der Atemzüge 12 in der Minute. Um 10<sup>h</sup> 10' a. m. subkutane Injektion von 1,0 ccm 100%igen eiweißfreien Schilddrüsenextraktes. Der Igel wird unmittelbar nach der Injektion in die Kälte zurückgebracht. Um 11<sup>h</sup> 30' a. m. ist die Rektaltemperatur des Igels auf 16° gestiegen, die Zahl der Atemzüge beträgt 20 pro Minute. Unmittelbar nach der Messung wurden dem Tier aufs neue intravenös 15 mg Ergotoxin. phosphor. injiziert und das Tier sofort wieder in die Kälte zurückgebracht. Um 12<sup>h</sup> 20' p. m. ist die Rektaltemperatur auf 24,5°, die Atemfrequenz auf 30 gestiegen. Um 12<sup>h</sup> 30' p. m. beträgt die Rektaltemperatur 26,0°, die Atemfrequenz 32. Um 12<sup>h</sup> 45' p. m. ist die Temperatur auf 23,5°, die Atemfrequenz auf 30 gesunken. Das Tier hat die unter dem Einfluß der Schilddrüsenwirkung erreichte maximale Temperatur also schon nicht mehr; die Temperatur ist am Sinken, die Atmung wird langsamer; die Schilddrüsenwirkung ist am Abklingen. Deshalb wird der Igel schnell enthirnt und künstlich ventiliert. Sein Blutdruck wurde registriert, und um 12<sup>h</sup> 55' p. m. wurde festgestellt, daß intravenöse Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. eine beträchtliche Blutdrucksenkung hervorruft. Die Einzelheiten des Versuches

1) R. Isenschmid und L. Krehl, a. a. O.

seien der Übersichtlichkeit halber in der folgenden Tabelle noch einmal zusammengestellt:

Zeit	Rektaltemperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
10. II. 1920 9 <sup>h</sup> 55' a. m.	6,5	8	Ausschaltung der wärmeregulierenden Zentren nach Isenschmid und Krehl.
11.–13. II. 1920	etwa 6,5	8–10	Keine Besonderheiten.
14. II. 1920 10 <sup>h</sup> 00' a. m.	7,0	12	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
10 <sup>h</sup> 10' a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
11 <sup>h</sup> 30' a. m.	16,0	20	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
12 <sup>h</sup> 20' p. m.	24,5	30	—
12 <sup>h</sup> 30' p. m.	26,0	32	—
12 <sup>h</sup> 45' p. m.	23,5	30	Enthirnung. Künstliche Ventilation. Registrierung des Blutdrucks.
12 <sup>h</sup> 55' p. m.	—	—	Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydr. intravenös: Blutdrucksenkung.

### 5. Analyse der Resultate.

Wenn wir die Ergebnisse der verschiedenartigen Versuchsreihen zusammenfassend überblicken, so tritt sowohl in den Versuchen, wo gewisse Blutdrüsenextrakte und proteinogene Amine auf winterschlafende Igel mit ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation oder ergotoxingehemmter Sympathikuserregbarkeit oder auf solche kälteruhende Igel einwirkten, die neben operativ zerstörtem Wärmezentrum einen ergotoxingelähmten Sympathikus besaßen, einheitlich die Tatsache hervor, daß alle diese Tiere auf Injektion von Schilddrüsenextrakt hin unter lebhafter Beschleunigung der Atmung mit einem starken Ansteigen der Körpertemperatur reagieren. Die erreichten Temperaturen schwanken zwischen 26,0 und 31,5° und bewegen sich im Durchschnitt um eine Mittelhöhe von 26,5–28,5°. In einer früheren Arbeit hatte ich gefunden, daß die normale Temperatur des Igels im Sommer zwischen 32,5 und 35,5° schwankte. Mangili<sup>1)</sup>, Jenner<sup>2)</sup> und Barkow<sup>3)</sup> aber beobachteten bei Igeln Sommertem-

1) Mangili, Fünf Mitteilungen über den Winterschlaf. Pavia 1818.

2) Jenner, zitiert nach L. Merzbacher, Allgem. Physiol. d. Winterschlafs. Ergebn. d. Physiol. 1904, III. Jahrg., II. Abt.

3) H. C. L. Barkow, Der Winterschlaf nach seinen Erscheinungen im Tierreich 1846.

peraturen, die sich zwischen 25 und 35° C hielten. Aber wie dem auch sei — die Ergebnisse aller soeben erwähnten Versuchsreihen heben sich deutlich von Versuchen ab, die ich früher und auch im letzten Winter wieder anstellte und in denen ich die verschiedensten Blutdrüsenextrakte und proteinogenen Amine auf normale kälteruhende Igel einwirken ließ. Bei diesen stieg die Temperatur mit großer Regelmäßigkeit bis auf 34 und 35,5°, während bei den kälteruhenden Igel, denen das Wärmezentrum zerstört oder der Sympathikus ergotoxingelähmt war oder bei denen endlich sowohl zentrale Wärmeregulation operativ und gleichzeitig auch der Sympathikus durch Ergotoxin ausgeschaltet war, immer nur eine gewisse Unvollkommenheit der normalen Erwärmung beobachtet werden konnte, indem hier die Temperatur im Mittel nur bis auf etwa 26,5—28,5° sich erhöhte, wenn man auf die Tiere Schilddrüsen- und Thymusextrakt oder Suprarenin, hydrochlor., Phenyläthylamin oder Oxyphenyläthylamin wirken ließ. Daß Pankreas-, Epiphysen- und Mammaextrakte in den diesjährigen Versuchen ebenso unwirksam waren, wie wir es bei normalen winterschlafenden Igel fanden, war bei der Wiedergabe der einzelnen Versuche schon erwähnt, sei aber an dieser Stelle noch einmal betont.

Was bedeutet nun die unvollkommene Erwärmung der in ihrer Wärmeregulation operativ- oder ergotoxingelähmten kälteruhenden Igel unter dem Einfluß von gewissen Blutdrüsenextrakten und proteinogenen Aminen? Zeigt sie, daß deren Angriffspunkt das Wärmezentrum oder der periphere Sympathikus ist? Ich glaube, daß das Gegenteil der Fall ist. Würde es sich um eine Beeinflussung des Wärmezentrums oder um eine solche des peripheren Sympathikus handeln, so hätte naturgemäß keinerlei Temperatursteigerung auftreten dürfen, denn ein Temperaturanstieg von etwa 7° bis zu etwa 30° ist doch ganz beträchtlich. Blutdrüsenhormone und proteinogene Amine wirken also trotz Ausschaltung des Wärmezentrums und trotz Lähmung des Sympathikus. Die Tatsache, daß die Erwärmung in gewisser Beziehung eingeschränkt ist, ist sehr leicht einer Erklärung zugänglich. Es erscheint wahrscheinlich, daß, wie ich schon früher vermutete, die Inkrete und proteinogenen Amine nicht etwa die Erregung oder Erregbarkeit des Wärmezentrums, (»seinen Tonus«) und auch nicht die Funktion des peripheren sympathischen Nervensystems regulieren, sondern daß die Hormone nur an den peripheren Stätten des Verbrauchs die Oxydationsprozesse anregen oder vielleicht überhaupt erst möglich machen. Zum normalen Ablauf dieser peripheren Oxydationsprozesse ist, wie wir namentlich aus den Untersuchungen von

Isenschmid<sup>1)</sup> und Rießer<sup>2)</sup> wissen (beide geben in ihren Arbeiten ein genaues Verzeichnis der einschlägigen Literatur), ein gewisser zentraler Tonus nötig. Fehlt dieser, so verlaufen die peripheren Verbrennungsprozesse atypisch, obgleich die adäquaten Sekrete in genügender Menge vorhanden sind. Deshalb ist die Erwärmung nur eine unvollkommene. Daß die — allerdings nur bei den gehirnoperierten Tieren bestehende — herabgesetzte Motilität zu der Einschränkung der Temperatursteigerung mit beiträgt, ist möglich. Im wesentlichen ist es aber sicherlich die Ausschaltung des zentralen Tonus, welche die Temperatursteigerung winterschlafender, mit Schilddrüsenextrakt behandelter Igel nur zu einer verhältnismäßig unvollkommenen werden läßt. Das erhellt aus einem Ergotoxinversuch, in dem die Reinjektion des Giftes unterblieb und wo nach Abklingen der Ergotoxinwirkung die noch vorhandenen Schilddrüsenhormone die Rektaltemperatur des Tieres noch nachträglich und verhältnismäßig spät auf die so oft bei normalen Tieren beobachtete Höhe von 35° brachten. Ich lasse einen Überblick über diesen Versuch kurz folgen:

Ergotoxinversuch vom 18. II. 1920.  
(Igel von 510 g Gewicht.)

Zeit	Rektaltemperatur in °	Atemzüge pro Minute	Bemerkungen
9 <sup>h</sup> 40' a. m.	7,0	9	Intravenöse Injektion von 15 mg Ergotoxin. phosphor.
9 <sup>h</sup> 50' a. m.	—	—	Subkutane Injektion von 1,0 ccm Schilddrüsenextrakt.
10 <sup>h</sup> 35' a. m.	15,0	16	—
11 <sup>h</sup> 50' a. m.	22,0	32	—
12 <sup>h</sup> 20' p. m.	26,0	38	—
12 <sup>h</sup> 55' p. m.	35,0	42	—
1 <sup>h</sup> 25' p. m.	34,5	32	—
1 <sup>h</sup> 30' p. m.	—	—	Enthirnung, künstliche Ventilation, Registrierung des Blutdrucks. Injektion von 0,05 mg Suprarenin. hydrochl.: Blutdrucksteigerung.

1) R. Isenschmid, Über den Einfluß des Nervensystems auf die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Med. Klinik 1914, Nr. 7.

2) O. Rießer, Über Tonus und Kreatingehalt der Muskeln in ihren Beziehungen zu Wärmeregulation und zentral-sympathischer Erregung. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1916, Bd. 80.



So scheint aus den dargestellten Versuchen hervorzugehen, daß der Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone und proteinogenen Amine ein peripherer ist. Die Rolle, welche die Inkrete bei der Wärmeregulation spielen, können wir uns also nicht mehr so vorstellen, daß sie eine Erregung oder Erregbarkeitssteigerung im Gebiete des sympathischen Nervensystems, dem nach H. H. Meyer<sup>1)</sup> auch die thermogenetischen Zentren angehören dürften, hervorrufen. Sie wirken rein fermentativ in den wärmebildenden Zellen. Hiermit soll nicht gesagt sein, daß nicht außerdem noch eine gewisse Wirkung der Blutdrüsenhormone auf nervöse Zentren möglich ist in dem Sinne, daß diese durch bestimmte Tonusänderungen der Muskulatur die Verbrennungsprozesse der Peripherie hemmen oder steigern können.

### 6. Zusammenfassung.

In einer vorhergehenden Arbeit war gezeigt worden, daß bei winterschlafenden Igel, denen man Schilddrüsenextrakte und bestimmte andere Inkrete sowie gewisse proteinogene Amine injizierte, etwa 1—1½ Stunden nach der Injektion die Atemfrequenz stark zunahm und daß nach einiger Zeit (etwa nach 2½—3 Stunden) unter schnellem Ansteigen der Rektaltemperatur zur sommerlichen Höhe die Tiere erwachten und munter umherliefen. Die Extrakte und Amine waren auch wirksam, wenn man sie kälteruhenden Igel injizierte, deren Wärmезentrum durch Antipyrin in seiner Erregbarkeit herabgesetzt war. Schilddrüsenextrakt war aber nur ganz unvollkommen wirksam, wenn man es einem mit Chinin hydr. vorbehandelten winterschlafenden Igel injizierte. Hieraus zog ich damals den Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die Inkrete der einzelnen Organe einen peripheren zellulären Angriffspunkt haben. Der Beweis, daß dem wirklich so sei, schien aber noch nicht genügend gesichert, und deshalb wurde versucht, Inkrete und Amine auf solche kälteruhenden Igel wirken zu lassen, denen entweder operativ die zentralen wärmeregulierenden Zentren zerstört waren oder denen der Sympathikus durch Ergotoxin für Erregungen unzugänglich gemacht oder an denen endlich sowohl das Wärmезentrum ausgeschaltet und zugleich der Sympathikus ergotoxingelähmt war. Diese Untersuchungen ergaben:

1. Auch winterschlafende Igel mit operativ ausgeschalteter zentraler Wärmeregulation reagieren auf die Injektionen von gewissen Blutdrüsenextrakten, Suprarenin und bestimmten proteinogenen Aminen mit einer beträchtlichen Steigerung der Körpertemperatur.

1) H. H. Meyer, Theorie des Fiebers und seiner Behandlung. Verhdlg. d. deutsch. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden 1913.

2. Diese Steigerung der Körpertemperatur tritt auch bei kälteruhenden Igel<sup>n</sup> auf, denen durch Ergotoxin der Sympathikus gelähmt ist.

3. Diese Erhöhung der Rektaltemperatur ist in bedeutendem Maße endlich auch bei solchen winterschlafenden Igel<sup>n</sup> zu beobachten, denen sowohl operativ das Wärmезentrum zerstört und zugleich der Sympathikus ergotoxingelähmt ist.

4. Die Steigerung der Temperatur ist aber unter allen diesen Bedingungen nicht so groß wie bei Tieren mit erhaltener zentraler Wärmeregulation und wohlfunktionierendem Sympathikus. Eine Erklärung dieser Erscheinung haben wir bei der Analyse der Resultate zu geben versucht.

