

# Analysis der Basalstoffwechselregelung in Abhängigkeit von Umweltfaktoren und Körpergewicht

JOACHIM-HERMANN SCHARF

*Anatomisches Institut der Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)*

**ABSTRACT: Analysis of the regulation of basal metabolism in dependence on environmental factors and body weight.** In large-scale experiments carried out over a period of about 15 years, white rats were subjected to chronic treatment with antithyroid drugs, substances counteracting LANGERHANS' islets (mostly alloxan), hormone fragments, and native hormones respectively. The  $O_2$ -consumption (mostly in an artificial microclimate) was measured in each test. The test batches were either gradually diminished by killing the animals one after another, to yield histological series in chronological order, or a whole batch was pooled together at the end of a test. In all experiments a relationship could be established between  $O_2$ -consumption and the histology (histochemical tests included) of liver and endocrine glands. In a recent experiment, moreover, serum enzymes and the level of blood sugar were determined; a chromatographic analysis of thyroid hormone fractions and blood cells-counts were made. Combining these methods led to numerous variables suitable for numerical treatment. Besides a treatment of the data by elementary methods (variance analysis, t-test, U-test, linear 2-dimensional regression analysis), multidimensional space models, employing traditional and novel calculi were used. The regression equations in 23-dimensional statements were linear, quadratic and cubic. In a concordance analysis 25 variables were carried along. To develop a satisfactory theory, the coefficients of the differential equations underlying the material were determined by means of an approximation method suited for random samples subject to variance. For solution, integrals, polynomials of e-functions, using mostly the regression calculus in two steps were sought. The oscillations caused by environmental factors were extracted as the differences between the function values of the optimal particular and real integral and the empirical ordinates. This isolated swinging remainder was analysed following FOURIER. The spectra or the oscillation portions themselves were brought into functional relation with one another by means of functional operators always controlled by hetero- and auto-correlation. The model of the control of metabolism by the diencephalic-pituitary-thyroid-system could thus be reduced to an n-dimensional linear space model, which, however, is not quite satisfactory.

## HISTOLOGISCHE BEFUNDE

### ALS BELEGE DER THYREOHYPOPHYSAREN STOFFWECHSELREGELUNG

Etwa bis zum Jahre 1950 war den Histologen durch die grundlegenden Untersuchungen WATZKAS (1934, 1936, 1938, 1941a, b, c, 1942, 1943, 1950) bekannt geworden, daß die Umwelttemperatur die Struktur der Schilddrüse beeinflussen kann. Untersucht man die Glandula thyroidea bei totgeborenen, reifen Kindern, dann zeigt

sie das Bild der „Ruheschilddrüse“; im Gegensatz dazu ist das Organ bei Lebendgeborenen, die etwa 24 Stunden post partum verstarben, hoch aktiv. Wildlebende Säuger der gemäßigten Zonen weisen im Sommer „Ruheschilddrüsen“ auf, im Winter dagegen aktivierte. Handelt es sich um Winterschläfer, dann erscheint die Sommerschilddrüse aktiviert, während im Winterschlaf die Ruheform obligat ist. Hindert man ein Tier am Winterschlaf, so verhält es sich wie ein Vertreter einer winterwachen Art: Die Glandula thyreoidea nimmt alle Kennzeichen der Aktivierung an, die

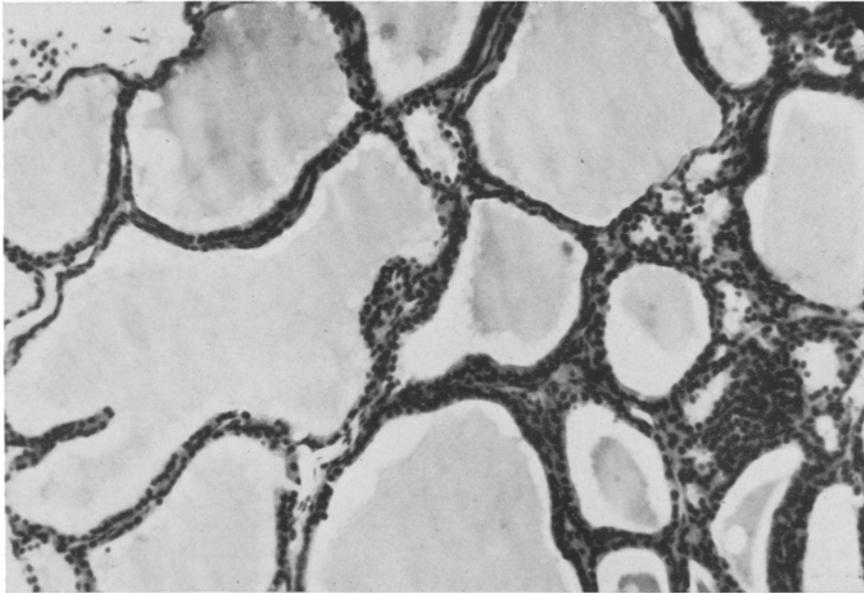


Abb. 1: Menschliche Stapselchilddrüse (Ruheschilddrüse), 30jähriger Mann. Der Patient litt an einer Thyreotoxikose und war bereits zweimal operiert worden. Vor der 3. Operation wurde mit Methylthiouracil + p-Hydroxypropioiphenon 4 Wochen lang vorbehandelt. Das Operationsmaterial zeigt das Bild der fast völlig normalen Ruheschilddrüse, der Grundumsatz von anfänglich + 25 % nach KROGH war normalisiert. Die Operation hätte nach heutigen Erfahrungen unterbleiben können. (Susa, Haematoxylin-Eosin) 185:1. (Aus HAUMANN et al. 1959)

wesentlich über den Sommerzustand hinausgehen. Der schlupffreie Vogel im Ei verhält sich wie ein menschlicher Fetus in utero: Die Drüse ist ruhig gestellt. Der geschlüpfte Nestflüchter – etwa ein Hühnchen – läßt sich direkt mit dem Säuglingen nach der Geburt vergleichen: Die Schilddrüse ist hochaktiv. Im Gegensatz dazu ist die Glandula thyreoidea des frisch geschlüpfen Nesthockers, den noch für einige Zeit die Nestwärme umgibt, vorerst ein „Ruheorgan“.

Aus diesen Befunden läßt sich ableiten: Die Glandula thyreoidea ist in die Regelung der Körpertemperatur eingeschaltet. In warmer Umgebung (bei geringem Wärmebedarf des Organismus) liefert das Organ wenig stoffwechselaktivierende Hormone, während in kalter Umgebung (bei erhöhtem Wärmebedarf) die Hormonproduktion gesteigert wird. Da einigermaßen sicher bekannt ist, daß der Basalstoffwechsel linear

vom Titer der stoffwechselaktivierenden Schilddrüsenhormone abhängt, heißt dies: In kalter Umgebung steigert die Schilddrüse die Abgabe von Thyroxin (und wenn nötig von Trijodthyronin), was eine Steigerung der Verbrennungsprozesse zur Folge hat. Dies wiederum bedingt eine erhöhte Wärmeproduktion. Damit hat der homoiotherme Organismus eine sichere Regelungsmöglichkeit für die Körpertemperatur zur Verfü-

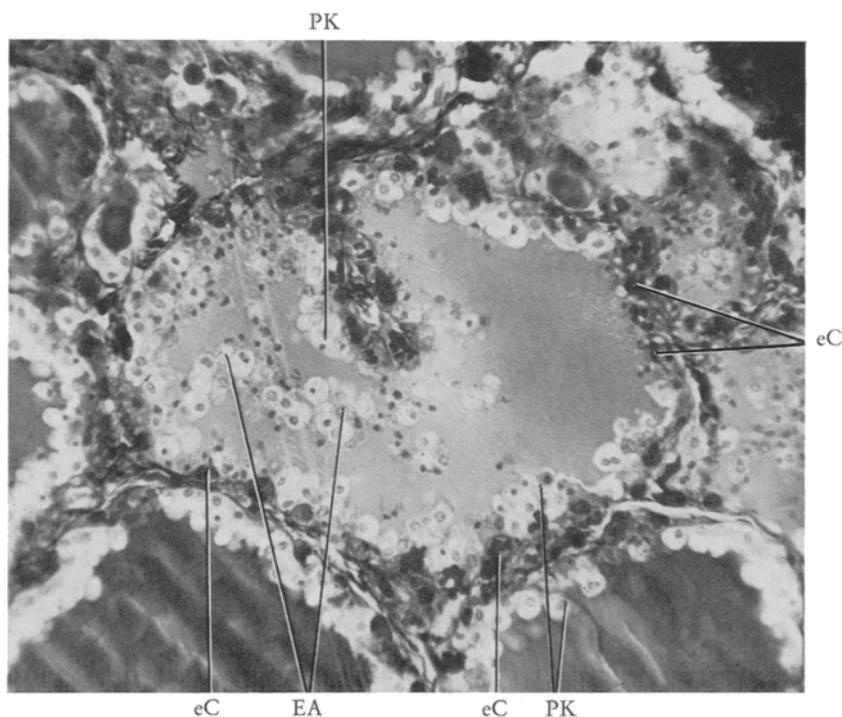


Abb. 2: Schilddrüse eines Erfrorenen. Kolloidverflüssigung, Epithelabschilferung (EA), Proliferationsknospen-Epithelpapillen (PK) und endoepitheliale Capillaren (eC) als Zeichen höchster Aktivierung. (Susa, Azan) 935:1. (Nach WATZKA aus SCHARF 1963)

gung, freilich nicht die einzige. Über Grundsätzliches der Problematik der Stoffwechselregelung berichteten in neuerer Zeit DRISCHEL (1959/60, 1961, 1964) und LOCKER (1964).

Weitere Befunde WATZKAS (1942, 1950) zeigen ganz deutlich die Abhängigkeit des Geschehens von Organen, die der Schilddrüse über- oder beigeordnet sind. Der Erfrorene besitzt eine hochaktive Schilddrüse, wenn auch durch den allzugroßen langdauernden Wärmeverlust der Tod nicht verhindert werden konnte (Abb. 1 und 2). Erfriert aber ein Mensch im Alkoholrausch, dann fehlt die Schilddrüsenaktivierung. Die Narkose des Zwischenhirns verhindert den normalen Ablauf des Regelungsgeschehens. Es ist allgemein bekannt, daß beim menschlichen Weibe zum Ovulationstermin die Basaltemperatur ansteigt. Injiziert man einem Menschen oder einem Versuchstier Thyroxin, dann steigt die Zahl der Reticulocyten im Blut signifikant an. Zum Ovu-

lationstermin ist nun regelmäßig die Reticulocytenzahl synchron mit der Basaltemperatur erhöht, ein Hinweis dafür, daß die Ovulation mit einer temporären Schilddrüsenaktivierung gekoppelt ist.

Bereits ROGOWITSCH (1889) konnte sichern, daß die chirurgische Entfernung der Schilddrüse zu tiefgreifenden Änderungen im zellulären Aufbau des Hypophysen-

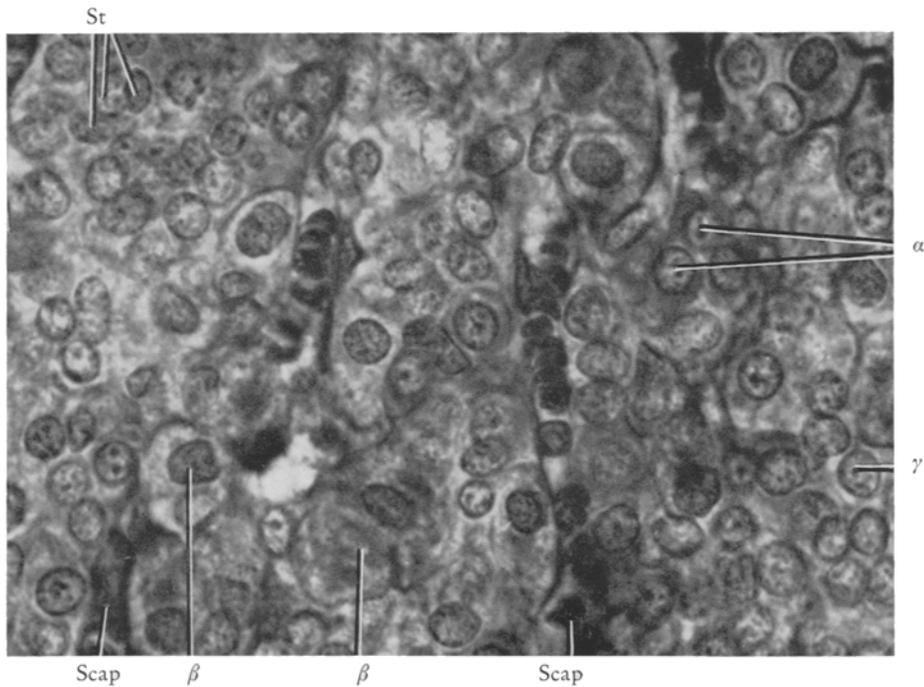


Abb. 3: Normaler Hypophysenvorderlappen einer Ratte. Zellübersichtsbild.  $\alpha$  =  $\alpha$ -Zellen,  $\beta$  =  $\beta$ -Zellen,  $\gamma$  =  $\gamma$ -Zellen, St = undifferenzierte Stammzellen, Scap = Sinuscapillaren. (Susa, Azan) 935:1. (Aus SCHARF 1963)

vorderlappens führt. Anstelle der sonst so „bunten“ Bilder (Abb. 3) kommt es zu einer deutlichen Typenverarmung, weil große Zellen auftreten, die schnell zerfallen, aber stets wieder nachgebildet werden: die Thyreoidektomiezellen oder T-Zellen (Abb. 4). Dieser Effekt wird aber genauso durch Radiothyreoidektomie mittels  $^{131}\text{J}$  oder chemische Schilddrüsenblockade mit Thiouracilen erreicht. Durch Untersuchungen von GREER et al. (1948–1962) wie auch SCHARF, EHRENBRAND & FÖRSTER (1954), FÖRSTER et al. (1955), SCHARF (1955, 1961, 1963) ist heute sicher, daß die T-Zellen – die größtenteils aus  $\gamma$ -Zellen, zum Teil aber auch aus  $\beta$ -Zellen entstehen – ein Hormon produzieren, das die Proliferation der Glandula thyroidea anregt, das Thyreoproliferin. Bei fehlender Schilddrüse ist natürlich die T-Zellentstehung bedeutungslos, wird aber regelmäßig beobachtet.

Sinkt der Basalstoffwechsel bei intakter oder zumindest teilweise funktionsfähiger Schilddrüse kritisch ab, dann werden in der Adenohypophyse die  $\beta$ -Zellen adenom-

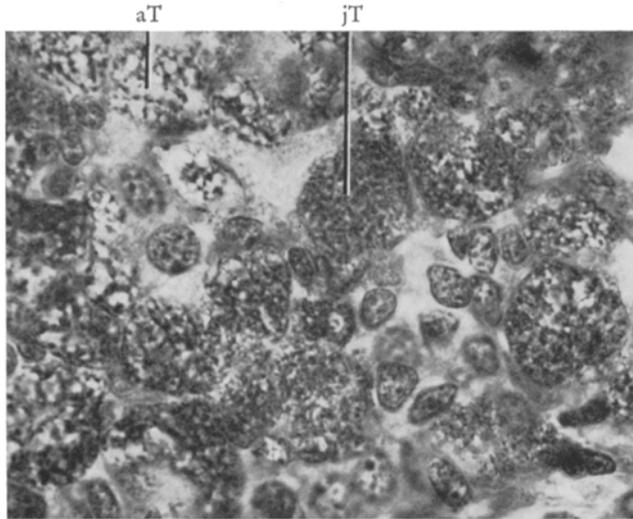


Abb. 4: T-Zelladenom im Hypophysenvorderlappen einer Ratte nach chronischer Behandlung mit Methylthiouracil bis zur Kropfbildung („chemische Thyreoidektomie“). jT = jugendliche, wohlgranulierte T-Zelle, aT = alte, zerfallene T-Zelle. Gleiche Zustandsbilder findet man nach chirurgischer Schilddrüsenexstirpation, daher die Bezeichnung „Thyreoidektomie-Zellen“ (T-Zellen), aber auch nach  $^{131}\text{J}$ -Behandlung. Stoffwechsel chronisch deprimiert. (Susa, Azan) 935:1

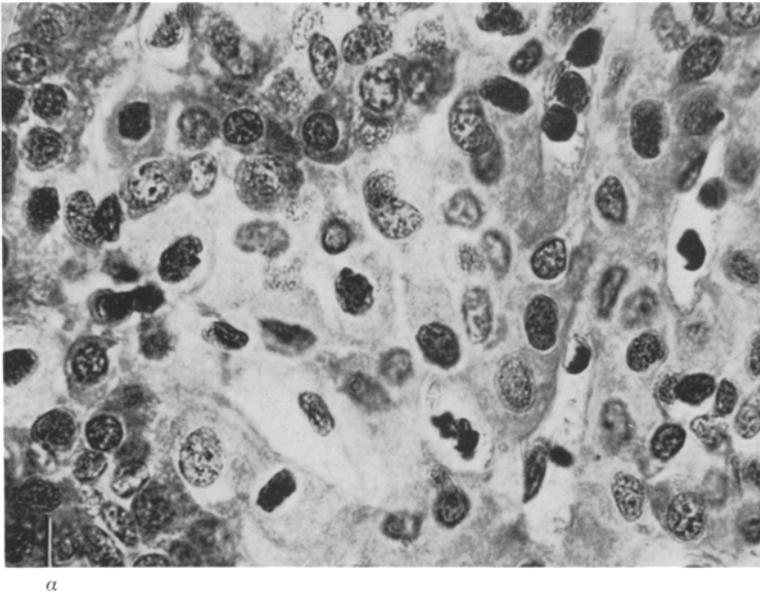


Abb. 5: Sogenanntes transitorisches  $\beta$ -Zelladenom als Zeichen einer suffizienten Gegenregelung gegen den Stoffwechselabfall bei chronischer Jodgabe (250 mg NaJ/kg, 47 Tage). Der  $\text{O}_2$ -Verbrauch stieg nach initialem, kritischem Abfall bis zur Tötung kontinuierlich wieder an.  $\alpha$  =  $\alpha$ -Zelle. (Susa, Azan) 935:1. (Aus SCHARF 1963)

artig vermehrt (Abb. 5). Diese Zellen produzieren nämlich das Thyreosekretin, die wesentlich länger und besser bekannte Fraktion des TSH-Gemisches (das nach heutiger Kenntnis mindestens noch eine dritte Fraktion enthält, den Exophthalmus-Faktor).

### MODELLVORSTELLUNGEN ZUR KYBERNETIK DES BASALSTOFFWECHSELS

Hier kann nicht ausführlich auf den ganzen Befundkomplex eingegangen werden, über den einschlägige Übersichten (SCHARF 1955, 1961, 1963) existieren. Die heute bekannten Haupttatsachen erlauben folgende Modellvorstellung: Das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-System besteht im wesentlichen aus zwei parallel geschalteten Hauptregelkreisen. Deren Darstellung als offene Kausalkette reicht zur Erklärung nicht aus, weshalb das Modell der zyklischen Kausalität eingeführt werden muß (SCHARF 1963). Über dieses Modell kommt man zum Blockschalbild der Abbildung 6, das mit dem bisher Bekannten übereinstimmt, was aber nicht heißen muß, daß es nicht eines Tages revisionsbedürftig werden könnte. Ältere Modelle sind bei SCHARF (1963) aufgeführt.

Benützt man nun das Blockschalbild als Basis, dann ergibt sich eine Fülle neuer Fragen. Die Hauptfrage scheint zu sein: wie „macht es“ der Organismus, um mit den Schwankungen der Umwelttemperatur fertig zu werden? Es steht also wieder das „black-box-problem“ an, allerdings in einer bereits zugespitzten Fassung. Wir wissen immerhin, daß eine Schilddrüse, ein Hypophysenvorderlappen, ein Zwischenhirn und eine ganze Reihe von Hormonen beteiligt sind.

### BIOMETRISCHE UND MATHEMATISCH-STATISTISCHE ANALYSIS DER BIOKYBERNETIK DES GASSTOFFWECHSELS

#### Erfassung von Klimafaktoren als Störgrößen des Basalstoff- wechsel-steady-state durch mehrdimensionale Regressionsansätze

Nachdem sich unser Team allmählich vorgetastet hatte, entschlossen wir uns im Sommer 1961, ein groß angelegtes Tierexperiment mit 96 männlichen (erwachsenen) Ratten anzusetzen. Da die Befunde bereits größtenteils publiziert sind (die histologische Auswertung ist noch nicht abgeschlossen), soll hier nur ganz kurz auf die Ergebnisse hingewiesen werden. Wie Abbildung 7 zeigt, verhielten sich die mittleren Maxima bzw. Minima von  $T = f(t)$  und  $V_{O_2} = F(t)$  gegensinnig zueinander, die Regressionsgeraden liefen über das Gesamtintervall  $t = 0, 1, 2, \dots, 45$  Tage entgegengesetzt zueinander. Die Temperaturwerte sind Registrierstreifen des Amtes für Meteorologie und Hydrologie Halle (Saale) entnommen. Der Tierstall wurde ständig von Außenluft durchströmt, weshalb die Außentemperatur zugrunde gelegt wurde. Im Verlaufe der weiteren Auswertung zeigte sich, daß diese Versuchsanordnung viel zu grob ist.



nichtsignifikanten Glieder ausweisen, ist trotz des erheblichen Rechenaufwandes nur ein relativ geringer Prozentanteil der Variabilität des O<sub>2</sub>-Verbrauches durch die signifikanten Variablen erklärt. Einzelheiten können den Veröffentlichungen von SCHARF et al. (1964) sowie SCHARF, SCHMIDT & MARZOTKO (1964) entnommen werden. Als Zusammenfassung sind die Daten in Tabelle 1 und 2 angegeben.

### Analyse verbesserter Meßreihen durch zweidimensionale Regressionsrechnung

Die Schlußanalyse machte deutlich, daß wesentlich neue Erkenntnisse nur durch Verfeinerung der Meßtechnik zu erreichen sind. Es wurde daher im Sommer 1963 ein neuer Großversuch mit 168 erwachsenen männlichen Ratten angesetzt. Sie wurden in 8 Gruppen unterteilt, die wie folgt behandelt wurden: NaCl (Kontrolle), Methyl-

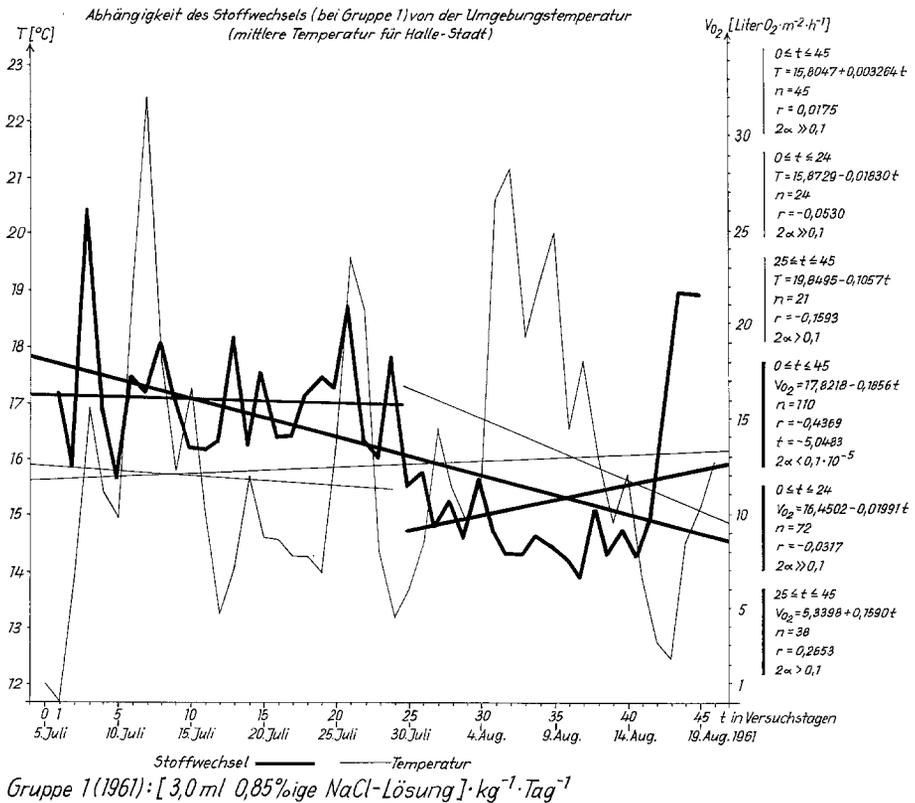


Abb. 7: Auswertung eines Stoffwechselversuches (Kontrollgruppe 1961). Während die Umwelttemperaturkurve über das ganze Intervall linear leicht ansteigt, fällt die Kurve des O<sub>2</sub>-Verbrauches. Dem mittleren Temperaturminimum entspricht ein mittleres Stoffwechselmaximum (0. bis 24. Tag), dem Temperaturmaximum (2. Versuchshälfte) ein Gasstoffwechselminimum. (Nach SCHARF, SCHMIDT, KAMINSKI & MARZOTKO 1964)

thiouracil (MTU), p-Hydroxypropriophenon (POP), Dijodtyrosin, POP + MTU, Dijodtyrosin + MTU, Alloxan und Alloxan + MTU. Geprüft wurden die Funktion des  $O_2$ -Verbrauchs (unter Behandlung) als Funktion von Zeit ( $\times$  Dosis), Körpergewicht, Umgebungstemperatur, Luftfeuchte, Luftdruck und Futterverbrauch. Neben dem  $O_2$ -Verbrauch wurden auch physiologische und biochemische Variablen untersucht. Der  $O_2$ -Verbrauch wurde nach einem an McLAGAN & SHEAHAN (1950) anknüpfenden verbesserten Verfahren gemessen. Im Tierstall wurden laufend und vollautomatisch Temperatur (Abb. 8), Luftdruck und Luftfeuchte registriert, in den Stoffwechselmeßgefäßen Temperatur und Druck mehrfach visuell abgelesen (vgl. SCHARF et al. 1965).

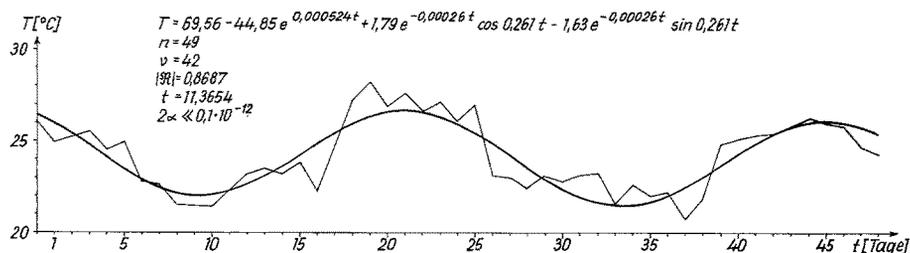


Abb. 8: Temperatur in Stall und Laboratorium während des Versuchszeitraumes. Aus den Registrierstreifen zusammengestellte Mittelwertkurve der künstlich variierten Lufttemperatur aus dem Versuch von 1963

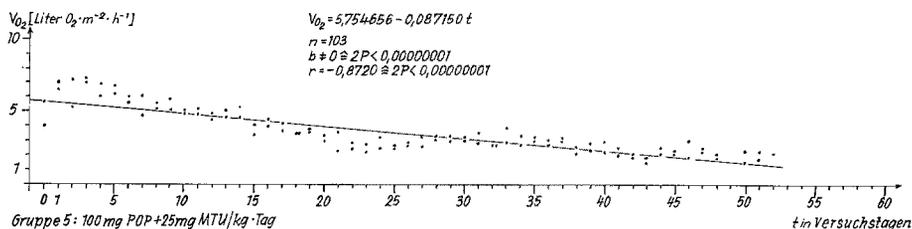


Abb. 9: Lineare Approximation des Stoffwechseldekrementes bei durch Methylthiouracil + POP-schilddrüsen- beziehungsweise hypophysen-blockierten Ratten. Ordinate = relativer Gasumsatz. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, BRÜCKMANN & MAISZER 1965)

Als repräsentative Beispiele für ein analytisches Vorgehen seien aus jedem Ansatz Gruppenbearbeitungen herausgegriffen. Die lineare Einfachregression des relativen  $O_2$ -Verbrauchs der Ratten (unter MTU + POP) nach der Zeit findet sich in Abbildung 9 (auf die eigentliche Nicht-Linearität der Beziehung wird noch eingegangen). Tabelle 3 faßt die Befunde (Regression:  $O_2$ -Verbrauch gegen Zeit  $\times$  Dosis) zusammen. (Die Tabelle 3 dient zugleich als Beispiel für den Vergleich der linearen Regressionen  $O_2$ -Verbrauch : gegen Umgebungstemperatur, gegen Luftfeuchte, gegen Luftdruck sowie Körpergewicht gegen Zeit  $\times$  Dosis.) An den Paarungen: Kontrolltiere  $\equiv$  POP-behandelte Tiere; POP + MTU-Tiere  $\equiv$  Alloxan + MTU-Tiere ergeben sich identische Funktionen. (In den übrigen Paarungen bestehen zumindest Unterschiede zwischen den absoluten Gliedern der Funktionen; SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, BRÜCKMANN & MAISZER 1965.)



Tabelle 3

O<sub>2</sub>-Verbrauch gegen Zeit × Dosis. Vergleich der linearen Regressionen aus allen Versuchsgruppen: Varianzvergleich (F-Test) sowie t-Test für lineare Koeffizienten  $b_i$  und absolute Glieder  $a_i$ . Identische Funktionen ergeben sich in den Paarungen: Kontrolltiere POP-behandelte Tiere; POP+MTU-Tiere Alloxan+MTU-Tiere. In den übrigen Paarungen bestehen zumindest Unterschiede zwischen den absoluten Gliedern der Funktionen. Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, BRÜCKMANN & MAISZER 1965)

	NaCl n=102	MTU n=102	POP n=101	Dijodtyrosin n=102	POP+MTU n=103	Dijodtyrosin+MTU n=104	Alloxan n=100	Alloxan+MTU n=100
NaCl n=102	=    ≡	= #2P<0,005	=    ≡	=    ≡ #2P<0,05	= #2P<0,1·10 <sup>-8</sup>	#P<0,01 #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	#P<0,05 #2P<0,0001	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>
MTU n=102	= #2P<0,005	=    #2P<0,05	= #2P<0,01	= #2P<0,005	= #2P<0,005	#P<0,01    #2P<0,00001	=    #2P<0,1·10 <sup>-10</sup>	= #2P<0,02
POP n=101	=    ≡	= #2P<0,01	=    ≡ #2P<0,005	=    ≡ #2P<0,005	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	#P<0,01 #2P<0,005	#P<0,05 #2P<0,005	= #2P<0,0001
Dijodtyrosin n=102	=    ≡ #2P<0,05	= #2P<0,005	=    ≡ #2P<0,005	=    ≡	= #2P<0,1·10 <sup>-7</sup>	#P<0,01 #2P<0,0001	= #2P<0,005	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>
POP+MTU n=103	= #2P<0,1·10 <sup>-8</sup>	= #2P<0,005	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	= #2P<0,1·10 <sup>-7</sup>	=    ≡	#P<0,01 #2P<0,005	= #2P<0,005	=    ≡
Dijodtyrosin+MTU n=104	#P<0,01 #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	#P<0,01    #2P<0,00001	#P<0,01 #2P<0,005	#P<0,01 #2P<0,0001	#P<0,01 #2P<0,005	= #2P<0,05 ≡	#P<0,01    #2P<0,001	#P<0,01 #2P<0,02
Alloxan n=100	#P<0,05 #2P<0,0001	=    #2P<0,1·10 <sup>-10</sup>	#P<0,05 #2P<0,005	= #2P<0,005	= #2P<0,005	#P<0,01    #2P<0,001	= #2P<0,001	= #2P<0,05
Alloxan+MTU n=100	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	= #2P<0,02	= #2P<0,0001	= #2P<0,1·10 <sup>-5</sup>	=    ≡	#P<0,01 #2P<0,02	= #2P<0,05	#P<0,01    ≡

*Zeichenerklärung: oben: = gleiche Varianz ( $s_i^2 = s_j^2$ ); # ungleiche Varianz ( $s_i^2 \neq s_j^2$ )*

*Mitte: || parallel ( $b_i = b_j$ ); # nicht parallel ( $b_i \neq b_j$ )*

*unten: = identisch ( $b_i = b_j$ ;  $a_i = a_j$ ); # nicht identisch ( $b_i = b_j$ ;  $a_i \neq a_j$ )*

*Dick umrandete Felder (Diagonale): Vergleich zwischen den zu 2 verschiedenen Zeitpunkten getöteten Teilkollektiven einer Stichprobe.*

Setzt man als Argument das Körpergewicht (Abb. 10), dann zeigt sich, daß von 8 Gruppen die Mehrheit, nämlich 5 (NaCl, MTU, POP, POP + MTU und Alloxan + MTU) Funktionen des Typs

$$V_{O_2} = Ae^{\gamma kg} \quad (1)$$

genügen; in 2 Fällen (Dijodtyrosin, Dijodtyrosin + MTU) ergaben sich Hyperbeln vom Typ

$$V_{O_2} = b_0 + b_1 kg^{-1} \quad (2)$$

und nur in einem – nicht signifikanten – Ansatz (Alloxan) war der lineare Funktions-  
typ

$$V_{O_2} = a_0 + a_1 \text{ kg} \quad (3)$$

am besten erfüllt. Hier werden – wie in den weiteren Beispielen – als Ordinaten die  
Werte des absoluten O<sub>2</sub>-Verbrauchs angesetzt. Aus dem (noch unveröffentlichten)  
statistischen Material geht hervor, daß die Abhängigkeit des O<sub>2</sub>-Verbrauchs vom

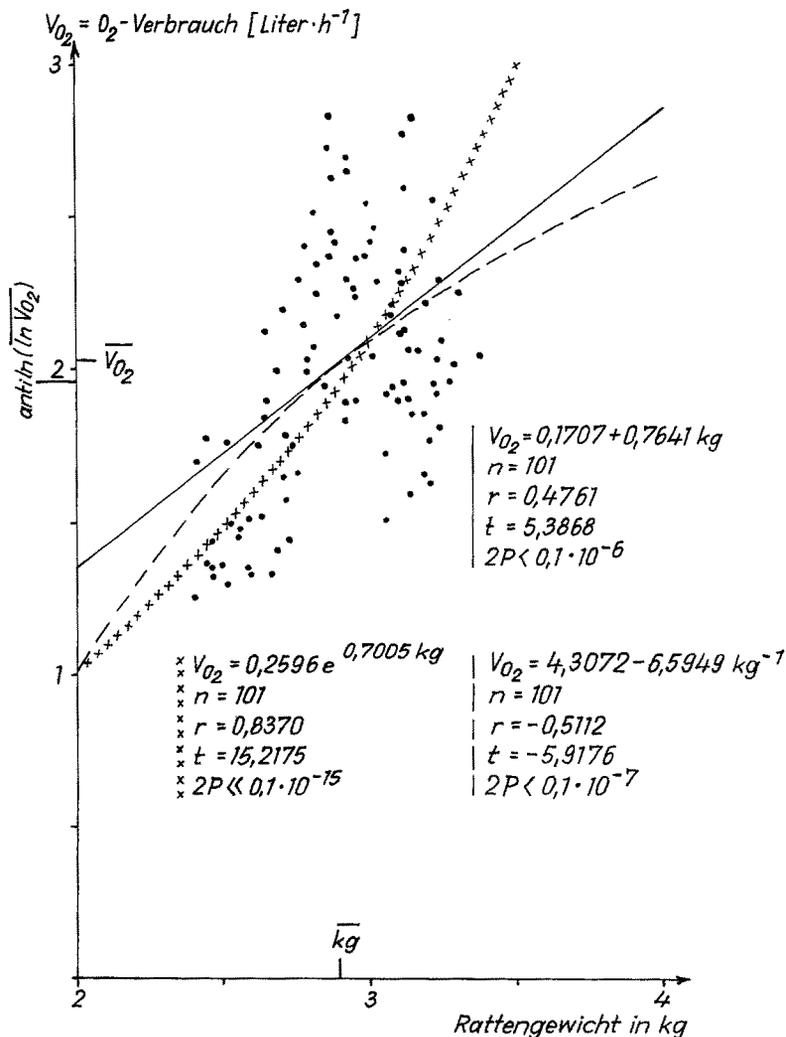


Abb. 10: Anpassung des absoluten O<sub>2</sub>-Verbrauches bei durch 100 mg POP/kg × Tag hypophysenblockierten Ratten in Abhängigkeit vom Körpergewicht durch lineare Funktion, Hyperbel und Exponentialfunktion zur Ermittlung des Anpassungsoptimum. Beziehung am besten durch eine e-Funktion darstellbar. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & THIELE 1966)

Körpergewicht am deutlichsten ist, wenn die Ratten durch POP hypophysengeblockt sind (Abb. 10). POP hat, obwohl es das halbe Molekül des Dihydroxydiaethylstilben ist, selbst keine östrogene Wirkung, sondern blockiert die adrenocorticotrope Funktion

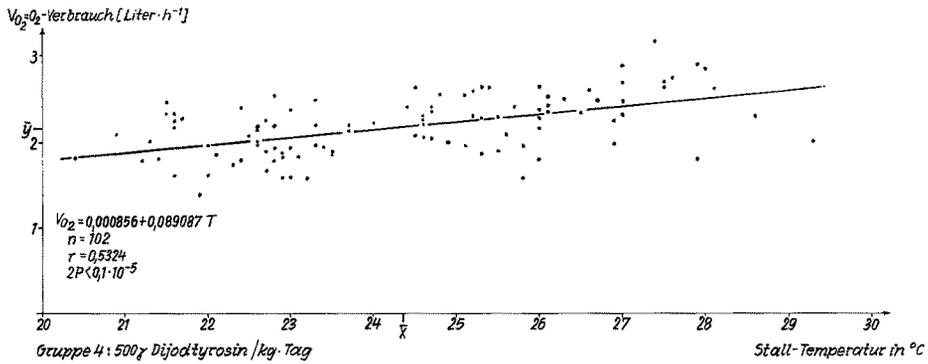


Abb. 11: Lineare (Grob-)Anpassung des absoluten  $O_2$ -Verbrauches als Funktion der Lufttemperatur bei diiodotyrosin-behandelten ( $500 \mu\text{g}/\text{kg} \times \text{Tag}$ ) Ratten. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, GROH & WICHMANN 1965)

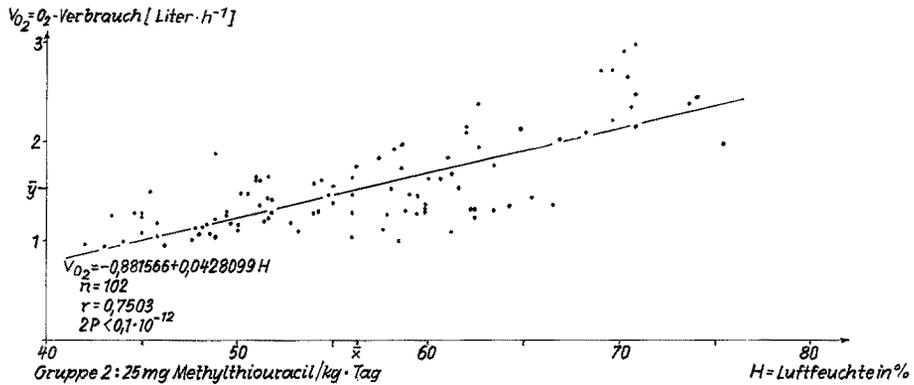


Abb. 12: Unter bewußter Nichtbeachtung der Nichtlinearität durch Regressionsgerade dargestellte Abhängigkeit des  $O_2$ -Verbrauches von der Luftfeuchte bei total schilddrüsenblockierten Ratten. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, GROH & WICHMANN 1965)

( $\alpha$ -Zellen) des HVL und wirkt indirekt auf die Schilddrüse (Literatur bei SCHARF, EHRENBRAND & GOLIAH 1960, EHRENBRAND, SCHARF & OSTER 1960, SCHARF 1963).

In Abbildung 8 war die vorgegebene Temperaturkurve  $T = f(t)$  veranschaulicht worden. Setzt man den  $O_2$ -Verbrauch nach dem Ansatz

$$V_{O_2} = a + bT \quad (4)$$

in Abhängigkeit von der Temperatur, dann läßt sich der mittlere lineare Anstieg des Gesamtumsatzes als Funktion der Temperatur erfassen. Eine solche findet sich (unter allen Einflußnahmen) nur unter Behandlung mit Dijodtyrosin (Abb. 11),

welche ein in Richtung auf Poikilothermie umgestimmtes Stoffwechselverhalten bedingt. Daß die Punkteanordnung eine systematische, nichtlineare Abweichung vom Typ der Geraden erkennen läßt, die am besten durch ein FOURIER-Polynom erfaßt werden

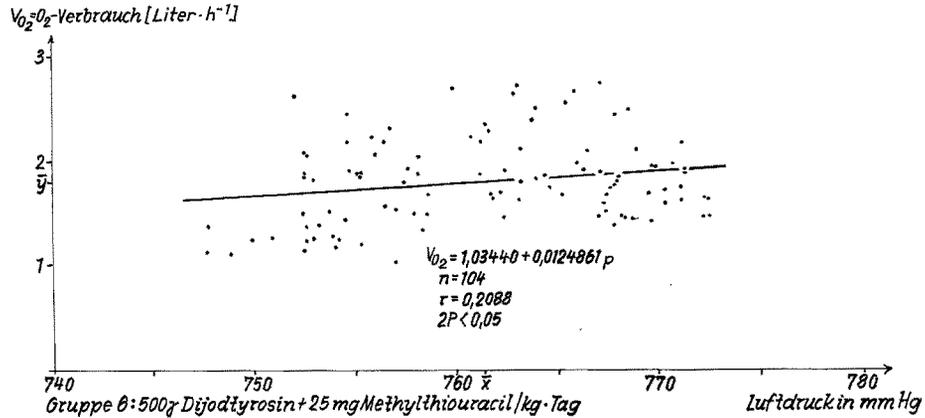


Abb. 13: Schwache lineare Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauches vom Luftdruck bei Ratten unter Medikation mit MTU+Dijodtyrosin. Starke Streuung in Ordinateurichtung. Ein Luftdruck  $p = 700$  mmHg wurde  $p_0 = 0$  gesetzt, für die graphische Darstellung die Abszisse aber in gewohnter Weise beziffert. (Aus SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, GROH & WICHMANN 1965)

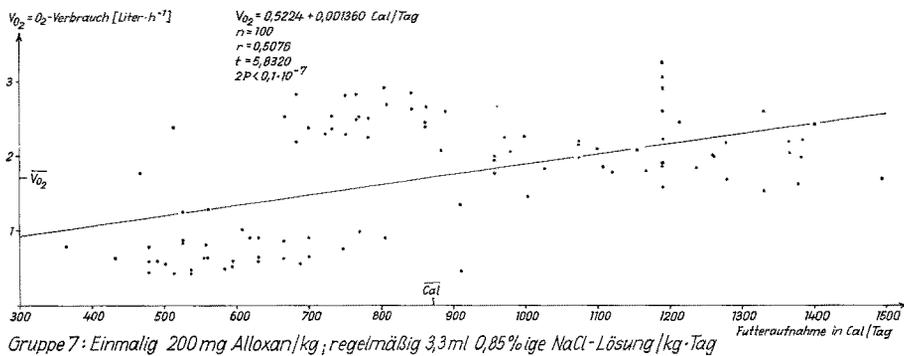


Abb. 14: Lineare Abhängigkeit des  $O_2$ -Umsatzes vom Futterverbrauch bei alloxan-diabetischen Ratten. Durch sofortige Metabolisation der Nahrung wird die Größe des Gasumsatzes der aufgenommenen Calorien-Menge stochastisch proportional. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & THIELE 1966)

kann, soll vorerst außer acht bleiben. Bei SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, GROH & WICHMANN (1965) sind die Befunde über die linearen Regressionen aus allen 8 Versuchsgruppen zusammengefaßt.

Nimmt man statt der Temperatur die relative Luftfeuchte in Stall und Laboratorium als unabhängige Variable, dann läßt sich für durch MTU schilddrüsenblockierte Tiere deutlich eine lineare Abhängigkeit des  $O_2$ -Verbrauchs zeigen (Abb. 12). Auch hier liegt eigentlich eine vorderhand unberücksichtigt bleibende Sägezackenkurve

(FOURIER-Polynom) vor. Erwähnt sei, daß bis zu einer Luftfeuchte von etwa 60%  $H_2O$ -Dampf der systematische nichtlineare Kurvenzug erhalten bleibt, also eine phasenhafte Regelung abläuft. Bei höherer Luftfeuchte wird offenbar das System insuffizient, denn die Streuung ist dann unmotiviert. Für alle 8 Versuchsgruppen sind die Befunde bei SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, GROH & WICHMANN (1965) zusammengefaßt. In Abhängigkeit von der Luftfeuchte ist der Gasstoffwechsel bei 6 Versuchsgruppen (MTU, POP, POP + MTU, Dijodtyrosin + MTU, Alloxan und Alloxan + MTU) von den insgesamt 8 durch signifikante Regressionsgeraden darstellbar.

Wenn der Luftdruck als Argument gesetzt wird, ist eine signifikante Regression nur mehr bei einer einzigen Versuchsgruppe festzustellen, nämlich bei schildrüsen- und hypophysen( $\beta$ -Zellen)-geblockten Tieren (MTU + Dijodtyrosin) (Abb. 13).

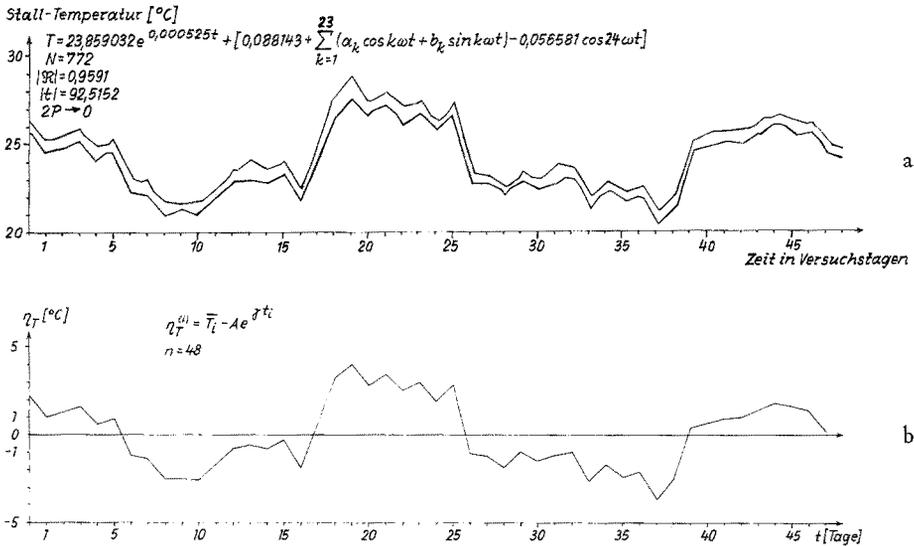
Als weitere Variable wurde der Futterverbrauch (Standard-Diät, gemessen in Cal) zum  $O_2$ -Verbrauch in lineare Beziehung gesetzt. Aus Abbildung 14 (Meßwerte für alloxandiabetische Ratten) ersieht man, daß die aufgenommene Futtermenge weitestgehend sofort verbrannt wird, da durch Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Inselapparates die Kohlenhydratspeicherungsfähigkeit erloschen ist. In der Kontrollgruppe ist dies nicht der Fall. Andere Versuchsgruppen zeigen den Effekt weniger deutlich, da das Inselzellsystem nicht direkt angegriffen wurde. Werden alloxandiabetische Ratten durch MTU-Medikation geschützt, verhalten sie sich in bezug auf  $O_2$ -Verbrauch in Abhängigkeit vom Futter wie Normaltiere. (Ein Vergleich der Regressionsfunktionen für alle 8 Versuchsgruppen findet sich bei SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & THIELE 1966).

Von Interesse ist weiterhin der Verlauf der Körpergewicht-Zeit-Beziehungen. An der Gewichtsänderung von durch Dijodtyrosin hypophysenblockierten Ratten nach der Zeit wird beispielsweise eine nichtlineare, aus rechen-technischen Gründen an ein rationales Polynom 6. Grades angepaßte Beziehung erkennbar. Im Versuchszeitraum werden 2 vollständige und eine unvollständige Periode durchlaufen. Bemerkenswert ist die Lage des ersten Maximum am 16. Behandlungstag, einem Termin, der den Chirurgen seit langem als kritisch gilt, wenn zur Strumektomievorbereitung der Basedow-Krankheit mit Jod behandelt wird. Im ganzen gesehen liegt ein phasenhaftes Oszillieren des Körpergewichts vor. Während bei Mitführung aller 1078 Punkte im linearen Ansatz nur eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $2P < 0,001$  unterschritten wird, genügt für die gleiche Signifikanz in einem Ansatz 6. Grades bereits die Einarbeitung der nur  $n = 56$  Tagesmittel. Das Verhalten der Körpergewichte in den anderen Gruppen ist andernorts beschrieben (SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT, BRÜCKMANN & MAISZER 1965).

### Aufspaltung von $O_2$ -Verbrauchskurven in Abkling- und Schwingungsanteil durch exponentielle Regression und FOURIER-Analyse

Um die Umweltvariablen als Störgrößen schärfer fassen zu können, wurde ein anderer Weg der Analysis beschritten. Wie SCHARF, PEIL, MARZOTKO & SCHMIDT

(1965) näher begründeten, war es von Vorteil, nicht einfach als Werte für Umgebungstemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck die Ordinaten der Registrierstreifen zu verwenden, sondern „aktuelle“ Werte zu berechnen, die Vorgeschichte (5 Stunden vor dem Stoffwechselversuch) und Messungen in den O<sub>2</sub>-Meßgefäßen enthalten. Da Tiere mit deprimiertem Gasverbrauch weniger Wärme entwickeln als solche mit normalem oder gar erhöhtem, ergibt sich – für alle Versuchsgruppen zusammengenommen – statt eines



Oscillationen der Lufttemperatur in Stall und Laboratorium während des Versuchszeitraumes

Abb. 15: Oben: Temperaturverlauf in Stall und Laboratorium unter Berücksichtigung der durch die Binnentemperaturen in den Meßgefäßen erklärbaren Streuung. Anpassung an ein gemischtes Polynom aus 1 e-Funktionsglied (langzeitiger Temperaturanstieg) und FOURIER-Funktion mit 23 Harmonischen (kurzzeitige Oscillationen). Die Irrtumswahrscheinlichkeit konvergiert gegen 0. (Nach SCHARF, PEIL, MARZOTKO & SCHMIDT 1965). Unten: Darstellung des rein periodischen Anteiles der Temperatur-Tagesmittelwert-Kurve durch Abspaltung des exponentiellen Anteiles. (Nach SCHARF, PEIL, MARZOTKO & SCHMIDT 1965, verändert)

Kurvenzuges ein Streuband (Abb. 15a). Gegen Versuchsende wurden gemäß Programm Tiere zwecks histologischer Aufbereitung getötet, was wegen des erheblichen Arbeitsaufwandes an diesen Tötungstagen die Stoffwechselfmessungen verhinderte. Es lagen somit jenseits des 48. Versuchstages keine äquidistanten O<sub>2</sub>-Messungen mehr vor, weshalb für die FOURIER-Analysen – die äquidistante Meßwerte und Teilbarkeit der Punktzahl durch 4 voraussetzen (RUNGE-Faltung) – nur die ersten 48 äquidistanten Ordinaten mitgeführt wurden.

Wie Abbildung 15a zeigt, wurde durch den Streubereich zunächst eine Regressionskurve

$$Y_T = T_0 e^{\delta t} \tag{5}$$

gelegt und von dieser der oszillierende Anteil (Abb. 15b) abgespalten. Der oszillierende Anteil wurde nach FOURIER unter Mitführung von 23 Harmonischen analysiert:

$$\eta_T = 0,5a_0 + \sum_{k=1}^{23} (a_k \cos k\omega t + b_k \sin k\omega t) + 0,5a_{24} \cos 24\omega t \quad (6)$$

Addiert man nun

$$Y_T^{(i)} + \eta_T^{(i)} = T_i \quad (7)$$

so geht die weiß ausgezogene Kurve (Abb. 15a) genau durch die vorgegebenen Tages-temperaturmittel.

Der steigende exponentielle Trend, der bei der Temperatur willkürlich vorgegeben wurde, wird nun von den Kontrolltieren durch einen langfristig fallenden exponentiellen Trend des O<sub>2</sub>-Umsatzes beantwortet. Die Beziehung ist näherungsweise linear. Es konnte also gezeigt werden, daß die Saisonanpassung des O<sub>2</sub>-Verbrauches freilebender Säuger im Laboratorium imitiert werden kann: Der langzeitige Trend des Gasstoffwechsels ist der langfristigen Umwelttemperaturänderung entgegengerichtet.

Nach dem gleichen Ansatz wurden die Zeitreihen der Luftfeuchte und des Luftdruckes analysiert, ebenso für alle 8 Versuchsgruppen die Zeitreihen des O<sub>2</sub>-Umsatzes.

Als vollständiges Beispiel bietet Abbildung 16 die Analyse des Gasstoffwechsels für die mit MTU stoffwechselgedrosselten Ratten. Abbildung 16a zeigt, daß mit nur einer e-Funktion das kräftige Stoffwechseldekrement zu Versuchsbeginn nicht erfaßt wird. In Abbildung 16d ist das Spektrum der Harmonischen dargestellt. Signifikant sind die 1. Harmonische (Hauptwelle) und die 3. Harmonische (2. Oberwelle), während die 2. Harmonische (1. Oberwelle) deutlich unterdrückt ist. In Abbildung 16e ist das unübersichtliche FOURIER-Polynom gekürzt geschrieben. Der sich ergebende Kurvenzug geht genau durch die vorgegebenen Tagesmittel des O<sub>2</sub>-Verbrauchs.

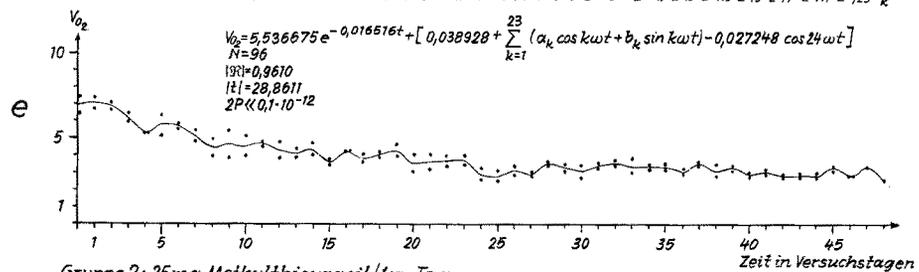
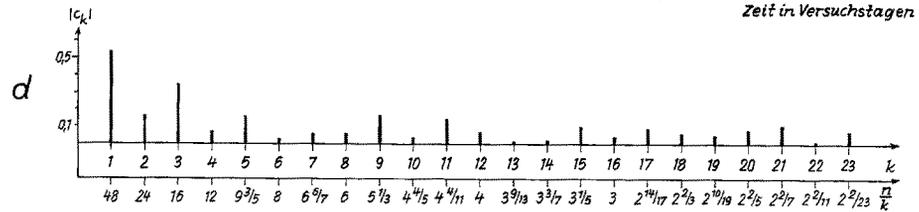
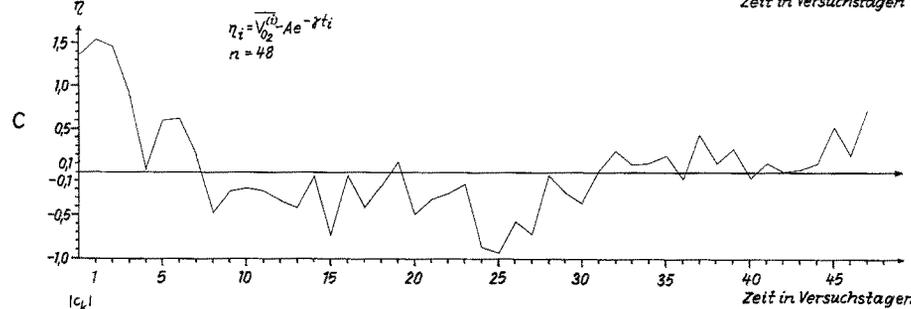
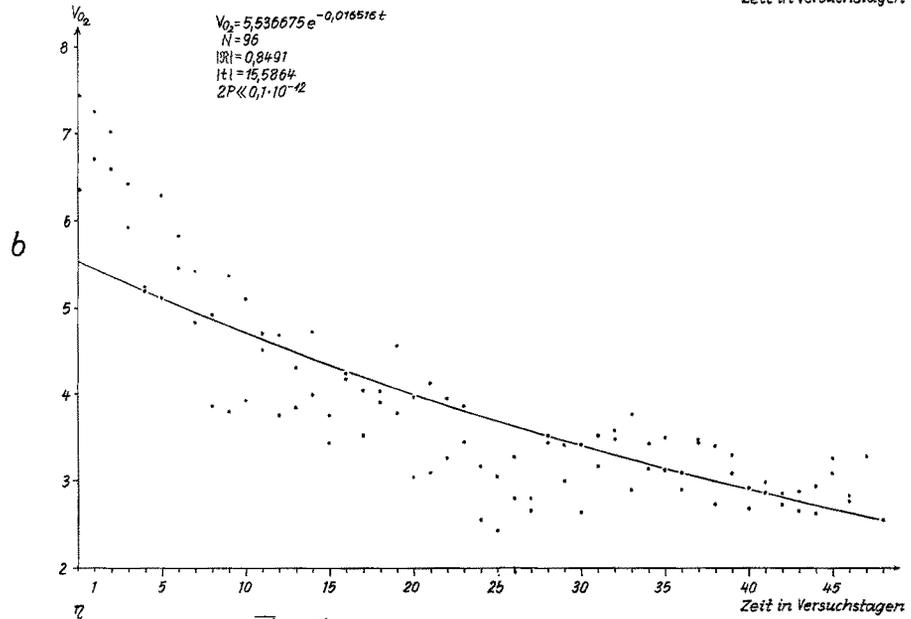
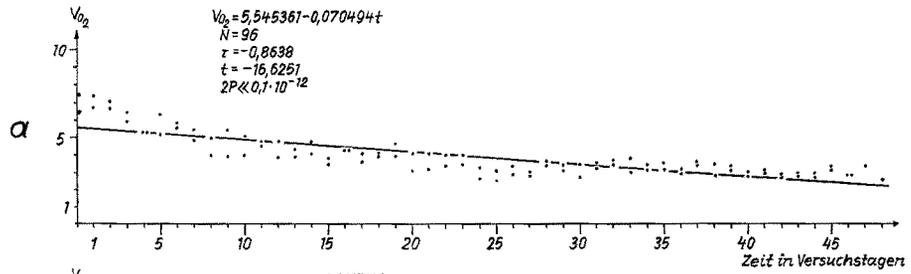
### Die Analyse kurzzeitiger Oscillationen des O<sub>2</sub>-Umsatzes als Resonanz auf die Schwingungen einiger Klimavariabler

In der äußerst trägen endokrinen Regelung sind die hier aufgezeigten Phänomene als „schnell“ anzusehen. Für wirklich schnelle Steuerung hat der Organismus das Nervensystem zur Verfügung.

Als Übersicht sind in Abbildung 17 alle 11 Spektren zusammengefaßt. Es ist sofort zu erkennen, daß in der Kontrollgruppe (Gruppe 1), unter POP-Behandlung (Gruppe 3), unter Dijodtyrosin-Einfluß (Gruppe 4) und bei alloxandiabetischen Ratten (Gruppe 7) der Typ des vorgegebenen Temperaturspektrums wiederkehrt, am deutlichsten in Gruppe 4. Das Spektrum des Luftdruckes wird von MTU-behandelten

---

Abb. 16a bis e: Komplettes Beispiel der Analyse des Gasstoffwechsels durch exponentielle Regression und FOURIER-Interpolation bei total schilddrüsenblockierten Ratten. (a) Meßwerte des relativen O<sub>2</sub>-Verbrauches und lineare Regressionskurve. (b) Meßwerte unter Ordinaten-  
dehnung aufgetragen mit eingezeichneter Abklingfunktion. (c) Rein periodischer Anteil von  
der Kurve der Tagesmittel abgespalten. (d) Spektrum der Harmonischen gemäß  
 $c_k = + (a_k^2 + b_k^2)^{0,5}$ . (e) FOURIER-Synthese und Addition des exponentiellen  
Dekrements. (Nach SCHARF, PEIL, MARZOTKO & SCHMIDT 1965)



Gruppe 2: 25mg Methylthiouracil / kg · Tag





ändert worden war. Nach bekannten physikalischen Gesetzmäßigkeiten folgt die Luftfeuchte dem Verlaufe der Temperaturkurve, das heißt die Luftfeuchte wurde indirekt willkürlich variiert. Der Luftdruck ist dagegen völlig unbeeinflusst, er stimmt also mit

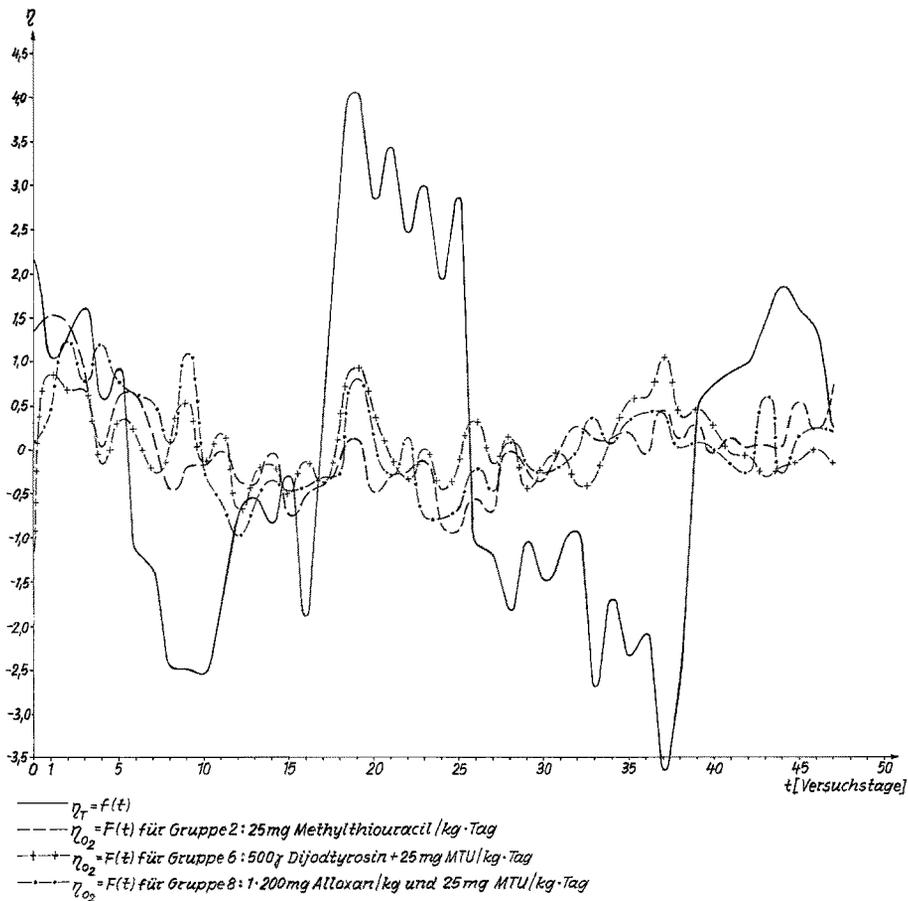


Abb. 19: Zusammenfassende Abbildung der FOURIER-Anteile der  $O_2$ -Verbrauchskurven derjenigen Versuchsgruppen, die nicht mit den Temperaturschwankungen korrelieren. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & HAMMER 1965)

dem atmosphärischen Druck im Stadtgebiet von Halle überein. Zur Auswertung der FOURIER-Spektren der Abbildung 17 durch lineare Regressions- und Korrelationsrechnung wurden zwischen jeweils 2 Spektren in allen möglichen 55 Paarungen die linearen Korrelationskoeffizienten gemäß dem Regressionsansatz

$$f(k)_i = L(f(k)_j) \quad (8)$$

und

$$r_{ij} = f(L, s_{ij}, s_i^2) \quad (9)$$

berechnet, das heißt die  $c_k$  der Spektren wurden als Variable in funktionelle Beziehung

zueinander gesetzt (SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & FISCHER 1966). Bei völliger Identität zweier Spektren muß  $L_{ij} = r_{ij} = 1$  werden, bei völliger Unähnlichkeit  $L_{ij} = r_{ij} \sim 0$ . Auf diese Weise können Spektraltypengruppen exakt aufgestellt werden, und es lassen sich die Einflüsse der Oszillationen der Umweltvariablen als Störgrößen auf die kurzzeitigen Auslenkungen des  $O_2$ -Verbrauchs schärfer fassen. Noch deutlicher wird die Abhängigkeit im Sinne von zwangsläufigen Koppelschwingungen, wenn an Stelle der FOURIER-Spektren die oszillierenden Anteile der Stoffwechsel-Zeitreihen und der Klimakomponenten-Zeitreihen in Parameterstellung gemäß dem Ansatz

$$f(t)_i = L(f(t)_j) \quad (10)$$

direkt miteinander linear verknüpft werden. (Die vollständige Analyse findet sich bei SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & FISCHER 1966.) Zur Verdeutlichung seien zusammen mit der Bezugskurve  $T = f(t)$  in Abbildung 18 die konkordanten oszillierenden Anteile der Stoffwechselkurven, in Abbildung 19 die diskordanten wiedergegeben. Die Abbildung 20 zeigt in Parameterdarstellung bei MTU + POP-Behandlung die lineare, negative Proportionalität zwischen  $O_2$ -Verbrauchsschwingungen und Temperatureauslenkung. Mit doppelter Blockade von Schilddrüse (durch MTU) und Adenohypophyse (durch POP) wird also erreicht, daß die Ratten gegen die Temperaturschwankungen eine sonst fehlende kurzzeitige Gegenregulation aufbauen. Der genaue Hergang ist noch unbekannt. Als Gegenbeispiel sei der Einfluß von Dijodtyrosin genannt, der die Ratten „poikilotherm“ macht (Abb. 21), das heißt der  $O_2$ -Verbrauch folgt fast sklavisch den geringsten Auslenkungen der Temperaturkurve, nur mit proportional erniedrigter Amplitude. Was in Abbildung 11 angedeutet ist, kann somit schärfer gefaßt werden.

Verfährt man in analoger Weise, wenn nach der Abhängigkeit des  $O_2$ -Verbrauches von Luftfeuchte und Luftdruck gefragt wird, dann ergeben sich die in Abbildung 22 dargestellten Beziehungen. Beim Alloxandibetes beispielsweise besteht eine signifikante Abhängigkeit der Gasstoffwechselschwankungen von den Oszillationen der Luftfeuchte, während der Einfluß der Auslenkungen des Luftdruckes nicht statistisch gesichert werden kann. (Das gesamte statistische Material über die Abhängigkeit der  $O_2$ -Verbrauchsschwingungen von den Oszillationen von Luftfeuchte, Luftdruck und Temperatur in allen möglichen Paarungen findet sich bei SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & FISCHER 1966).

### Integrale von Abklindifferentialgleichungen höherer Ordnung und schärfere Erfassung von Koppelschwingungen durch simultane Differentialgleichungssysteme

Im Zusammenhang mit Abbildung 16 war darauf hingewiesen worden, daß es nicht gelingt, durch eine eingliedrige Abklindfunktion

$$V_{O_2}(t) = Ae^{-\gamma t} \quad [A = V_{O_2}(0)] \quad (11)$$

das steile medikamentenbedingte Anfangsdekrement des MTU-gedrosselten  $O_2$ -Um-

satzes befriedigend zu erfassen. Nun ist (11) ja nichts anderes als das Integral der linearen Differentialgleichung 1. Ordnung

$$\frac{dV_{O_2}}{dt} + \gamma V_{O_2} = 0 \quad (12)$$

das sich in den Fällen, die zwecks Abspaltung der oszillierenden Anteile für die FOURIER-Analyse (Abb. 15b, 16a bis c) gemäß (5) beziehungsweise (11) analysiert wurden, einfach durch Regressionsrechnung nach dem Ansatz

$$\ln y_i = \ln A + \gamma t_i \quad [y = T, h, p, V_{O_2}] \quad (13)$$

ergaben, also ohne vorherige Ermittlung der Konstanten in (12) und der Anfangsbedingung  $A = y_0(0)$ .

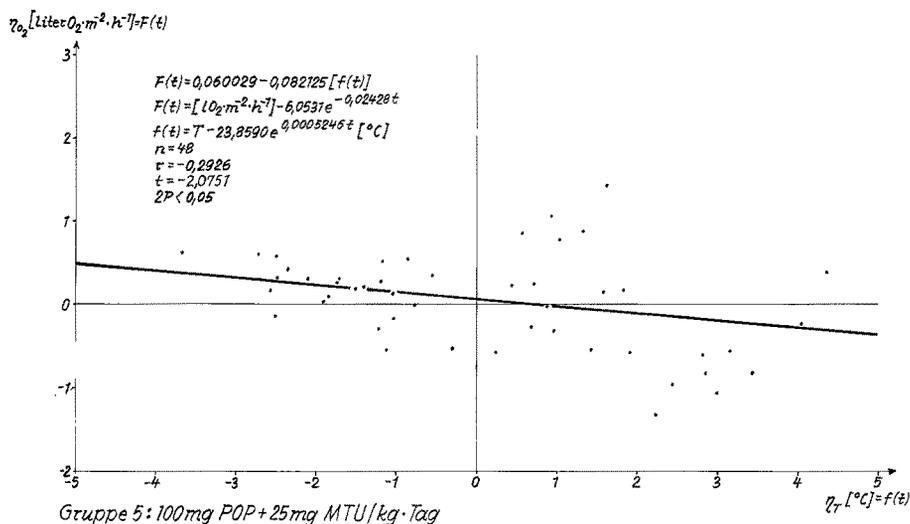


Abb. 20: Signifikant fallende Regressionsgerade bei Amplituden des abgespaltenen „rein“ oscillatorischen Anteiles der  $O_2$ -Verbrauchszeitreihe von POP + MTU-Ratten als Funktion der Amplituden der Temperaturkurve in Parameterdarstellung. Die nur schwache Korrelation könnte bedeuten, daß der funktionelle Zusammenhang entweder wenig streng ist oder daß eine der beiden oscillatorischen Funktionen noch eine nichtharmonische Komponente enthält. Das Zutreffen der 2. Möglichkeit zeigt Abbildung 24. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & HAMMER 1965)

Will man aber das Anfangsdekrement mit erfassen und allgemein erreichen, daß die Integralkurve als rein reelle Funktion möglichst exakt durch die vorgegebenen Meßwerte geht, dann bleibt nichts anderes übrig, als durch Differenzenrechnung die Konstanten derjenigen linearen Differentialgleichung höchst möglicher Ordnung zu suchen, deren Integral gerade noch rein reell bleibt. Dies kann natürlich nur iterativ geschehen. Wird festgestellt, daß für eine Versuchsgruppe beispielsweise die lineare Differentialgleichung 4. Ordnung nur noch eine komplexe Lösung zuläßt, dann muß auf die Differentialgleichung 3. Ordnung zurückgegangen werden, von der bereits feststand, daß sie noch eine reelle Lösung ergibt. Hinsichtlich der Rechentechnik sei auf SCHARF (1965, 1966) verwiesen.

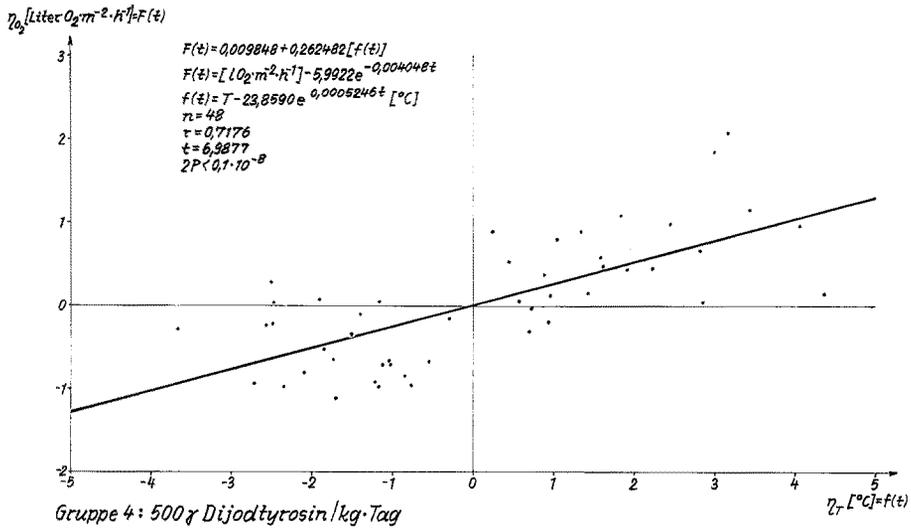


Abb. 21: Wie Abbildung 20, jedoch Ratten nach Behandlung mit Dijodtyrosin. Umstimmung der Abhängigkeit des O<sub>2</sub>-Verbrauches von den kurzzeitigen Umwelttemperaturoscillationen: die Tiere tendieren zum poikilothermen Stoffwechseltyp. (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & HAMMER 1965)

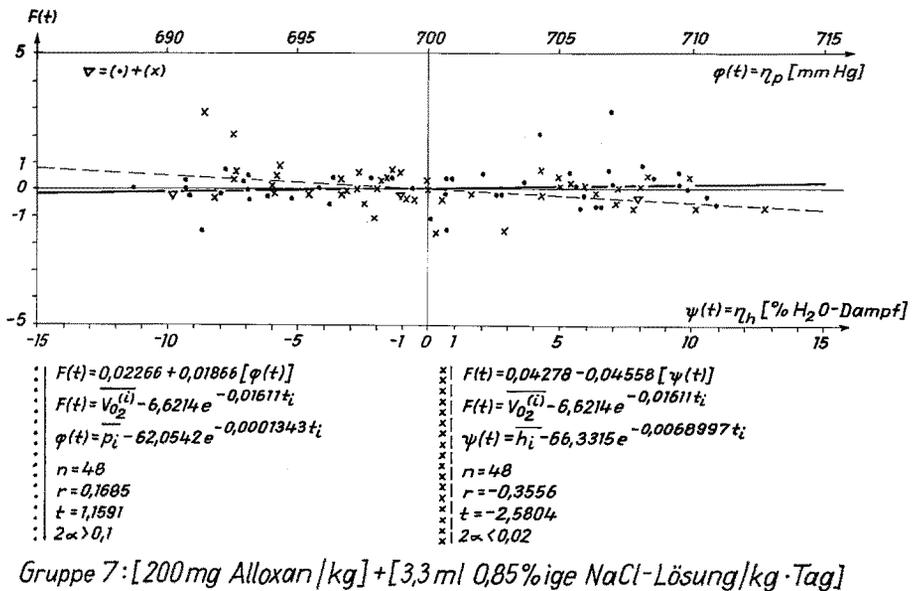


Abb. 22: Alloxandiabetische Ratten: Während Ausschläge des O<sub>2</sub>-Verbrauches nicht von den Amplituden des Luftdruckes beeinflusst werden (obere Abszisse), wirken die Oscillationen der Luftfeuchte signifikant (untere Argumentenscala). (Nach SCHARF, MARZOTKO, SCHMIDT & FISCHER 1966)

Im Beispiel der POP+MTU-stoffwechseldeprimierten Ratten (Abb. 23) war die aus den Meßwerten aufgestellte lineare Differentialgleichung 4. Ordnung noch rein reell zu lösen, während die ebenfalls ermittelte Differentialgleichung 5. Ordnung im Integral zu imaginären Exponentialkoeffizienten führte. Wie Abbildung 23 zeigt, paßt

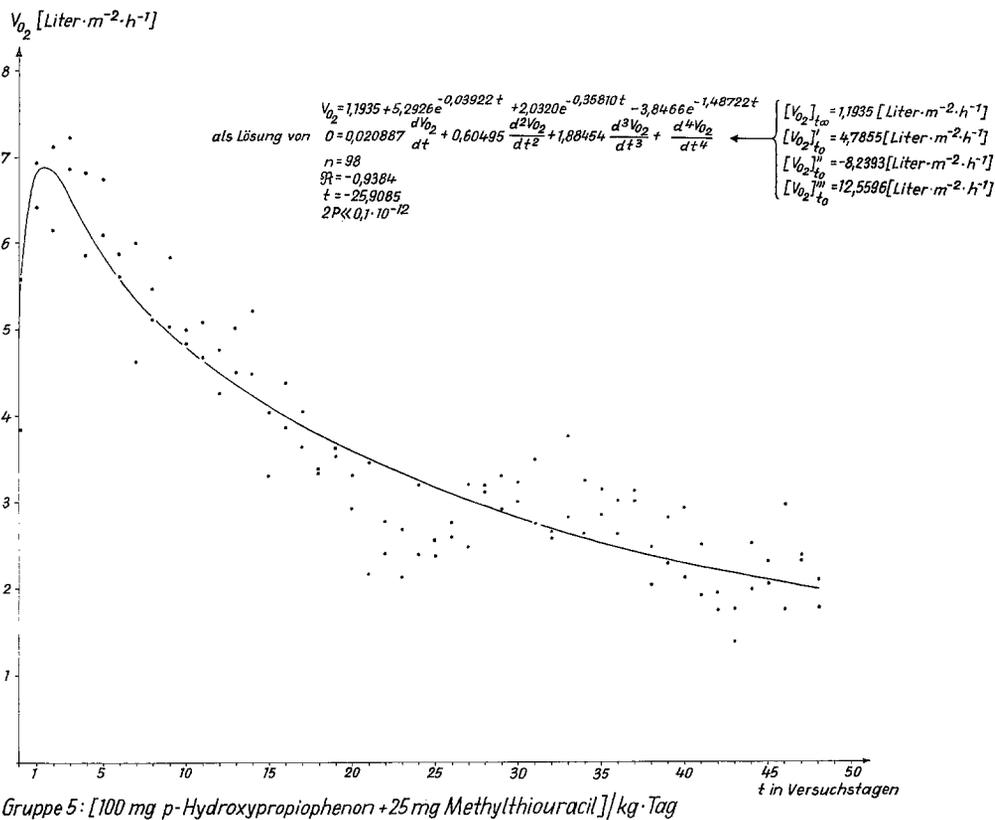


Abb. 23: Optimale Erfassung des  $O_2$ -Stoffwechsel-Abklingvorganges bei Ratten, die kombiniert durch MTU+POP-Gabe an  $\beta$ -Zellen (Hypophysenvorderlappen) und Schilddrüse blockiert worden waren, 2,5 Tage lang pre-steady-state-Überschuß, nachfolgend der monotone Abklingprozeß. Die Kurve ist das partikuläre Integral einer homogenen linearen Differentialgleichung 4. Ordnung, deren Koeffizienten durch Differenzenrechnung aus den Meßwerten bestimmt wurden. Allgemeines Integral exakt, partikuläres durch 4-dimensionale lineare Regressionsrechnung gewonnen. Der oscillatorische, induzierte Anteil ist so nicht erfasst, sondern kann isoliert werden (Abb. 24). Der Abklingvorgang kann mathematisch auch als aperiodischer Einschwingungsprozeß auf die vita minima aufgefaßt werden

sich das rein reelle Integral vorzüglich in die Meßwerte ein, ohne jedoch zu verschleiern, daß ein oszillierender Anteil nicht erfasst wird. Vom 0. Tage an steigt die Kurve steil an und durchläuft am 1. und 2. Versuchstage ein Maximum als „pre-steady-state-Überschußreaktion“. Von da an klingt die Funktion monoton ab. Unter steady-state ist hier der Abklingvorgang zu verstehen, der durch die chemische Blockade des Endocrinium erzwungen wird.

Spaltet man den oszillierenden Rest ab (Abb. 24), dann ist die Signifikanz der 2. Harmonischen sofort erkennbar. Wird die oszillierende Funktion in Abbildung 23 mit dem oszillierenden Anteil der Temperaturkurve (Abb. 15b) gemäß Gleichung (10) in lineare Beziehung (mit den Indices  $i = V_{O_2}$  und  $j = T$ ) gesetzt, dann ergibt sich die Gerade der Abbildung 25. Der Korrelationskoeffizient zeigt mit  $r = -0,6012$  eine ein-

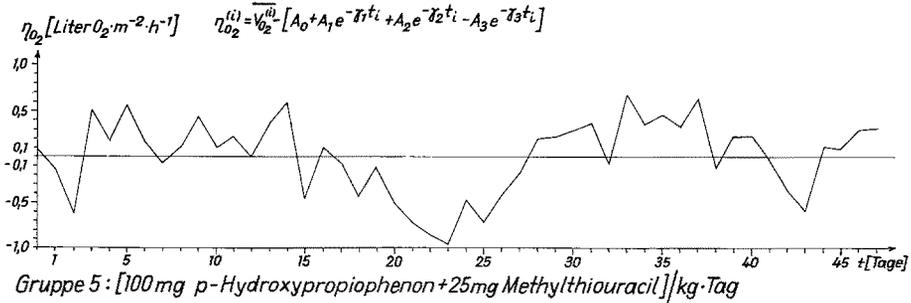


Abb. 24: Subtrahiert man die verbesserte Abklingfunktion des Gasumsatzes gemäß Abbildung 23 von den gemessenen Tagesmittelwerten  $\sqrt{V_{O_2}^{(i)}}$ , gewinnt man eine wirklich rein oscillatorische  $O_2$ -Verbrauchskurve in Abhängigkeit von der Zeit. Das Überwiegen der 2. Harmonischen (1. Oberwelle) ist unmittelbar aus der Zeichnung ersichtlich

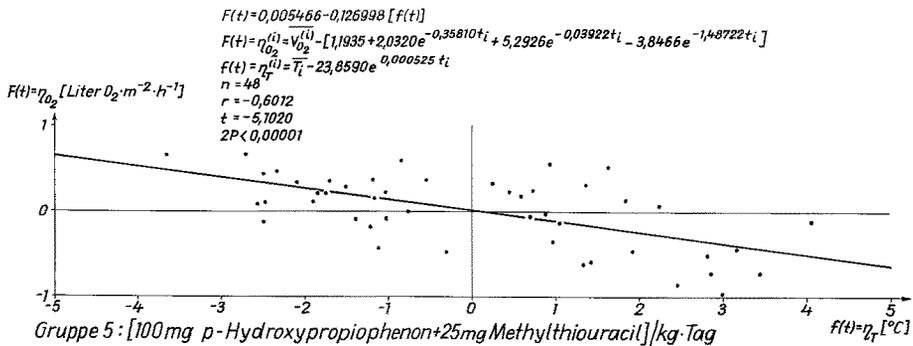
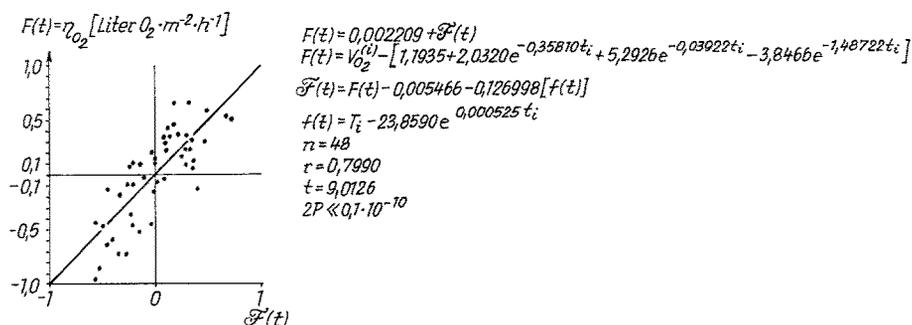


Abb. 25: Lineare Abhängigkeit des oscillatorischen Anteil des  $O_2$ -Verbrauches bei POP+MTU-behandelten Ratten gemäß Abb. 24 von den Temperaturschwankungen (Abb. 15b); erhebliches Ansteigen des Korrelationskoeffizienten gegenüber Abbildung 20. Die Mitführung von 2 zusätzlichen e-Funktions-Gliedern (Abb. 23) gestattet korrekte Erfassung des realen Abklingvorganges

deutig signifikante negative Proportionalität an. Ein Vergleich mit Abbildung 20 ( $r = -0,2926$ ) macht deutlich, daß nunmehr gegenüber der Mitführung nur eines e-Gliedes der oszillierende Anteil wesentlich besser erfaßt werden konnte. Die beiden Korrelationskoeffizienten sind statistisch sicher voneinander unterschieden, was bedeutet, daß das e-Funktionspolynom den Abklingvorgang besser als die einfache e-Funktion erfaßt und somit der oszillierende Anteil in Abbildung 24 mit Sicherheit richtiger abgespalten ist als der in Abbildung 17 im Spektrum dargestellte.

Nach Substraktion der  $i$ -ten Funktionswerte der Geraden aus Abbildung 25 von den  $i$ -ten diskreten Werten der oszillierenden Funktion der Abbildung 24 bleibt ein Restverbrauch übrig, der keinerlei Beziehung mehr zur Umgebungstemperatur der Tiere hat, das heißt der Korrelationskoeffizient verschwindet. Dieser  $O_2$ -Restverbrauch ( $\mathcal{F}(t)$ ) bleibt aber selbstverständlich eng mit dem gesamten oszillierenden Anteil der



Gruppe 5: [100 mg *p*-Hydroxypropiofenon + 25 mg Methylthiouracil] / kg · Tag

Abb. 26: Nichttriviale Autokorrelation des oszillierenden Anteils des  $O_2$ -Verbrauchs mit dem Restverbrauch nach Ausschaltung des durch die Temperaturoszillation bedingten Anteils. Noch schwingender  $O_2$ -Restverbrauch erhalten. Durch Elimination des von den Umwelttemperaturschwankungen induzierten oscillatorischen Gasverbrauches durch Subtraktion der Geraden aus Abbildung 25 nicht mehr dem Temperatureinfluß und der medikamentenbedingten Depression (Abklingvorgang; Abb. 23) unterworfen

$O_2$ -Stoffwechselkurve autokorreliert (Abb. 26), was als Kontrolle dienen kann. Es soll nun geprüft werden, ob dieser  $O_2$ -Restverbrauch nur aus statistischer Streuung besteht oder ob er noch einen kausal erklärbaren Anteil enthält.

Setzt man

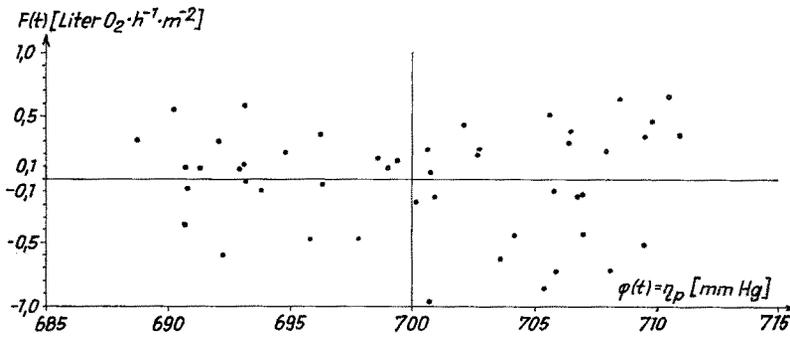
$$F(t) = L(\varphi(t)) \quad (14)$$

( $\varphi(t)$  = oszillierender Anteil des Luftdrucks), so ergibt sich eine nicht-signifikante Abhängigkeit von den Luftdruckschwankungen ( $r = -0,1033$ ). Es unterscheidet sich die Regressionsgerade nicht von der mit der Abszissenachse (zeichnerisch) zusammenfallenden Geraden in Abbildung 27, die dadurch entstand, daß der nicht reduzierte schwingende Anteil der  $O_2$ -Verbrauchskurve mit dem oszillierenden Anteil des Luftdruckes als Funktion der Zeit (in Parameterdarstellung) linear verknüpft wurde. Bei mit POP + MTU-behandelten Ratten entfällt also ein Luftdruckeinfluß auf die Variabilität des  $O_2$ -Verbrauchs.

Demgegenüber besteht eine signifikante Beeinflussung der  $O_2$ -Verbrauchsauslenkung von den Schwingungen der Luftfeuchte, wenn man vom nicht-reduzierten Gasstoffwechsel als periodischer Funktion der Zeit ausgeht (Abb. 28). Der Einfluß ist aber nur noch geringfügig und nicht mehr signifikant, wenn man vom  $O_2$ -Restverbrauch ausgeht, was nach Zusammenhang zwischen Luftfeuchte und Temperatur nicht anders zu erwarten ist. Schließt man also den Einfluß einer dieser zwangsläufig gekoppelten Variablen auf den  $O_2$ -Umsatz aus, dann entfällt auch der Einfluß der anderen.

Die Gliederzahl der Abklingfunktionen als Kriterium für die Wirkung mehrerer Abklingursachen

Am Beispiel der Versuchsgruppe 4 (Ratten unter Diodotyrosin-Einfluß, die – wie oben dargelegt – in Richtung auf poikilothermes Stoffwechselverhalten umgestimmt wurden) soll nun gezeigt werden, daß man auch mit Schwingungsdifferentialgleichun-



$$F(t) = 0,002930 - 0,001749[\varphi(t)]$$

$$F(t) = \eta_{O_2}^{(i)} = \bar{V}_{O_2}^{(i)} - [1,1935 + 2,0320e^{-0,35810t_i} + 5,2926e^{-0,03922t_i} - 3,8466e^{-1,48722t_i}]$$

$$\varphi(t) = \eta_p^{(i)} = \bar{p}_i - 62,0542e^{-0,0007343t_i}$$

$n = 48$   
 $r = -0,0283$  Die Gerade fällt zeichnerisch mit der Abszissenachse zusammen.  
 $t = -0,1917$   
 $2P \gg 0,1$

Gruppe 5: [100 mg p-Hydroxypropiophenon + 25mg Methylthiouracil]/kg · Tag

Abb. 27: Keine Beeinflussung des rein oscillatorischen O<sub>2</sub>-Verbrauchs nach Abbildung 24 durch die Luftdruckauslenkungen

gen und simultanen Differentialgleichungssystemen zu sinnvollen Ergebnissen kommt. Für Versuchsgruppe 4 und Umgebungstemperatur führen die einfachen Schwingungsdifferentialgleichungen 2. Ordnung:

$$0,068538918 T - 0,0000000020251059 \frac{dT}{dt} + \frac{d^2T}{dt^2} = 0$$

$$0,068538921 V_{O_2} + 0,00000000054503269 \frac{dV_{O_2}}{dt} + \frac{d^2V_{O_2}}{dt^2} = 0$$

beziehungsweise genauer 3. Ordnung:

$$0,06853891866 \frac{dT}{dt} - 0,0000000003758969993 \frac{d^2T}{dt^2} + \frac{d^3T}{dt^3} = 0$$

$$0,06853891833 \frac{dV_{O_2}}{dt} + 0,0000000007219740133 \frac{d^2V_{O_2}}{dt^2} + \frac{d^3V_{O_2}}{dt^3} = 0$$

auf partikuläre Integrale mit für Temperatur und O<sub>2</sub>-Verbrauch gleichen Eigenkreisfrequenzen, aber verschiedenen Amplituden:

$$\begin{aligned}
 T &= 0,088142541 + \\
 &+ 1,98721244 \cos 0,261799386 t - 1,41537694 \sin 0,261799386 t \\
 V_{O_2} &= 0,0329613392 + \\
 &+ 0,586503587 \cos 0,261799386 t - 0,507169782 \sin 0,261799386 t
 \end{aligned}$$

Beide Systeme sind schwingungsgekoppelt, wie das simultane System der Koppelschwingungsdifferentialgleichungen zeigt:

$$\begin{aligned}
 - 0,0000000004123351929 t + 0,06853892191 V_{O_2} + \frac{d^2 V_{O_2}}{dt^2} &= 0 \\
 0,06853892191 T - 0,0000000065537472 V_{O_2} + \frac{d^2 T}{dt^2} &= 0
 \end{aligned}$$

Durch weitere Differenzierung und Substitution erhält man 2 gleiche Differentialgleichungen 4. Ordnung:

$$\begin{aligned}
 0,004697583817 V_{O_2} + 0,13707784382 \frac{d^2 V_{O_2}}{dt^2} + \frac{d^4 V_{O_2}}{dt^4} &= 0 \\
 0,004697583817 T + 0,13707784382 \frac{d^2 T}{dt^2} + \frac{d^4 T}{dt^4} &= 0
 \end{aligned}$$

Mit der charakteristischen Gleichung:

$$W^4 + 0,13707784382 W^2 + 0,004697583817 = 0$$

Die Wurzeln sind:

$$\begin{aligned}
 W_{1,2} &= i 0,2617994496 \\
 W_{3,4} &= -i 0,2617994496
 \end{aligned}$$

Die allgemeinen Integrale der beiden Differentialgleichungen 4. Ordnung sind demnach:

$$\begin{aligned}
 V_{O_2} &= A_1 e^{i 0,2617994496 t} + A_2 e^{-i 0,2617994496 t} + A_3 t e^{i 0,2617994496 t} + A_4 t e^{-i 0,2617994496 t} \\
 T &= B_1 e^{i 0,2617994496 t} + B_2 e^{-i 0,2617994496 t} + B_3 t e^{i 0,2617994496 t} + B_4 t e^{-i 0,2617994496 t}
 \end{aligned}$$

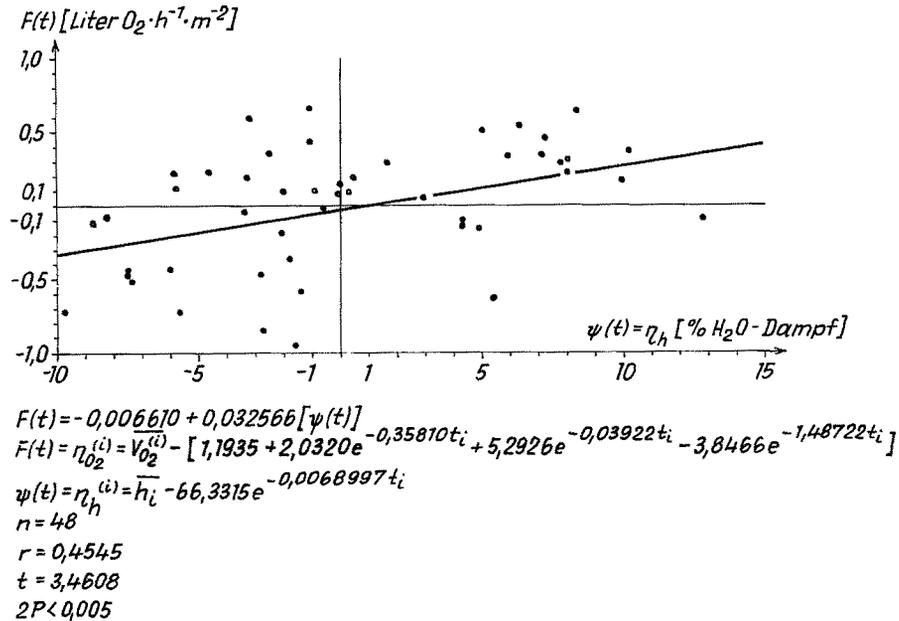
Sie zeigen gleiche Winkelgeschwindigkeiten. Nach der Formel von EULER umgeformt:

$$\begin{aligned}
 V_{O_2} &= (A_1 + A_2) \cos 0,2617994496 t + i(A_1 - A_2) \sin 0,2617994496 t \\
 &+ (A_3 + A_4)t \cos 0,2617994496 t + i(A_3 - A_4)t \sin 0,2617994496 t \\
 T &= (B_1 + B_2) \cos 0,2617994496 t + i(B_1 - B_2) \sin 0,2617994496 t \\
 &+ (B_3 + B_4)t \cos 0,2617994496 t + i(B_3 - B_4)t \sin 0,2617994496 t
 \end{aligned}$$

Partikuläre Integration, die sich aus den Anfangs- und Zwischenbedingungen der Meßwerte ergibt, führt wieder auf Funktionen, die in beiden Fällen den Meßdaten genügen. Die  $B_1$  sind hier freie Integrationskonstanten, während sich die  $A_1$  durch Koeffizientenvergleich zwangsläufig ergeben. (Das hier mitgeteilte Material ist noch unveröffentlicht.) Bemerkte sei, daß die zahlreichen mitgeführten Stellen nicht eine unerreichbare Meßgenauigkeit vortäuschen wollen, sondern sich aus den Erfordernissen der numerischen Mathematik zur Kleinhaltung der Rundungsfehler ergeben.

Bei alloxandiabetischen Ratten unter MTU-Schutztherapie sinkt zu Beginn der antithyreoidalen Behandlung (die hier durch Vermaschung der Regelkreise eine Ver-

hinderung der meist mit dem Tode endigenden NNR-Hypertrophie bewirkt) der O<sub>2</sub>-Verbrauch nicht sofort ab, sondern steigt kurz an. Faßt man den monotonen Abklingprozeß als steady-state auf, dann ist der anfängliche Anstieg als „pre-steady-state-



*Gruppe 5: [100 mg p-Hydroxypropioiphenon + 25mg Methylthiouracil]/kg · Tag*

Abb. 28: Der rein oscillatorische Anteil des O<sub>2</sub>-Verbrauchs nach Abb. 24 enthält offenbar einen Anteil, der durch die Schwankungen der relativen Luftfeuchte erklärbar ist. Die funktionelle Abhängigkeit ist indes weniger streng als in Abbildung 25 (Temperatureinfluß)

Überschußreaktion“ zu bewerten. Die Lösung der dem Material zugrunde liegenden linearen homogenen Abklingdifferentialgleichung 4. Ordnung

$$0 = 0,066334 \frac{dV_{O_2}}{dt} + 0,96645 \frac{d^2V_{O_2}}{dt^2} + 3,27438 \frac{d^3V_{O_2}}{dt^3} + \frac{d^4V_{O_2}}{dt^4}$$

$$[V_{O_2}]_{t_\infty} = 2,1300 \text{ (Liter} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

$$[V_{O_2}]'_{t_0} = 2,5362 \text{ (Liter} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

$$[V_{O_2}]''_{t_0} = -7,8271 \text{ (Liter} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

$$[V_{O_2}]'''_{t_0} = 22,9430 \text{ (Liter} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

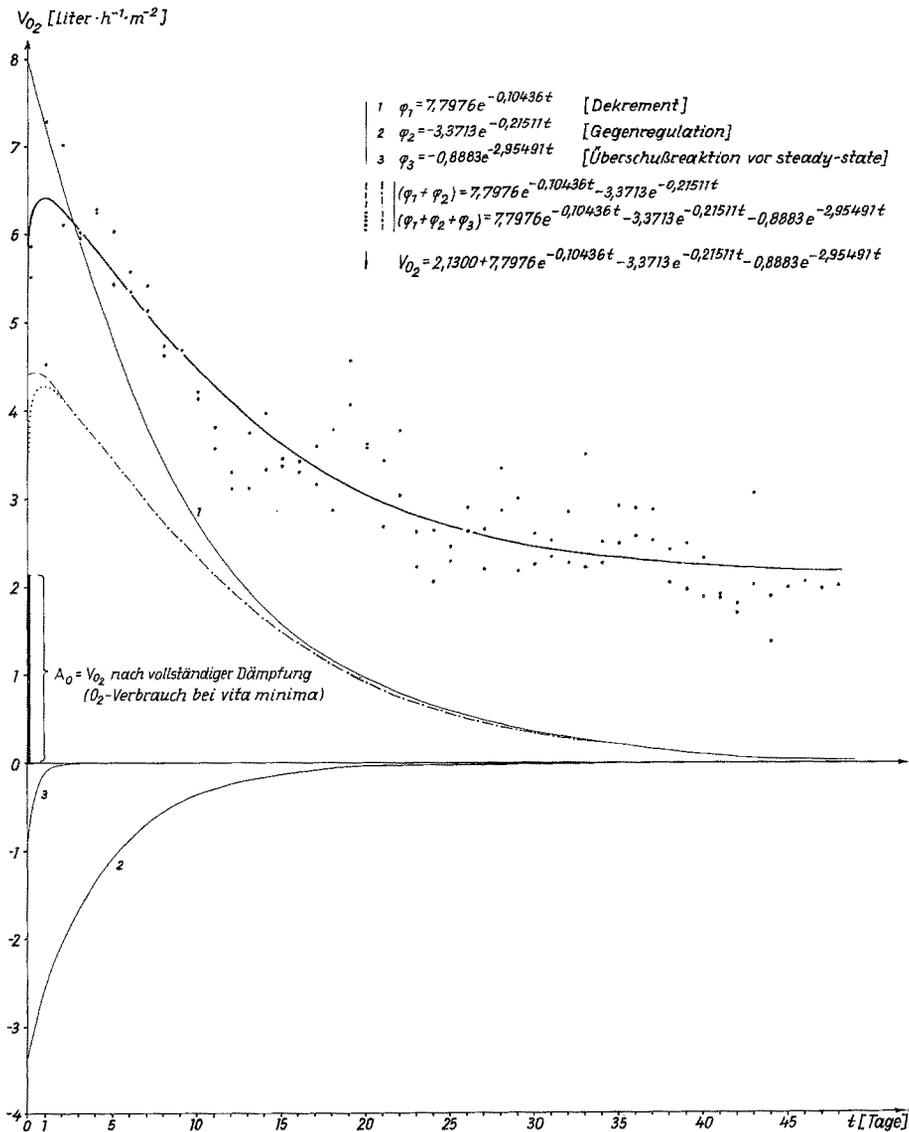
ist das rein reelle Integral (Abb. 29):

$$V_{O_2} = 2,1300 + 7,7976 e^{-0,10436 t} - 3,3713 e^{-0,21511 t} - 0,8883 e^{-2,95491 t}$$

$$n = 94 \quad \tau = -22,6104$$

$$R = -0,9252 \quad 2 P \ll 0,1 \times 10^{-25}$$

Es berücksichtigt nicht die Extrema der harmonischen Schwingungen, die durch Umwelteinflüsse angeregt werden. Der dargestellte Abklingprozeß kann als aperiodischer Einschwingprozeß auf eine *vita minima* aufgefaßt werden. Das Integral einer Differen-



Gruppe 8: Das Zustandekommen der Regressionskurve durch Addition der Summanden

Abb. 29: Veranschaulichung der biologischen Bedeutung der einzelnen Polynomglieder. Das Integral setzt sich aus der eigentlichen Abklingfunktion ( $+ A_1 e^{-\gamma_1 t}$ ), dem nur knapp 2 Tage wirksamen pre-steady-Überschuß ( $- A_3 e^{-\gamma_3 t}$ ), der Gegenregulation des Organismus ( $- A_2 e^{-\gamma_2 t}$ ) mit einer Wirkung von etwa 20 Tagen (dann völlige Insuffizienz!) und dem O<sub>2</sub>-Restverbrauch bei *vita minima* ( $+ A_0 e^{-\gamma_0 t}$ ) mit  $\gamma_0 = 0$  zusammen

tialgleichung 5. Ordnung zeigt bereits 2 imaginäre Exponentialkoeffizienten, gestattet also die Miterfassung des periodischen Anteils. Wenn man die Glieder der Exponentialfunktion des Polynoms einzeln aufträgt, kann ihre biologische Bedeutung veranschaulicht werden. Das Integral setzt sich zusammen aus:

$$\begin{aligned} \varphi_1 &= 7,7976 e^{-0,10436 t} && \text{(der eigentlichen Abklingfunktion)} \\ \varphi_2 &= -3,3713 e^{-0,21511 t} && \text{(der Gegenregulation mit einer Wirkung von etwa} \\ &&& \text{20 Tagen; dann völlige Insuffizienz)} \\ \varphi_3 &= -0,8883 e^{-2,95491 t} && \text{(dem nur knapp 2 Tage wirksamen pre-steady-} \\ &&& \text{state-Überschuß)} \end{aligned}$$

und dem O<sub>2</sub>-Restverbrauch (absolutes Glied) bei vita minima (mit  $\gamma_0 = 0$ ).

Bei der Suche nach Funktionen wie der eben dargelegten kann prinzipiell auf zwei Wegen vorgegangen werden. In jedem Falle müssen die allgemeinen Integrale

Tabelle 4

Übersicht über die Anpassungsgüte aller berechneten Stoffwechsel-Abklingfunktionen für alle Versuchsgruppen. Mitführung von A<sub>0</sub> und mehr als 3 Exponentialgliedern ergab in keinem Falle eine rein reelle Lösung, das heißt die zugrunde liegenden linearen Differentialgleichungen höherer als 4. Ordnung sind insgesamt Abkling-Schwingungs-Differentialgleichungen. Ein i statt eines Korrelationskoeffizienten bedeutet, daß keine rein reelle Lösung zu erhalten war. Linkes Spaltenpaar: Partikuläre Integrale der homogenen linearen Differentialgleichung 1. Ordnung. Mittleres Spaltenpaar: Partikuläre Integrale der linearen homogenen Differentialgleichungen 3. Ordnung, für alle 8 Gruppen noch rein reell. Rechtes Spaltenpaar: Partikuläre, rein reelle Integrale homogener linearer Differentialgleichungen 4. Ordnung waren nur in 3 Fällen zu erhalten. Anstelle der expliziten analytischen Ausdrücke sind durchgehend die nichtlinearen Korrelationskoeffizienten nach PEARSON und die ihnen zugeordneten t<sub>i</sub>-Werte tabelliert. Dick umrandet: Lösung, für die  $\mathfrak{R}_i = f(V_{O_2}, t) = \text{Maximum}$

Versuchsgruppe	$\mathfrak{R}_1 \text{ aus } V_{O_2} = A_0 e^{-\lambda t}$	$t_1 = f(v_1, \mathfrak{R}_1)$	$\mathfrak{R}_2 \text{ aus } V_{O_2} = A_0 + A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t}$	$t_2 = f(v_2, \mathfrak{R}_2)$	$\mathfrak{R}_3 \text{ aus } V_{O_2} = A_0 + A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t}$	$t_3 = f(v_3, \mathfrak{R}_3)$
NatCl	-0,4105	-4,3643	-0,3966	-3,0244	i	—
MTU	-0,8491	-15,5864	-0,9056	-20,5936	-0,9205	-22,2232
POP	-0,6089	-7,5201	-0,6558	-8,5122	i	—
Dijodtyrosin	-0,3692	-3,8717	-0,3974	-4,2648	i	—
POP+MTU	-0,9275	-20,6412	-0,8745	-17,3866	-0,9384	-25,9086
Dijodtyrosin+MTU	-0,8396	-15,1463	-0,7161	-9,8950	i	—
Alloxan	-0,6890	-9,1189	-0,7058	-9,7105	i	—
Alloxan+MTU	-0,8930	-19,0352	-0,9101	-20,7238	-0,9252	-22,6104

(e-Funktionen noch ohne bestimmte Integrationskonstanten) aus Differenzen- oder Differentialgleichungen ermittelt werden. Die Integrationskonstanten der partikulären Integrale können dagegen entweder durch Regressionsrechnung oder aus den Anfangs-, Rand- und Zwischenbedingungen berechnet werden. Weil bei streuenden Stichproben die Festlegung exakter Bedingungen für gewöhnliche Integration viele Fehlerquellen birgt, ist die partikuläre Integration nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate sicherer. Zur Kontrolle wurden in allen Fällen beide Wege beschritten, mit bis auf die unvermeidlichen Rundungsfehler jedesmal gleichem Ergebnis.

Eine Übersicht über die Möglichkeit, für die 8 Versuchsgruppen reine Abklingfunktionen zu berechnen (das heißt mit Zulassung von nur rein reellen Exponentialkoeffizienten) vermittelt Tabelle 4. Es bedeutet demnach die Erhöhung der e-Gliederzahl nicht in jedem Fall (bei Reell-bleiben der Lösungsfunktion) eine Verbesserung der Anpassung des Kurvenzuges an die vorgegebenen Meßwerte.

Die Kontrolltiere unterliegen realiter nur dem Einfluß der Umgebungstemperatur, NaCl-Behandlung senkt den O<sub>2</sub>-Verbrauch nicht. Gemäß Abbildung 7 und den Angaben im Text zu Abbildung 15a und b ist die langzeitige, rein reelle O<sub>2</sub>-Umsatzsenkung bei den Kontrolltieren ausschließlich durch den langfristigen Temperaturanstieg im Stall bedingt. Da nur eine Abklingursache vorliegt, führen e-Funktionspolynome mit mehr als einer Abklingfunktion zu keinem sinnvollen Ergebnis, so lange nur rein reelle Lösungen zugelassen sind. Komplexe Lösungen führen nicht weiter als die FOURIER-Analyse.

Auffällig ist das Absinken der Anpassungsgüte in der Dijodtyrosin+MTU-Gruppe beim Übergang von 1- auf 2gliedrige Anpassung (3 e-Glieder führen auf eine komplexe Lösung). Weil nur noch die Medikamenteneinflüsse vorherrschen, sind hier die Umwelteinflüsse mit langfristiger Wirkung völlig ausgelöscht. Die Mitführung eines zweiten e-Gliedes verschlechtert das Ergebnis nur, weil 2 Einflüsse nicht mehr vorliegen (vgl. SCHARF, PEIL, MARZOTKO & SCHMIDT 1965). Eindeutig verbessert die Mitführung von mehreren e-Gliedern das Ergebnis in allen den Fällen, in denen mehrere Abklingursachen zusammentreffen oder Abklingvorgang und Gegenregulation in Konkurrenz treten.

#### ZUR ANALYSE DER VERMASCHUNG DER BASALSTOFFWECHSEL- REGELUNG MIT ANDEREN REGELKREISEN

Ausführliches Unterlagenmaterial über Vermaschung der Regelung des Basalstoffwechsels beim Säuger mit anderen Systemen findet sich bei SCHARF (1963). Oft trifft man in der Literatur (z. B. bei BRAINES, NAPALKOW & SWETSCHINSKI 1964) auf die Bezeichnung „komplexe Regelung“, einen Terminus, der nur dann seine Berechtigung hat, wenn anzunehmen oder nachgewiesen ist, daß es sich um oszillatorische Systeme handelt, wobei aperiodische Schwingungsvorgänge als reelle Grenzfälle vielleicht noch einbezogen werden können.

Bei Eingriffen in das labile Gleichgewicht (steady state) der endokrinen Regelung werden immer auch andere Organe neben den endokrinen Drüsen in Mitleidenschaft gezogen. Zur Beurteilung der Heftigkeit eines Operations-Stress auf Grund histologischer Präparate wurden Lebern von Meerschweinchen verwendet. Die Tiere wurden in 3 Gruppen operiert: Scheinoperation, Muskelhomoiotransplantation und Kunststoffimplantation. Obwohl der Operations-Stress die Nebennieren alteriert, war auf Grund einer parameterfreien Sequenzanalyse an den Lebern die Schwere des Eingriffs viel deutlicher abzulesen (SCHARF & SAFFARI 1964). Von direkten Implantationswirkungen toxischer Art abgesehen, kann hieraus auf Beziehungen zwischen Nebennieren, Schilddrüse und Leber geschlossen werden (EHRENBRAND 1954/55, SCHARF, BORYSENKO



& EHRENBRAND 1962, EHRENBRAND, SCHARF & OSTER 1960, EHRENBRAND, SCHARF & BURCKHART 1958, SCHARF 1961, 1963).

Die Reihe von Organen, die infolge Regelkreisvermaschung durch Eingriff am Endocrinium alteriert werden, kann beliebig fortgesetzt werden, wichtig sind neben Veränderungen der Nebennieren vor allem solche an Blutvariablen und am Insel-

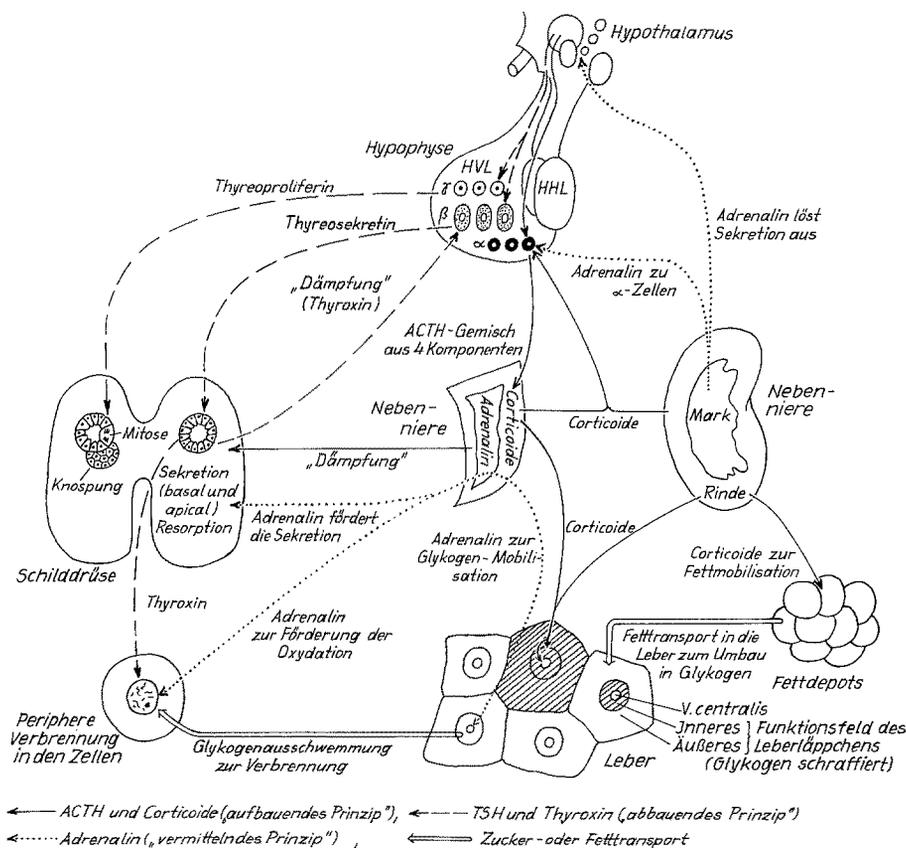


Abb. 30: Schematische Darstellung der Regelkreisvermaschung; nur zeichnerisch leicht zu symbolisierende Organe berücksichtigt. Besonders hervorgehoben: Stellung der Regler des Grundumsatzes ( $\beta$ -Zellen) und der Regler des Kohlenhydrathaushaltes ( $\alpha$ -Zellen). (Die  $\gamma$ -Zellen können wahrscheinlich auch die Nebennierenrinde morphokinetisch beeinflussen.) Periphere Wechselwirkungen und Leberfunktion, auch im Zusammenhang mit den Fettdepots (Körpergewicht). (Nach einem gemeinsamen Entwurf zusammen mit F. EHRENBRAND, verändert aus SCHARF 1961, 1963)

system des Pankreas. Da die Zahl der Meßwerte für die einzelnen Variablen aus rein technischen Gründen nicht gleich groß sein kann, bedarf es zum exakten Nachweis der Regelkreisvermaschung einer Verwendung solcher Tests, die mit wenigen Daten und ohne statistische Zusatzannahmen auskommen und heterogenes Material zu verwenden gestatten. So wurde für 25 Variable die parameterfreie Konkordanzanalyse nach

KENDALL, die mit Rangzahlen arbeitet (wobei die Rangierung alle Informationen so nivelliert, daß jedes Feld jedem andern gleichwertig ist) angesetzt (Tabelle 5 verändert nach SCHARF, SCHMIDT & MARZOTKO 1965). Der Ansatz berücksichtigt, daß im Organismus zur Aufrechterhaltung der Gleichgewichte nicht alle Variablen gleichsinnig, sondern teilweise auch gegenläufig verändert werden. Obwohl 25 Variable nur ein sehr bescheidenes Spiegelbild des Organismus ergeben, ist imposant, wie zahlreiche von ihnen synchron reagieren. Anhand der bisher gesammelten Erfahrungen läßt sich das Regelungsgeschehen des Basalstoffwechsels in der Veranschaulichung vielleicht – stark vereinfacht – durch Abbildung 30 veranschaulichen, wobei aber mehr Bekanntes weggelassen werden mußte als aufgetragen wurde. Dieser schematischen Darstellung liegt ein vereinfachtes konditionalistisches Denkmodell zugrunde.

#### AUSBLICK AUF DIE WEITERFÜHRUNG DER ANALYSE DER KYBERNETIK DES BASALSTOFFWECHSELS

Für einen Ausblick auf die weitere Entwicklung der hier vorgetragenen Gedanken sei bemerkt, daß ein neuer sorgsam vorbereiteter Großversuch mit 240 Ratten (in 12 Gruppen geteilt) begonnen wurde. Alle maßgeblichen Meßverfahren sind wiederum verfeinert worden. Ein Großversuch dieser Art wird erst in etwa 2 Jahren hinsichtlich der physiologischen Variablen ausgewertet sein. Die morphologische Analyse erfordert oft mehr als die doppelte Zeit. So gingen zum Beispiel in die Variablen 11, 12 und 13 der Tabelle 5 insgesamt 734 255 gezählte Zellen aus 7971 Langerhansschen Inseln ein. Zur Zeit werden mehrere 100 000 Zellkernvolumenintegrale bestimmt.

Zur Weiterverarbeitung der in den Abbildungen 8 bis 14 aufgezeigten Befunde und unter Einarbeitung der Erfahrungen mit den Koppelschwingungsgleichungen werden außerdem zur Zeit Gleichungssysteme aufgestellt und gelöst, in denen die Variablen nicht mehr die ursprünglichen Argumente, sondern die in Vorarbeiten als optimal angepaßt ermittelten Funktionen sind. So liefert die Lösung des endgültigen linearen Gleichungssystems das System der linearen Funktionaloperatoren, die lineare und nicht-lineare Funktionen zu Polynomen verknüpfen, durch die der  $O_2$ -Verbrauch möglichst genau erklärbar wird.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. An Albinoratten wurden zwei Fragenkomplexe untersucht, und zwar
  - (a) in welchem Maß der Gasumsatz und das Körpergewicht durch Antithyreoidika, andere stoffwechselhemmende Substanzen, Hormone, Hormonbruchstücke und Alloxan verändert werden, und
  - (b) welche Schwankungen des  $O_2$ -Verbrauches durch die Variabilität von Umweltfaktoren (Futteraufnahme, Umgebungstemperatur, Luftfeuchte, Luftdruck) erklärt werden können.
2. Alle Tiere wurden histologisch, histotopochemisch, teilweise biochemisch und quantitativ-morphologisch untersucht. Dadurch konnten die mit den verschiedenen Stoffwechselzuständen korrelierten morphologischen Zustandsbilder der endokrinen Drüsen und der Leber ermittelt werden.

3. Körpergewichtsänderungen und  $O_2$ -Verbrauchsänderungen wurden als Zeitvariable besonders sorgfältig analysiert. Neben elementar-statistischen Tests und 2-dimensionaler Regressionsanalyse wurden zunehmend aus der höheren Analysis stammende numerische Verfahren verwandt; besonders wertvoll war die Einbeziehung linearer Differentialgleichungen und Differentialgleichungssysteme höherer Ordnung, außerdem die n-dimensionale Regressionsanalyse.
4. Alle stoffwechselblockierenden Substanzen führen zu Abklingvorgängen. Die analytischen Ausdrücke, partikuläre Integrale von Differentialgleichungen höherer Ordnung, gestatten eine genaue formale Beschreibung des Prozesses. Bei stark wirksamen Hemmern des Gasumsatzes setzt sich der Abklingvorgang, der als steady-state betrachtet wird, meist aus einem anfänglichen „pre-steady-state-Überschuß“, dem monotonen Dekrement und einer bald insuffizient werdenden Gegenregulation des Systems zusammen. Der  $O_2$ -Verbrauch klingt endlich auf einen Minimalumsatz ab ( $O_2$ -Bedarf bei vita minima). Der ganze Vorgang kann als sehr stark gedämpfter, aperiodischer Einschwingvorgang auf das neue Soll-Niveau gelten.
5. Zum aperiodischen Vorgang addiert sich bei inkonstanten Umweltbedingungen eine periodische Komponente, die meist durch Temperaturschwankungen erklärbar ist. Diese kurzzeitigen  $O_2$ -Schwankungen können als Resonanzerscheinungen aufgefaßt werden, da bei unterschiedlicher, aber einfach proportionaler Amplitude regelmäßig übereinstimmende Kreisfrequenzen und meist auch Phasengleichheit festgestellt werden können. Es ist möglich, durch Pharmaka Phasenverschiebungen zu erzeugen, besonders aber die Resonanz zu hemmen. Dijodtyrosin wirkt ausnahmsweise als kräftiger Enthemer, indem es die Eigendämpfung des Systems aufhebt.
6. Es ist möglich, die Saisonanpassung des  $O_2$ -Verbrauches im Laboratorium zu imitieren. Langzeitige lineare oder exponentielle Umwelttemperaturänderung bedingt eine gegenläufige, langfristige Änderung des Gasumsatzes. Dieser Effekt kann durch chemische Blockade des Systems überspielt werden.
7. Durch Konkordanzanalyse und andere Verfahren kann gezeigt werden, daß der tierische Organismus ein System vermaschter Regelkreise ist. Homöostase ist demnach ein Zustand, den der Organismus als ein vieldimensionales System voneinander abhängiger Veränderlicher durch dauernde Herstellung eines Fließgleichgewichtes aufrechtzuerhalten bestrebt ist. Absolute Homöostase in lebenden Organismen gibt es nicht; die Überlebenschance besteht vielmehr gerade darin, daß sich das System unter gegebenen Umweltbedingungen statistisch „so gut wie möglich“ auf eben diese Bedingungen einstellt. Das Überleben ist offenbar ein statistisches Problem nichtlinearer Optimierung.

Diese Untersuchung wurde mit dankenswerter Unterstützung durch einen Forschungsauftrag des Staatssekretariates für Hochschulwesen der DDR durchgeführt. Ständige Mitarbeiter: D. MARZOTKO und R. SCHMIDT. Weiterhin waren beteiligt: R. ADAM, P. BRÜCKMANN, U. FISCHER, F. GROH (Institut für Experimentelle Medizin, Halle), R. HAMMER, K. KAMINSKI, R. KLEINE (Physiologisch-Chemisches Institut, Halle), W. LEUTERITZ, P. MAISZER, E. MANTEL (I. Medizinische Klinik, Halle), J. PEIL (Institut für Numerische Mathematik, Halle), S. SCHMIDT, A. SCHREIBER, R. THIELE, C. WANKA, T. WICHMANN, V. ZACHÄUS. Rechentechnische Assistenz: Leitende medizinisch-technische Assistentin R. PIEPER, Graphische Gestaltung: Akademischer Bildhauer H. HELWIN.

## ZITIERTE LITERATUR

- BRAINES, S. N., NAPALKOW, A. W. & SWETSCHINSKI, W. B., 1964. Neurokybernetik. Dt. Ausg. hrsg. von G. Klaus. VEB Verl. Volk u. Gesundheit, Berlin.
- DRISCHEL, H., 1959/60. Kybernetik und Biologie. *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Lpz. (Math.-nat. R.)* **9**, 733–744.
- 1961. Der heutige Stand der Kenntnisse von den endokrinen Regulationsstörungen. *Rezensb. Jb. ärztl. Fortbild.* **9**, 18–28.
- 1964. Dynamische Eigenschaften kybernetischer Systeme des Organismus. *Materia med. Nordmark* **16**, 730–745.
- EHRENBRAND, F., 1954. Untersuchungen über Genese und Funktion der parafollikulären Zellen der Schilddrüse. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **60**, 337–354.
- 1954/55a. Beiträge zur Morphokinese der Nebennierenrinde bei experimenteller Hyperthyreose. *Anat. Anz.* **101**, 41–63.
- 1954/55b. Leberstudien bei experimenteller Hyperthyreose. *Anat. Anz.* **101**, 315–356.
- SCHARF, J. H. & BURCKHART, T., 1958. Zur Kenntnis der synchronen Morphokinese von Nebenniere und Leber. *Acta neuroveg.* **17**, 63–76.
- & OSTER, N., 1960. Nebennierenrinde und Leber der weißen Ratte nach Beeinflussung durch p-Oxypropioiphenon, Methylthiouracil und 2,3-Dithiopropanol. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **66**, 358–392.
- FÖRSTER, W., HERRMANN, C., SCHARF, J. H. & EHRENBRAND, F., 1955. Korrelationen zwischen Stoffwechsel-, Schilddrüsen- und Hypophysenveränderungen bei Ratten nach chronischer Verabreichung von NaJ, BAL und Methionin. *Arch. exp. Path. Pharmac.* **225**, 195–209.
- GREER, M. A., 1951a. The effect on endogenous activity of feeding desiccated thyroid to normal human subjects. *New Engl. J. Med.* **244**, 385–390.
- 1951b. Evidence of hypothalamic control of the pituitary release of thyrotrophin. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **77**, 603–608.
- 1952. The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. *J. clin. Endocr. Metab.* **12**, 1259–1268.
- 1955. Demonstration of thyroïdal response to exogenous thyrotropin in rats with anterior hypothalamic lesions. *Endocrinology* **57**, 755–756.
- 1957. The influence of the central nervous system on the control of thyrotrophin secretion. *Ciba Fdn. Colloq. Endocr.* **10**, 34–47.
- 1959. Correlation of radioiodine uptake with thyroid weight in the mouse at varying levels of exogenous and endogenous thyrotropin stimulation. *Endocrinology* **64**, 724–729.
- & DEENEY, J. M., 1959. Antithyroid activity elicited by the ingestion of pure progoitrin, a naturally occurring thioglycoside of the turnip family. *J. clin. Invest.* **38**, 1465–1474.
- SCOW, R. O. & GROBSTEIN, C., 1953. Thyroid function in hypophysectomized mice bearing intraocular pituitary implants. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **82**, 28–30.
- & SHULL, H. F., 1957. A quantitative study of the effect of thyrotropin upon the thyroïdal secretion rate in euthyroid and thyrotoxic subjects. *J. clin. Endocr. Metab.* **17**, 1030–1039.
- WHALLON, J., YAMADA, T. & IINO, S., 1962. Studies on the production of high radioiodine uptake goiter with propylthiouracil. *Endocrinology* **70**, 650–655.
- HAUMANN, W., VOSS, R., SCHARF, J. H. & EHRENBRAND, F., 1957. Neue Wege zur Operationsvorbereitung von Thyreotoxikosen und Basedowstrumen. *Ärztl. Forsch.* **11**, 156–158.
- — 1959. Dämpfung des Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Systems als neuartige Behandlungsmethode thyreotoxischer Erkrankungen. *Endokrinologie* **38**, 1–29.
- LOCKER, A., 1964. Reaktionen metabolisierender Systeme auf experimentelle Beeinflussung, Reiz und Schädigung (Grundprobleme der quantitativen Biologie des Stoffwechsels). *Helgoländer wiss. Meeresunters.* **9**, 38–107.
- MACLAGAN, N. F., BOWDEN, C. H. & WILKINSON, J. H., 1957. The metabolism of thyroid hormones. 2. Detection of thyroxine and tri-iodothyronine in human plasma. *Biochem. J.* **67**, 5–11.
- & SHEAHAN, M. M., 1950. The measurement of oxygen consumption in small animals by a closed circuit method. *J. Endocr.* **6**, 456–462.

- ROGOWITSCH, N., 1889. Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Beitr. path. Anat.* **4**, 455–470.
- SCHARF, J. H., 1954a. Zwischenhirnabhängige Korrelationen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse im Dienste der Stoffwechsel- und Wärmeregulation. In: Physiologie und Pathologie des Wärmehaushaltes. 5. Neurovegetatives Symposium, Wien. Springer, Wien (*Acta neuroveg.* **11**, 100–123).
- 1954b. Zellbildveränderungen in der Adenohypophyse der Ratte während jodbedingter Stoffwechseleränderungen. *Verh. anat. Ges. Jena* **52**, 336–338.
- 1961. Regelung des peripheren Stoffwechsels durch das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-System. In: Regelungsvorgänge in lebenden Wesen. Hrsg. von H. Mittelstaedt. Oldenbourg, München, 105–125.
- 1962. Vorteile und Gefahren der Therapie mit Methylthiouracil. *Die Gesundheitswes.* **17**, 883–884.
- 1963. Experimentelle Voraussetzungen und theoretische Grundlagen zu einer antithyreoidalen Therapie unter Vermeidung zusätzlicher strumigener Effekte. *Nova Acta Leopoldina* **26** (Nr 163), 1–75.
- 1965. Zur Regressionsrechnung in der Morphologie: Funktionelle Anatomie und mathematische Funktion. *Verh. anat. Ges. Jena* **60**, 481–499.
- 1966. Wachstums- und Abklingfunktionen als Beispiele mehrgliedriger Exponentialfunktionen. *Morph. Jb.* **108**, 283–343.
- BORYSENKO, M. & EHRENBRAND, F., 1962. Aktivierung des Nebennierenrindengorgans durch Kochsalzlösungen im Zusammenhang mit der Morphokinese von Adenohypophyse, Schilddrüse und Leber bei der Ratte. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **68**, 176–213.
- EHRENBRAND, F. & FÖRSTER, W., 1954. Zytologische Untersuchungen über die Korrelationen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse bei der Ratte unter Jodbelastung. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* **41**, 132–171.
- & GOLIAH, S., 1960. Veränderungen des Zellbildes des Hypophysenvorderlappens der Ratte unter getrennter und kombinierter Verabreichung von Methylthiouracil, p-Oxypropiphenon und 2,3-Dithiopropanol. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **66**, 251–265.
- — HAUMANN, W. & VOSS, R., 1959. Übt die aktivierte Schilddrüse einen Einfluß auf die Funktion der Epithelkörperchen aus? *Acta biol. med. germ.* **2**, 100–106.
- — — 1959. Regressive Morphokinese in menschlichen BASEDOW-Strumen. *Verh. anat. Ges. Jena* **55**, 339–351.
- & FÖRSTER, W., 1954. Das Zellbild der Rattenhypophyse nach kombinierter Verabreichung einiger Thyreostatica zusammen mit SH-gruppenhaltigen Verbindungen unter besonderer Berücksichtigung der Cytogenese der Thyreidektomiezele. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* **40**, 117–138.
- — 1956a. Über die getrennte Regulation der inkretorischen Funktion und der Proliferation der Schilddrüse durch den Hypophysenvorderlappen bei der Ratte. *Photographie Forsch.* **7**, 116–121.
- — 1956b. The dual regulation of the endocrine functions and the proliferation of the thyroid gland as controlled by the anterior lobe of the pituitary gland of the rat. *Photographie Forsch.* (Engl. ed.) **7**, 116–121.
- — HERRMANN, C. & EHRENBRAND, F., 1954. Über die NaJ-Wirkung auf Gesamtstoffwechsel sowie Morphologie von Schilddrüse und Adenohypophyse bei der Ratte. *Naturwissenschaften* **41**, 406.
- — MUSCHOLL, E., 1954. Über die getrennte Abhängigkeit des Stoffwechselverhaltens und der Schilddrüsenhyperplasie von den  $\beta$ - und  $\gamma$ -Zellen der Adenohypophyse bei der Ratte nach gemeinsamer Verabreichung von Thyreostatica und SH-gruppenhaltigen Substanzen. *Naturwissenschaften* **41**, 146.
- HAMMER, R., LEUTERITZ, W., SCHMIDT, R. & MARZOTKO, D., 1966. Verteilung der A- und B-Zellen sowie des Inselquotienten nach contra-insulärer, antithyreoidaler und antadenohypophysärer Behandlung im Inselorgan der weißen Ratte. *Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.* **69**, 659–685.
- MARZOTKO, D., SCHMIDT, R., BRÜCKMANN, P. & MAISZER, P., 1965. Weitere Untersuchungen

- über Gasstoffwechsel und Körpergewicht bei weißen Ratten im chronischen Versuch bei Verabreichung von Alloxan, p-Hydroxypropioiphenon, Dijodtyrosin sowie Methylthiouracil einzeln und in Kombination. *Endokrinologie* **47**, 237–254.
- — & FISCHER, U., 1966. Tierexperimentelle Untersuchungen an weißen Ratten über das Auftreten einer Koppelung der kurzzeitigen Oscillationen des Luftdruckes und der Luftfeuchte mit den kurzzeitigen Schwankungen des O<sub>2</sub>-Verbrauches unter antithyreoidaler, antadenohypophysärer und contrainsulärer Behandlung. *Arch. phys. Ther. Baln. Klim.* **18**, 65–84.
- — GROH, F. & WICHMANN, TH., 1965. Neue Befunde über die Abhängigkeit des O<sub>2</sub>-Stoffwechsels bei weißen Ratten von Temperatur, Luftfeuchte und Luftdruck sowie vom Serum-Jod-Quotienten. *Endokrinologie* **48**, 201–220.
- — & HAMMER, R., 1965. Die kurzzeitige Komponente der Gasstoffwechselregelung als Funktion der kurzzeitigen Oscillationen der Umgebungstemperatur. *Endokrinologie* **48**, 303–314.
- — & THIELE, R., 1966. Abhängigkeit des Gasstoffwechsels vom Körpergewicht und vom Futterverbrauch während antithyreoidaler und contrainsulärer Behandlung bei weißen Ratten. *Endokrinologie* **49**, 235–252.
- — & ZACHÄUS, V., 1965. Das Verhalten der Gewichte von Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren unter chronischer Einwirkung von Methylthiouracil, p-Hydroxypropioiphenon, Dijodtyrosin, Alloxan und deren Kombinationen. *Endokrinologie* **47**, 171–178.
- PEIL, J., MARZOTKO, D. & SCHMIDT, R., 1965. Vorstudien zu einer exakten Regelungstheorie des Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Systems in Abhängigkeit von der Umwelttemperatur. *Elektron. Inform. Verarb. Kybernetik.* **1**, 99–125.
- SAFFARI, E., 1964. Histologische, histotopochemische und sequentialanalytische Untersuchungen über die Frage des unterschiedlichen Aktivierungsgrades von Endocrinium und Leber nach Operation, Muskelhomoiotransplantation und Plaststoffimplantation beim Meer-schweinchen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **71**, 32–84.
- SCHMIDT, R. & MARZOTKO, D., 1965. Zur Frage der Vermaschung des Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Systems mit anderen Regelkreisen bei der weißen Ratte auf Grund einer multiplen Konkordanzanalyse. *Biol. Rdsch.* **3**, 193–198.
- — MANTEL, E. & WANKA, C., 1965. Nebenwirkungen von Methylthiouracil, p-Hydroxypropioiphenon, Dijodtyrosin und Alloxan einzeln und kombiniert verabreicht auf Blutzellzahl, Haemoglobingehalt und Blutzuckerspiegel bei weißen Ratten. *Endokrinologie* **47**, 161–171.
- SCHMIDT, S., KAMINSKI, K. & MARZOTKO, D., 1964. Vergleich zwischen der Wirkung von Thyroxin, Trijodthyronin sowie Dijodtyrosin mit und ohne Methylthiouracilzugabe auf Gasstoffwechsel und Körpergewicht bei der weißen Ratte. *Endokrinologie* **46**, 22–57.
- — & MARZOTKO, D., 1964. Zur Biokybernetik des Gasstoffwechsels und des Körpergewichtes unbehandelter und stoffwechselbelasteter weißer Ratten in Abhängigkeit von der Zeit und von einigen Klimafaktoren. *Endokrinologie* **46**, 139–156.
- WATZKA, M., 1934. Physiologische Veränderungen der Schilddrüse. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **36**, 67–86.
- 1936. Lichtbilderprojektion über physiologische Veränderungen der Schilddrüse. *Verb. anat. Ges., Jena* **43**, 215–218.
- 1938. Schilddrüsenveränderungen unter Temperatureinflüssen. *Forschn. Fortschr.* **14**, 94–96.
- 1941a. Die Beziehung der Schilddrüse zur Körpertemperatur. *Biologie* **10**, 316–325.
- 1941b. Variaciones de la glándula tiroidea por efecto de los cambios de temperatura. *Investigación Progr., Madrid* **12**, 26–31.
- 1941c. Über Sperrvenen in der menschlichen Schilddrüse. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **50**, 366–370.
- 1942. Kapillarhyperämie und Epithelabschilferung an der Schilddrüse Erfrorener. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **51**, 73–86.
- 1943. Die Paraganglien. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Begr. von W. v. Möllendorff. Springer, Berlin, Bd. 6, T. 4, 262–308.
- 1950. Wodurch wird die Temperaturerhöhung nach der Ovulation verursacht? *Dt. med. Wschr.* **75**, 1231–1232.

*Diskussion im Anschluß an den Vortrag SCHARF*

AEBI: Vor etwa 20 Jahren hat MANSFELD (Pecs, Ungarn) über „Thermostyrine“ berichtet; sie sollten die jahreszeitliche Abhängigkeit der Schilddrüse deuten. Stimmen Ihre Beobachtungen über die Abhängigkeit der Schilddrüsenfunktion von Umweltfaktoren mit denen von MANSFELD überein? Läßt sich in Ihren Berechnungen vertreten, daß Sie manche Zahlen auf 6 und 10 Stellen genau angegeben haben?

SCHARF: MANSFELD war ohne Zweifel ein sehr kluger Kopf und ein meisterhafter Experimentator, er wurde nur 2 oder 3 Jahrzehnte zu früh geboren. Seine genialen Ideen konnte er mit dem ihm zur Verfügung stehenden Rüstzeug nicht verwirklichen. Spätere Untersuchungen haben seine Konzeption der „Thermostyrine“ nicht bestätigt. 4 Dezimalstellen nach dem Komma, die in den Wertetabellen angegeben sind, entsprechen der Meßgenauigkeit. Dort, wo mehr Stellen erscheinen, dienen sie der rechentechnischen Kontrolle. Bei umfangreichen Rechnungen mit sehr vielen Operatoren müssen möglichst viele Stellen mitgeführt werden, um den Rundungsfehler in erträglichen Grenzen zu halten. Es soll hierdurch keine Scheingenauigkeit vorgetäuscht werden.

KNÖTIG: Wie wurde die Umgebungstemperatur konstant gehalten? Stimmt Luft- und Bodentemperatur überein? Wichtig für das Tier ist der Wärmeübergang (Wärmefluß). Meist wird auch dort von „Temperatur“ gesprochen, wo der Wärmefluß das wesentliche ist.

SCHARF: Die Tierkäfige gestatten infolge perforierter Bleche eine andauernde Luftzirkulation. Die Stoffwechselgefäße wurden früher in ihrem Bodenteil von Wasser umströmt, das durch einen Thermostaten auf vorgegebener Temperatur gehalten wird. Wir messen jetzt überhaupt unter Wasser. Nur noch Schlauchanschlüsse und Meßgeräte ragen aus dem Wasserbad heraus. Soweit irgend möglich, werden Luft- und Bodentemperatur des Tiergefäßes auf gleicher Temperatur gehalten. Die Messungen erfolgten stets morgens zwischen 6 und 8 Uhr, um aus dem Tageszyklus herauszubleiben.