

Die kalorogene Wirkung der körpereigenen Sympathicusstoffe und ihre Bedeutung für die Wärmeregulation des Warmblüters

OTFRIED STRUBELT¹

Pharmakologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

ABSTRACT: The calorogenic effect of body-own sympathetic compounds and their meaning for the thermoregulation in the homeotherm. The sympathetic nervous system and its transmitter substances adrenaline and noradrenaline contribute to the chemical thermoregulation through stimulation of heat production and to the physical thermoregulation through contraction of skin vessels. Both mechanisms are influenced by ganglionic blocking agents and by blockers of the sympathetic α -receptors. These drugs therefore do not permit differentiation between sympathetic influence on heat production and heat dissipation. Propranolol, a new sympatholytic agent acting exclusively on adrenergic β -receptors, however, does not inhibit the vasoconstricting but the calorogenic action of adrenaline and noradrenaline. Propranolol should therefore be a useful tool for the specific inhibition of the sympathetic influence on heat production. Our experiments showed that this is indeed the case. In awake rats propranolol inhibited completely the increase of oxygen consumption due to artificial lowering of ambient temperature from 30° to 10° C. Heat dissipation in cold (10° C) and hot (37° C) surroundings was not influenced by this agent. In clear contrast to propranolol, chlorpromazine and urethane diminish heat production as well as heat dissipation, both induced by changes of ambient temperature. Confirming results were achieved in anaesthetized rats and normal mice.

EINLEITUNG

Zahlreiche experimentelle Befunde weisen auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems und der körpereigenen Sympathicusstoffe an den Vorgängen der Wärmeregulation hin. So steigt bei Kälteexposition wie auch bei Überwärmung die Produktion von Katecholaminen stark an (LEDUC 1961, SYMBAS et al. 1964). Andererseits wird die Wärmeregulation gestört, wenn man das sympathico-adrenale System durch Entfernung des Nebennierenmarks (ONTI 1941, SCHAEFFER 1946, MORIN 1946, THIBAUT 1949, COTTLE & CARLSON 1956, CHATONNET, TANCHE & GUIEU 1961) durch Sympathektomie (FREUND & JANSEN 1923, BERTI, LENTATI & USARDI 1965), durch Ganglienblocker oder Sympathicolytica (HSIEH, CARLSON & GRAY 1957, MOORE & UNDERWOOD 1962, MAICKEL, STERN & TAKABATAKE 1964) in seiner Funktion beeinträchtigt.

¹ Neue Anschrift: Pharmakologisches Institut, Medizinische Akademie, Lübeck.

Der Einfluß des sympathischen Nervensystems beziehungsweise der Sympathicusstoffe erstreckt sich sowohl auf die chemische wie auf die physikalische Wärmeregulation. An den Vorgängen der Wärmebildung nehmen die körpereigenen Sympathicusstoffe Adrenalin und Noradrenalin infolge ihrer stoffwechselsteigernden Wirkung teil. Als Beispiel für diese Wirkung ist in Abbildung 1 der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs

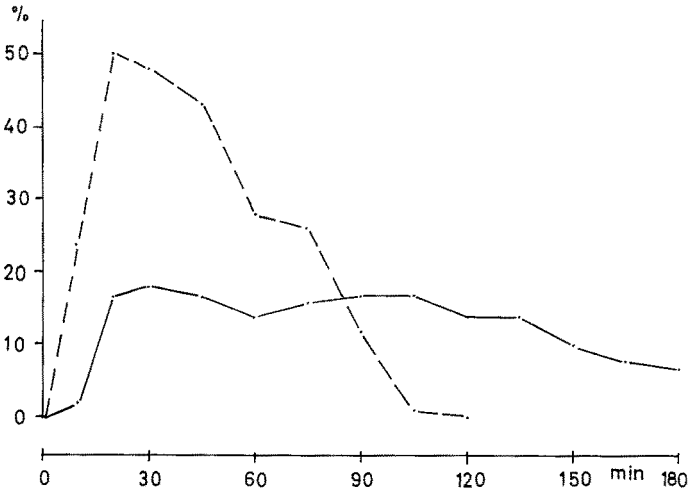


Abb. 1: Sauerstoffverbrauch Urethan-narkotisierter Ratten (1,2 g/kg i. m.) nach intraperitonealer Injektion von 0,4 mg/kg Adrenalin-bitartrat (ausgezogene Linie) und 0,6 mg/kg Noradrenalin-bitartrat (gestrichelte Linie). Mittelwerte aus je 5 Versuchen. Versuchstemperatur 30° C. Angaben in Prozent der Ausgangswerte

narkotisierter Ratten nach intraperitonealer Injektion von 0,4 mg/kg Adrenalin-bitartrat und 0,6 mg/kg Noradrenalin-bitartrat dargestellt. Noradrenalin steigert den Stoffwechsel intensiv und kurzfristig, Adrenalin weniger stark, dagegen über einen längeren Zeitraum. Auf den kalorigenen Effekten des Sympathicus beziehungsweise der körpereigenen Sympathicusstoffe beruht nach den Untersuchungen von HSIEH & CARLSON (1957) die kälteinduzierte Energiebildung außerhalb der Muskulatur, die „non-shivering thermogenesis“. Die Autoren schlossen dies aus Versuchen, in denen sie an curarisierten Ratten durch Ganglienblocker und Sympathicolytica den kältebedingten Anstieg der Wärmeproduktion verhindern konnten.

Adrenalin und Noradrenalin sind aber infolge ihrer peripher gefäßverengenden Wirkung auch an der physikalischen Wärmeregulation entscheidend beteiligt: Sie bewirken bei Kälteexposition eine Drosselung der peripheren Durchblutung und damit eine Verminderung der Wärmeabgabe. Da Ganglienblocker und herkömmliche Sympathicolytica nicht nur die Stoffwechseleffekte, sondern auch die gefäßverengenden Wirkungen der Sympathicusstoffe beeinflussen (NICKERSON 1949), ist es mit ihnen nicht möglich, den Anteil des Sympathicus an der Wärmebildung von seinen Effekten auf die Wärmeabgabe zu trennen.

Seit einiger Zeit kennen wir nun eine neue Gruppe adrenolytischer Substanzen, die keinen Einfluß auf die gefäßverengenden und blutdrucksteigernden Wirkungen der

Sympathomimetica ausüben (POWELL & SLATER 1958, GLOVER, GREENFIELD & SHANKS 1962, DORNHORST & ROBINSON 1962), wohl aber ihre cardialen (HAAS 1964) und, wie wir in eigenen Untersuchungen feststellen konnten (STRUBELT 1965), auch ihre kalorigen Effekte verhindern können. Wir bezeichnen diese Pharmaka als β -Sympathicolytica oder β -Blocker. In Abbildung 2 ist der Einfluß einer solchen Substanz auf die Wirkungen der körpereigenen Sympathicusstoffe Adrenalin und Noradrenalin dar-

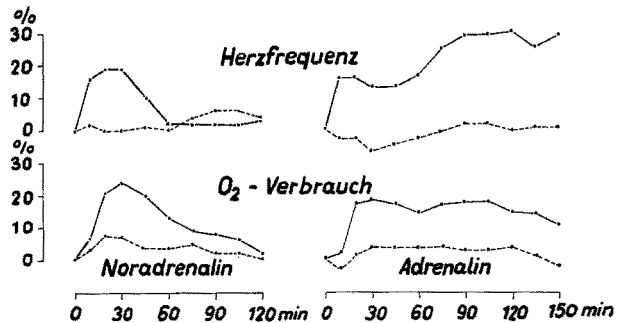


Abb. 2: Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch Urethan-narkotisierter Ratten (1,2 g/kg i. m.) nach i. p. Injektion von 0,3 mg/kg Noradrenalin-bitartrat und 0,4 mg Adrenalin-bitartrat ohne Vorbehandlung (ausgezogene Linien) und nach vorheriger Gabe von 5 mg/kg Propranolol i. p. (gestrichelte Linien). Mittelwerte aus je 5 Versuchen. Versuchstemperatur 30° C. Angaben in Prozent der Ausgangswerte

gestellt. Sauerstoffverbrauch und Herzfrequenz narkotisierter Ratten nach 0,3 mg/kg Noradrenalin-bitartrat und 0,4 mg/kg Adrenalin-bitartrat sind ohne Vorbehandlung als ausgezogene Linien und nach vorheriger Gabe des β -Blockers Propranolol als gestrichelte Linien dargestellt. Wie zu sehen, verhindert der β -Blocker neben den positiv chronotropen auch die kalorigen Wirkungen beider Sympathicusstoffe.

Ein solches selektives Sympathicolyticum sollte deshalb den Anteil des Sympathicus an der gegenregulatorisch gesteigerten Wärmebildung verhindern können, ohne gleichzeitig seine Wirkung auf die physikalische Wärmeregulation, das heißt also die Wärmeabgabe, zu verändern. Tatsächlich konnten BRÜCK & WÜNNENBERG (1965) am Meerschweinchen mit dem β -Sympathicolyticum Pronethalol (Nethalide) eine Blockade der kälteinduzierten extramuskulären Thermogenese erzielen. Aus ihren Versuchen geht aber nicht hervor, inwieweit Pronethalol auch die physikalische Wärmeregulation beeinflusst. Ich möchte im folgenden berichten, wie das β -Sympathicolyticum Propranolol (BLACK et al. 1964) auf die Wärmeregulation der Ratte wirkt.

METHODIK

Wir verwendeten ausgewachsene männliche Wistarratten im Gewicht von 200 bis 300 g, denen 15 bis 20 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen wurde. Die Versuche erfolgten in einem rechteckigen Stoffwechselgefäß aus Eisenblech mit einem Volumen von etwa 5000 ccm. Dieser Behälter befand sich in einem Wasserbad, das

durch einen Thermostaten und Eiswasserkühlung auf beliebige Temperaturen gebracht werden konnte. Durch zwei gegenüberliegende Öffnungen war das Gefäß an die Pumpe eines Diaferometers (Fa. Kipp und Zonen) angeschlossen, mit dem wir Sauerstoffverbrauch und respiratorischen Quotienten kontinuierlich messen konnten. Der Luftstrom durch das Gefäß betrug 1,7 l/min, die CO₂-Konzentration lag zwischen 0,1 und maximal 0,4 ‰. Die Rektaltemperatur wurde mit einem Thermoelement gemessen. Die Versuche erfolgten an wachen Ratten oder an Tieren, die 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn mit 1,2 g/kg Urethan narkotisiert worden waren. In den Narkoseversuchen wurde mit einem Elektrokardiographen auch die Herzfrequenz registriert.

Vor Beginn des Hauptversuchs wurden bei einer Temperatur von 30° C bei wachen und von 33,5° C bei narkotisierten Ratten die Ausgangswerte bestimmt. Als β -Blocker verwendeten wir Propranolol (Dociton®), das gegenüber anderen, ähnlich wirkenden Substanzen den Vorteil besitzt, bei Indifferenztemperatur Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur nicht zu verändern (STRUBELT 1965). Die einzelnen Versuchsgruppen bestanden aus 5 bis 8 Tieren; in jeder Gruppe wurden die zu gleichen Zeiten gemessenen Werte gemittelt und hiermit der zeitliche Verlauf der untersuchten Parameter bestimmt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse unserer Versuche an wachen Ratten bei Kälteexposition dargestellt. Im Zeitpunkt 0 wurde die Umgebungstemperatur von 30° auf 10° C gesenkt. Die bei 0 angegebenen Werte sind die bei 30° C bestimmten Ausgangswerte. Bei den Kontrolltieren – ausgezogene Linie – ist der Sauerstoffverbrauch bereits bei der ersten Messung nach 10 Min. gegenüber dem Ausgangswert um 80 ‰ gesteigert; er bleibt auf dieser Höhe bis zum Ende des Versuchs. Mit Hilfe dieser Stoffwechselsteigerung können die unbehandelten Ratten ihre normale Körpertemperatur vollständig aufrechterhalten – in den ersten 20 Min. ist sogar eine leichte, gegenregulatorische Steigerung der Rektaltemperatur vorhanden. Nach Behandlung mit dem β -Blocker Propranolol – das ist die gestrichelte Linie – unterbleibt die gegenregulatorische Stoffwechselsteigerung dagegen in den ersten 30 Min. der Kälteexposition nahezu vollständig. In der zweiten halben Stunde steigt der Sauerstoffverbrauch dann infolge des Abklingens der Propranolol-Wirkung langsam an und erreicht etwa nach 60 Min. das Niveau der Kontrolltiere. Infolge der geringeren Wärmebildung können diese sympathicolytisch behandelten Tiere ihre Körpertemperatur zunächst nicht aufrechterhalten. Mit dem Einsetzen der gegenregulatorischen Stoffwechselsteigerung gleicht sich aber ihre Rektaltemperatur langsam wieder an den Ausgangswert an. Eine dritte Versuchsgruppe, die als gepunktete Linie dargestellt ist, erhielt 8 mg/kg Chlorpromazin (Megaphen®). Wir haben diese Versuche durchgeführt, weil die Wirkung des Chlorpromazins auf die Wärmeregulation bekannt und ihr Wirkungsmechanismus eingehend untersucht worden ist (CERLETTI & ROTHLIN 1955, USINGER 1957, KOLLIAS & BULLARD 1964). Nach Chlorpromazin ist die kälteinduzierte Stoffwechselsteigerung geringer als bei den Kontrollen, jedoch größer als bei den mit Propranolol behandelten Tieren. Dagegen fällt die Rektaltemperatur nach Chlorpromazin erheblich stärker ab als nach Propranolol.

Die gleichen Kälteversuche wurden auch an narkotisierten Ratten unternommen (Abb. 4). Die Narkose allein bedingt bereits eine deutliche Einschränkung der Gegenregulation. Der Sauerstoffverbrauch steigt im Vergleich zu den wachen Kontrolltieren (Abb. 3) verzögert und langsamer an und erreicht nur Maximalwerte, die 50 % über den Ausgangswerten liegen. Die Rektaltemperatur fällt kontinuierlich ab; in der zweiten Stunde kommt es dann infolge der tiefen Körpertemperatur auch zu einem sekundären Abfall des Sauerstoffverbrauchs. Die Behandlung mit 20 mg/kg Propranolol

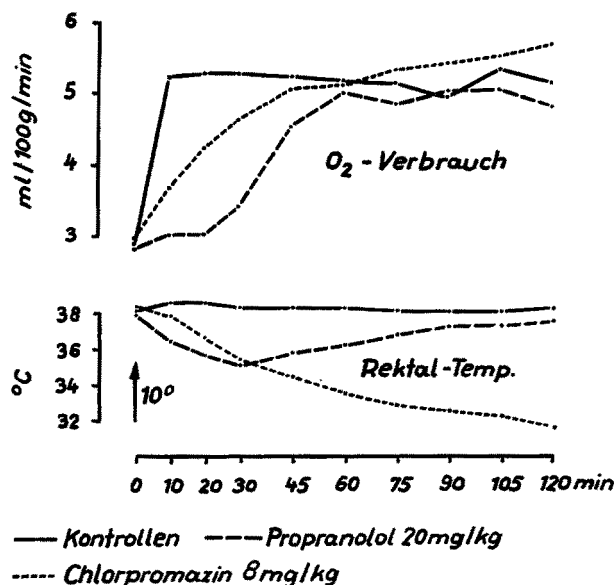


Abb. 3: Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur wacher Ratten bei Kälteexposition; im Zeitpunkt 0 wurde die Umgebungstemperatur von 30° auf 10° C gesenkt. Ausgezogene Linien: Kontrollen; gestrichelte Linien: 20 mg/kg Propranolol i. p. im Zeitpunkt 0; gepunktete Linien: 8 mg/kg Chlorpromazin i. p. im Zeitpunkt 0. Mittelwerte aus je 5 bis 8 Versuchen

verstärkt die Wirkung der Narkose auf die Wärmeregulation: Die Wärmebildung wird weiter eingeschränkt, die Rektaltemperatur fällt schneller ab. Noch stärker wirkt Chlorpromazin, das wir in diesen Versuchen allerdings in der höheren Dosis von 20 mg/kg gegeben haben.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten der Herzfrequenz; diese steigt bei den Kontrolltieren zunächst parallel zum Sauerstoffverbrauch an, um später unter den Ausgangswert abzufallen. Ein ähnlicher, wenn auch schwächerer Anstieg findet sich bei den Chlorpromazin-behandelten Tieren. Propranolol verhindert demgegenüber die kälteinduzierte Tachykardie vollständig, obwohl es den Sauerstoffverbrauch im Vergleich zu Chlorpromazin weniger stark einschränkt. Diese besondere cardiale Wirkung hat aber offenbar keinen Einfluß auf die Sauerstoffversorgung der Gewebe. In Versuchen an Mäusen (ESTLER, STRUBELT & AMMON 1965) fanden wir nach Propranolol und Kälteexposition keine auf eine Anoxie hindeutende Vermehrung der Milchsäurekonzentrationen in Leber und Muskulatur.

Entsprechen unsere Ergebnisse nun der theoretischen Annahme, daß ein β -Blocker zwar die sympathische Wärmebildung, nicht aber die Regelung der Wärmeabgabe beeinflusst? Zur Klärung dieser Frage haben wir in jeder Versuchsgruppe aus Sauerstoff-

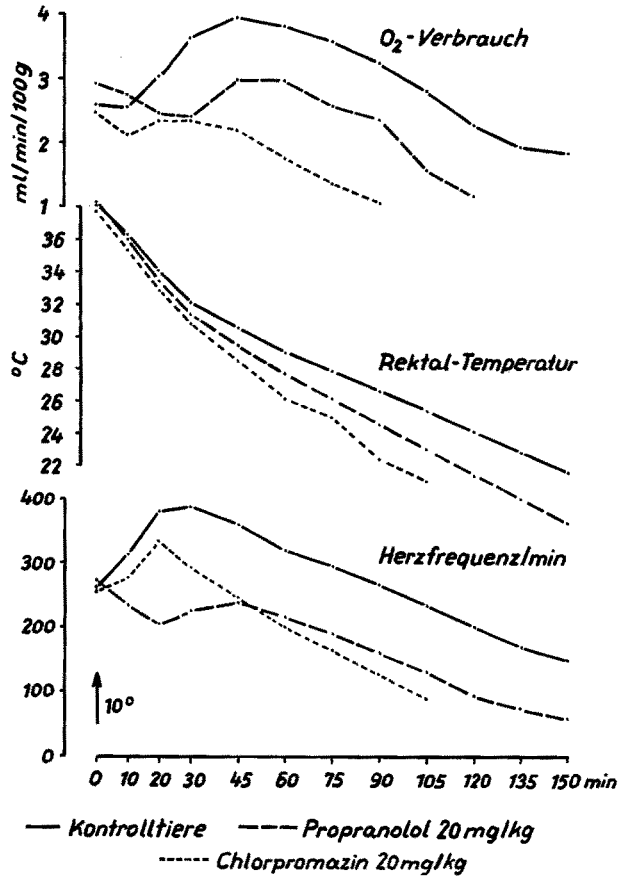


Abb. 4: Sauerstoffverbrauch, Rektaltemperatur und Herzfrequenz narkotisierter Ratten (1,2 g/kg Urethan i. p.) bei Kälteexposition; im Zeitpunkt 0 wurde die Umgebungstemperatur von 33,5° auf 10° C gesenkt. Ausgezogene Linien: Kontrolltiere; gestrichelte Linien: 20 mg/kg Propranolol i. p. im Zeitpunkt 0; gepunktete Linien: 20 mg/kg Chlorpromazin i. p. im Zeitpunkt 0. Mittelwerte aus je 5 Versuchen

verbrauch und respiratorischem Quotienten die gesamte Wärmebildung in den ersten 30 Min. der Kälteexposition errechnet (Tab. 1). Die zeitliche Begrenzung wurde vorgenommen, da nur innerhalb dieser Zeit mit einer vollen Wirksamkeit der untersuchten Pharmaka zu rechnen ist. Wir verwendeten als Bezugsgröße die Gruppe der wachen, unbehandelten Ratten und berechneten, um wieviel cal/g Körpergewicht sich die Wärmebildung der einzelnen Versuchsgruppen in den ersten 30 Min. der Kälteexposition von der der wachen Kontrolltiere unterscheidet (Tab. 1, Spalte 1). In der zweiten Spalte sind die Änderungen der Rektaltemperatur während des gleichen Zeitraums

aufgeführt. Setzt man nun die Wärmekapazität des Organismus gleich der des Wassers und die Rektaltemperatur gleich der Körpertemperatur, so entspricht der Abfall der Rektaltemperatur dem Verlust an Wärmeinhalt beziehungsweise der zusätzlichen Wärmeabgabe in cal/g Körpergewicht. Dies ist natürlich nur eine ungefähre Näherung, die aber für einen orientierenden qualitativen Vergleich ausreicht.

Tabelle 1

Wärmebildung und Änderung der Körpertemperatur bei kälteexponierten Ratten (10° C) in den ersten 30 Minuten

Versuchsgruppe	Abweichung der Wärmebildung von der wacher Kontrolltiere (cal/g)	Änderung der Rektaltemp. (° C)
wach, Kontrolltiere	∅	+ 0,2
wach, Propranolol 20 mg	— 2,8	— 3,1
wach, Chlorpromazin 8 mg	— 1,6	— 3,0
wach, Chlorpromazin 20 mg	— 3,3	— 5,2
Urethan 1,2 g	— 3,2	— 6,0
Urethan 1,2 g + Propranolol 20 mg	— 3,9	— 6,8

Die mit 20 mg/kg Propranolol behandelten wachen Ratten produzieren in den ersten 30 Min. der Kälteexposition 2,8 cal/g Körpergewicht (KG) weniger als die Kontrolltiere; durch Abnahme ihrer Körpertemperatur geben sie demgegenüber 3,1 cal/g KG zusätzlich ab. Die in dieser Versuchsgruppe im Vergleich zu den Kontrollen durch den Abfall der Körpertemperatur zusätzlich abgegebene Energiemenge entspricht also etwa dem Minus an Wärmebildung gegenüber den Kontrollen. Dies bedeutet, daß die gesamte Wärmeabgabe der Propranololtiere in Kälte annähernd so groß sein muß wie die der Kontrolltiere. Nach 8 mg/kg Chlorpromazin bleibt die Wärmebildung um 1,6 cal unter der der Kontrolltiere; die Rektaltemperatur fällt jedoch um 3° C. Diese Tiere geben also im Vergleich zu den Kontrollen zusätzlich mehr Energie als die Differenz der Energiebildung ab. Die Wärmeabgabe der Megaphentiere ist deshalb größer als die der Kontrollen. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da ein hemmender Einfluß von Chlorpromazin auf die physikalische Wärmeregulation mehrfach beschrieben worden ist (CERLETTI & ROTHLIN 1955, KOLLIAS & BULLARD 1964). Das gleiche gilt für die höhere Megaphendosis — 3,3 cal gegenüber 5,2° C Temperaturabfall, und auch für die Urethannarkose — 3,2 cal gegenüber 6° C Temperaturabfall. Propranolol führt bei den Urethan-narkotisierten Tieren zu einer weiteren Abnahme der Wärmebildung, die mit 0,7 cal aber wiederum so groß ist wie die zusätzliche Abnahme der Körpertemperatur von 0,8° C.

Diese Gegenüberstellung zeigt also, daß der β -Blocker Propranolol die kälteinduzierte Wärmebildung hemmt, die Wärmeabgabe in Kälte dagegen im Vergleich zu den Kontrollen wenig oder gar nicht beeinflusst. Chlorpromazin und Urethan hemmen demgegenüber sowohl die chemische wie die physikalische Wärmeregulation. Insoweit bestätigt das Experiment unsere theoretischen Überlegungen. Nicht zu vereinbaren mit der Theorie ist allerdings das Ausmaß der Propranololwirkung auf die Thermogenese.

Der β -Blocker verhindert die kälteinduzierte Stoffwechselsteigerung ja nicht nur teilweise, sondern zu 100 % (Abb. 3). Diese Wirkung ist auch nicht nur an die erste Phase der Gegenregulation gebunden; sie zeigt sich in gleicher Weise, wenn man Propranolol 30 Min. nach Beginn der Kälteexposition bei bereits voll bestehender Gegenregulation injiziert.

Die vollständige Hemmung der kälteinduzierten Wärmebildung nach Propranolol läßt sich nicht allein durch eine Aufhebung der sympathisch bedingten extramuskulären Thermogenese, der „non shivering thermogenesis“, erklären. Diese ist nämlich nach den Angaben der Literatur (DAVIS & MAYER 1955, DAVIS 1963) an der Wärmebildung der nicht akklimatisierten Ratte in Kälte nur zu etwa 40 bis 50 % beteiligt; die übrige Energiebildung erfolgt in der Muskulatur. Demnach muß angenommen werden, daß Propranolol auch die kälteinduzierte Wärmebildung in der Muskulatur verhindert. Tatsächlich setzte das Muskelzittern in den meisten Propranolol-Versuchen später ein als bei den Kontrollen. Da eine Einflußnahme des Sympathicus auf die kälteinduzierte Wärmebildung der Muskulatur bisher nicht beschrieben wurde, bleibt zunächst offen, wie die vollständige Hemmung der kälteinduzierten Wärmebildung der Ratte durch Propranolol zu erklären ist.

Auch an der Maus verhindert Propranolol die kompensatorische Steigerung des äußeren Stoffwechsels bei Kälteexposition. In Abbildung 5 ist der bei 28° und 0° C mit Spirometer und Trockenabsorbieren bestimmte Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse dar-

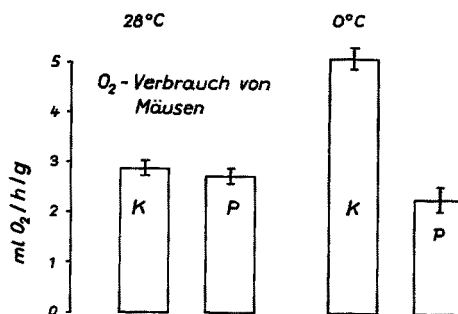


Abb. 5: Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse bei 28° und 0° C Umgebungstemperatur. K: Kontrolltiere; P: 20 mg/kg Propranolol i. p. Versuchsdauer 60 Min. Mittelwerte aus 5 Versuchserien an je 10 in Einzelkäfigen sitzenden Mäusen

gestellt. Die Versuchsdauer betrug 60 Min. K sind die Kontrollen, P die mit 20 mg/kg Propranolol behandelten Tiere. Bei der Indifferenztemperatur von 28° C hat Propranolol (entsprechend unseren früheren Versuchen an Ratten) keinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch. Bei 0° C steigern die Kontrolltiere ihren Stoffwechsel um 76 %; die Wärmebildung der sympathicolytisch behandelten Tiere bleibt demgegenüber sogar um 16 % unter dem bei 28° C gemessenen Wert. Entsprechend der geringeren Wärmebildung fiel die Rektaltemperatur der Propranolol-Mäuse im Mittel um 17,1° C ab, während die der Kontrolltiere nur um 3,6° C abnahm.

Im Unterschied zum Verhalten bei Kälte wird die Wärmeregulation der Ratte bei Hitzeexposition durch Propranolol nicht beeinflusst (Abb. 6). Die ausgezogene Linie

entspricht der Rektaltemperatur wacher Kontrolltiere, die gestrichelte Linie der Propranolol-behandelter Tiere. Im Zeitpunkt 0 wurde die Umgebungstemperatur auf 37° C erhöht. Die Temperatur steigt in beiden Gruppen in gleicher Weise zunächst bis auf etwa 40,8° C an und bleibt dann etwa auf dieser Höhe bis zum Versuchsende. Da

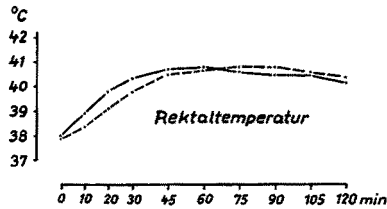


Abb. 6: Rektaltemperatur wacher Ratten bei Hitzeexposition. Im Zeitpunkt 0 wurde die Umgebungstemperatur von 30° auf 37° C erhöht. Ausgezogene Linie: Kontrollen; gestrichelte Linie: 20 mg/kg Propranolol i. p. im Zeitpunkt 0. Mittelwerte aus je 5 Versuchen

der Warmblüterorganismus einer Überwärmung nur durch physikalische Maßnahmen entgegenwirken kann, zeigt auch dieser Versuch den fehlenden Einfluß des β -Blockers auf die physikalische Wärmeregulation der Ratte. In Urethannarkose und nach Chlorpromazin steigt unter gleichen Verhältnissen die Rektaltemperatur demgegenüber bis über 42° C an.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Das β -Sympathicolyticum Propranolol verhindert bei Ratten die kalorigenen Wirkungen der körpereigenen Sympathicusstoffe Adrenalin und Noradrenalin.
2. Propranolol blockiert ebenfalls die kälteinduzierte (10° C) Steigerung des Sauerstoffverbrauchs (chemische Wärmeregulation), beeinflusst dagegen die Wärmeabgabe in Kälte (10° C) und Hitze (37° C) (physikalische Wärmeregulation) wenig oder gar nicht.
3. Die durch Propranolol verursachte Thermoregulationsstörung ist also durch eine isolierte Ausschaltung der gegenregulatorischen Wärmebildung gekennzeichnet. Nach Chlorpromazin und Urethan ist dagegen auch die physikalische Wärmeregulation beeinträchtigt.
4. Die Hemmung der kälteinduzierten Thermogenese durch Propranolol umfaßt nicht nur die extramuskuläre Wärmebildung (non-shivering thermogenesis), sondern die gesamte Thermogenese. Die Ursache der Propranolol-Wirkung auf die muskuläre Wärmebildung bleibt zunächst unklar.
5. Auch bei Mäusen wird die Steigerung des Stoffwechsels in Kälte (0° C) durch Propranolol verhindert.

ZITIERTE LITERATUR

- BERTI, F., LENTATI, R. & USARDI, M. M., 1965. Effects of cold exposure on heart function in immunosympathectomized rats. *Medna Pharmac. exp.* **13**, 227–232.
- BLACK, J. W., CROWTHER, A. F., SHANKS, R. G., SMITH, L. H. & DORNHORST, A. C., 1964. A new adrenergic β -receptor antagonist. *Lancet* **1964** (Pt 1), 1080.
- BRÜCK, K. & WÜNNENBERG, B., 1965. Blockade der chemischen Thermogenese und Auslösung von Muskelzittern durch Adrenolytika und Ganglienblockade beim neugeborenen Meer-schweinchen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **282**, 376–389.
- CERLETTI, A. & ROTHLIN, E., 1955. Untersuchungen zur Frage der pharmakodynamisch induzierten Hypothermie. *Acta neuroveg.* **11**, 260–274.
- CHATONNET, J., TANCHE, M. & GUIEU, J. D., 1961. Calorigenic action of adrenalin and noradrenalin in conditions of maximum thermogenesis to cold. *J. Physiol., Paris* **53**, 296–298.
- COTTLE, W. H. & CARLSON, L. D., 1956. Regulation of heat production in cold-adapted rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **92**, 845–849.
- DAVIS, TH. R. A., 1963. Nonshivering thermogenesis. *Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol.* **22**, 777–782.
- & MAYER, J., 1955. Demonstration and quantitative determination of the contributions of physical and chemical thermogenesis on acute exposure to cold. *Am. J. Physiol.* **181**, 675–678.
- DORNHORST, A. C. & ROBINSON, B. F., 1962. Clinical pharmacology of a beta-adrenergic blocking agent (nethalide). *Lancet* **1962** (Pt 2), 314–316.
- ESTLER, C.-J., STRUBELT, O. & AMMON, H. P. T., 1966. Intermediärstoffwechsel und Wärmebildung bei akuter Kälteexposition und ihre Beeinflussung durch ein β -Sympathicoliticum. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **253**, 30–31.
- FREUND, H. & JANSEN, S., 1923. Über den Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskulatur und seine Abhängigkeit von der Wärmeregulation. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **200**, 96–118.
- GLOVER, W. E., GREENFIELD, A. D. M. & SHANKS, R. G., 1962. Effect of dichloroisoprenaline on the peripheral vascular responses to adrenaline in man. *Br. J. Pharmac. Chemother.* **19**, 235–244.
- HAAS, H., 1964. Selektive Sympathikolyse und Myokardfunktion. *Dt. med. Wschr.* **89**, 2117–2121.
- HSIEH, A. C. L., CARLSON, L. D. & GRAY, G., 1957. Role of the sympathetic nervous system in the control of chemical regulation of heat production. *Am. J. Physiol.* **190**, 247–251.
- KOLLIAS, J. & BULLARD, R. W., 1964. The influence of chlorpromazine on physical and chemical mechanisms of temperature regulation in the rat. *J. Pharmac. exp. Ther.* **145**, 373–381.
- LEDUC, J., 1961. Catecholamine production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta physiol. scand.* **53** (Suppl. 183), 1–101.
- MAICKEL, R. P., STERN, D. N. & TAKABATAKE, E., 1964. The effect of various drugs on the ability of cold-exposed rats to maintain normal body temperature. *Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol.* **23** (1), 567–569.
- MOORE, R. E. & UNDERWOOD, M. C., 1962. Hexamethonium, hypoxia and heat production in newborn and infant kittens and puppies. *J. Physiol., Lond.* **161**, 30–53.
- MORIN, G., 1946. Médullo-surrénale et régulation thermique. Action calorigène et l'adrénaline. Démonstration; signification. *Revue can. Biol.* **5**, 121–134.
- NICKERSON, M., 1949. The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmac. Rev.* **1**, 27–101.
- ONTI, T., 1941. Effect of inactivating the suprarenal medulla upon shivering after application of cold. *Tohoku J. exp. Med.* **40**, 506.
- POWELL, C. E. & SLATER, J. H., 1958. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J. Pharmac. exp. Ther.* **122**, 480–488.
- SCHAEFFER, G., 1946. Les facteurs hormonaux intervenant dans la régulation chimique de la température des homéothermes. *Bull. Acad. natn. Méd.* **130**, 587–590.
- STRUBELT, O., 1965. Die Bedeutung der adrenergischen β -Rezeptoren für die kalorogene Wir-

- kung sympathicomimetischer Amine. Naunyn-Schmiedebergs *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **251**, 126.
- SYMBAS, P. N., JELLINEK, M., COOPER, T. & HANLON, C., 1964. Effect of hyperthermia on plasma catechol-amines and histamine. *Archs int. Pharmacodyn. Ther.* **150**, 132-136.
- THIBAUT, O., 1949. Les facteurs hormonaux de la régulation chimique de la température des homéothermes. *Revue can. Biol.* **8**, 3-131.
- USINGER, W., 1957. Respiratorischer Stoffwechsel und Körpertemperatur der weißen Maus in Narkose und unter Chlorpromazin. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 365-381.

Diskussion im Anschluß an den Vortrag STRUBELT

BRÜCK: In unseren neueren Untersuchungen am Meerschweinchen wurde durch den β -Rezeptorenblocker Alderlin das Muskelzittern (elektromyographische Kontrolle) nicht beeinflusst. Die angewandten Dosen waren jedoch zur Blockade der nonshivering Thermogenese ausreichend. Bei neugeborenen Tieren, die normalerweise unter Kältebelastung nicht zittern, trat nach Blockade der nonshivering Thermogenese mittels Alderlin sogar heftiges Kältezittern auf. Ihre Folgerung, daß β -Rezeptorenblocker auf beide Mechanismen der thermoregulatorischen Wärmebildung einwirken, dürfte daher wohl nicht zu verallgemeinern sein.

STRUBELT: Es handelt sich hierbei möglicherweise um artspezifische Unterschiede, da auch HULL am Meerschweinchen zu ähnlichen Ergebnissen gekommen ist wie Sie. Meine Befunde gelten natürlich nur für die Tierarten, an denen sie gewonnen wurden: Ratten und Mäuse. Inwieweit eine Verallgemeinerung möglich ist, kann erst nach Untersuchungen an weiteren Tierspezies gesagt werden.

ZEISBERGER: (1) How old were the animals used in your experiments? (2) Did you apply different doses of this blocking agent?

STRUBELT: Die Tiere waren etwa 2 bis 4 Monate alt, also ausgewachsen. Wir haben nur eine Dosis von Propranolol benutzt (20 mg/kg).

DONHOFFER: Bei höheren Temperaturen, bis hinauf zur Indifferenztemperatur, bewirkt Chlorpromazin auch einen Abfall der Körpertemperatur, jedoch steigt gleichzeitig die Wärmeproduktion an (GIAJA, J., & J. MARKOVIC-GIAJA, C. r. *Séanc. Soc. Biol.* **148**, 842, 1954; SZEGVARI G., J. JARAI & G. MESTYAN, *Acta med. hung.* **11**, 351, 1958).

STRUBELT: Nach eigenen Untersuchungen und den Befunden anderer Autoren wirkt Megaphen bei der Indifferenztemperatur weder auf die Körpertemperatur noch auf den Sauerstoffverbrauch. Wenn die Körpertemperatur absinkt, so könnte das daran liegen, daß Sie nicht von 30° C ausgingen. Bei meinen narkotisierten Ratten betrug die Indifferenztemperatur 33,5° C. Man muß darauf achten, daß man sich tatsächlich im Bereich der Indifferenztemperatur bewegt.