

Stoffwechsel und Winterschlaf

CHARLES KAYSER

*Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine
Hôpital Civil, Strasbourg, France*

ABSTRACT: Metabolism and hibernation. During hibernation, the minimum energy expenditure is proportional to body weight P ($\text{kCal}/24 \text{ hr} = 3.20 \times P^{1.03}$). This relation is observed when energy expenditure is taken into account solely, without considering the body temperature at which the measurement is performed. Since in summer the relation is: $\text{kCal}/24 \text{ hr} = 63.6 \times P^{0.62}$, it follows that the reduction of energy expenditure in hibernation is relatively more important in small than in large hibernators. The comparison between body weight and central temperature in hibernation shows that the latter decreases when the former becomes smaller. The value of K , the factor multiplying P in BRODY's equation follows the law of VAN'T HOFF-ARRHENIUS, when one studies the energy expenditure of hibernators hibernating at various temperatures. If the central temperature of hibernating hibernators (Bear: 31°C ; Bat: 29°C) is taken into account, the weight exponent in the first equation becomes much lower, namely 0.84. The fat deposits are the source of the energy produced during hibernation. The disappearance of liver glycogen during hibernation is very slow. It seems that a neoformation of glycogen during hibernation occurs. But our own experiments, intending to show a synthesis of liver glycogen from acetate have failed. Hypoglycaemia is normally found in hibernating hibernators. Serum urea-level is increased during hibernation. The Ca-balance is negative in active hibernators in winter. The bone Ca is mobilized and not compensated for by a new deposit, so that an osteoporosis settles during winter. At the beginning of spring, the Ca-balance becomes positive and the osteoporosis disappears. Hibernating reduces this negative Ca-balance in winter. In hibernation, serum Ca/K ratio and serum-magnesium concentration are increased. A.T.P.-synthesis, glucose metabolism and lactic acid production increase in nerve cells of hibernating rodents, as compared with homoiothermic rodents.

EINLEITUNG

Der Winterschlaf stellt einen jahreszeitlich bedingten Rhythmus dar, dem beinahe alle Lebewesen unterzogen sind. Nur die homoiothermen Vertreter des Tierreichs haben sich in ihren Lebensbedingungen zum größten Teil saisonunabhängig gemacht. Doch selbst bei Säugern und Vögeln treffen wir Winterschläfer an. Unser Referat beschränkt sich ausschließlich auf den Winterschlaf der Säuger.

CUSHING (1915) und ADLER (1920) haben festgestellt, daß das Abwechseln des Wach- und Schlafzustandes der winterschlafenden Säuger mit regelmäßigen Änderungen der Morphologie ihrer Blutdrüsen zusammenfällt. Sie haben die Hypothese aufgestellt, daß der jahreszeitliche Rhythmus der Blutdrüsen für das Eintreten und Aufhören des Winterschlafs verantwortlich ist. Neuere Untersuchungen der Ernährungs-

physiologie haben die Abhängigkeit des Aktivitätsgrades der Blutdrüsen von der qualitativen und quantitativen Nahrungszufuhr sichergestellt.

Obwohl der Winterschlaf intim mit den Ernährungsbedingungen verbunden ist, so stellen trotzdem diese Bedingungen nur *einen* der zahlreichen Faktoren dar, die für das Eintreten des Winterschlafs verantwortlich sind: die Temperaturänderungen, die Lichtdauer der Tage spielen ihrerseits eine ausschlaggebende Rolle auf den Aktivitätsgrad der Blutdrüsen, teils mittelbar durch das Spiel der Ernährung, teils unmittelbar. Ernährung, Temperatur und Beleuchtung stellen die drei exogenen Faktoren dar, die den Winterschlaf bedingen.

DER ENERGIEHAUSHALT DER WINTERSCHLÄFER

Im Sommer, während der Aktivitätsperiode der Winterschläfer, beträgt ihr Grundumsatz ungefähr $600 \text{ kCal/m}^2/24 \text{ Stunden}$. Die Flächenregel findet sich auch bei Winterschläfern bestätigt. Während des Winterschlafs schwankt die Wärmeabgabe zwischen $5 \text{ und } 25 \text{ kCal/m}^2/24 \text{ Stunden}$ (KAYSER 1940): während beim Murmeltier von 2 Kilo der Stoffwechsel im Winter auf $1/30$ des Sommergrundumsatzes sinkt, stellt man bei kleinen Winterschläfern von 5 bis 25 g Körpergewicht eine Reduktion auf $1/100$ des Sommergrundumsatzes fest (zum Beispiel: bei Fledermäusen). Man kann mittels der VAN'T HOFFschen Regel die Stoffwechselgröße des winterschlafenden Murmel-tiers vom Sommergrundumsatz ab ermitteln. Dasselbe Verfahren ermöglicht nicht denselben Schluß für Baumschläfer, Haselmäuse oder Fledermäuse.

Im Sommer kann man den Grundumsatz der Winterschläfer mittels folgender Gleichung ausdrücken: $\text{kCal}/24 \text{ Stunden} = 63,6 P^{0,62}$ (wenn P das Körpergewicht in Kilo ausdrückt). Wir stellten schon 1940 fest, daß die Wärmeproduktion des Murmel-tieres, des Ziesels, des Siebenschläfers, der Haselmaus und der Fledermaus im Winter-schlaf ungefähr $0,1 \text{ kCal pro Kilo und Stunde}$ beträgt. Wir stellten jedoch diese Kon- stanz nur dann fest, wenn wir ausschließlich die minimale Wärmeproduktion berücksichtigten; diese stellte sich aber nicht für dieselbe Körpertemperatur ein: Bei der Fledermaus erhielt man das Minimum bei $4,3^\circ$ und $5,0^\circ \text{ C}$, beim Murmeltier bei $10,5^\circ \text{ C}$, beim Ziesel für $7,8^\circ \text{ C}$ und beim Siebenschläfer für $9,5^\circ \text{ C}$.

Diese Untersuchungen wurden später weitergeführt; wir haben den Energiehaus- halt des winterschlafenden Hamsters, des Igels und des Baumschläfers untersucht und kamen für die Wärmeproduktion im Winterschlaf zur folgenden Gleichung (KAYSER 1950, 1959): $\text{kCal}/24 \text{ Stunden} = 2,04 P^{0,92}$.

Während der letzten Jahre hatten wir Gelegenheit, die Energieabgabe von zwei madagassischen Winterschläfern zu untersuchen: beide, *Centetes ecaudatus* und *Setifer setosus* halten einen Winterschlaf bei 15° C Außentemperatur und 16° C Körpertem- peratur. Die von uns gefundenen Werte des Sauerstoffverbrauchs (1960) waren von derselben Größenordnung wie die von LYMAN (1948) und von uns (1959) bei zwei Hamsterarten gefundenen Werte.

Diese Versuchsreihe konnte nun noch weiter vervollständigt werden: HOCK (1951) hat den Sauerstoffverbrauch einer kleinen Fledermaus (*Myotis lucifugus*) im tiefen Winterschlaf ($2,0^\circ \text{ C}$ Körpertemperatur) gemessen; außerdem hat er (1960) den Sauer-

stoffverbrauch eines arktischen Ziesels (*Citellus undulatus*) mit 6,0° C Körpertemperatur und schließlich des schwarzen amerikanischen Bären (*Ursus americanus*) mit 31° C Körpertemperatur im Winterschlaf bestimmt. MORRISON & RYSER (1962) haben ihrerseits den Sauerstoffverbrauch einer kleinen winterschlafenden Springmaus (*Zapus*

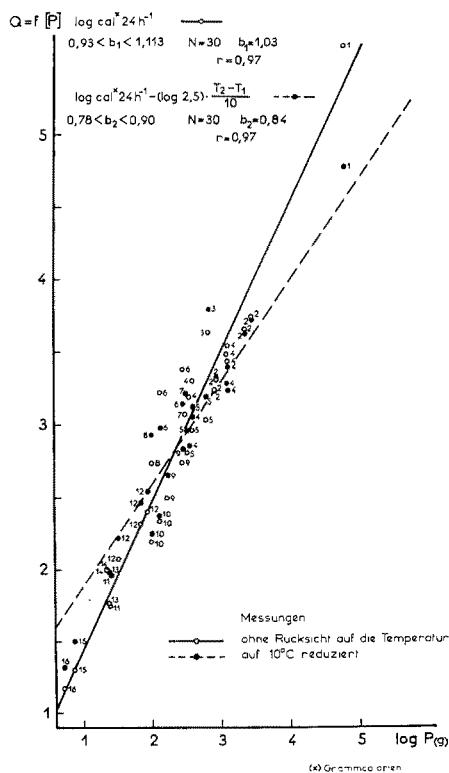


Abb. 1: Minimale Wärmeproduktion von 16 verschiedenen Winterschläfer-Arten im Winterschlaf¹

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1. <i>Ursus americanus</i> | 9. <i>Citellus citellus</i> |
| 2. <i>Marmota marmota</i> | 10. <i>Glis glis</i> |
| 3. <i>Citellus undulatus</i> | 11. <i>Zapus hudsonius</i> |
| 4. <i>Centetes ecaudatus</i> | 12. <i>Eliomys quercinus</i> |
| 5. <i>Erinaceus europaeus</i> | 13. <i>Vesperugo noctula</i> |
| 6. <i>Setifer setosus</i> | 14. <i>Muscardinus avellanarius</i> |
| 7. <i>Cricetus cricetus</i> | 15. <i>Pipistrellus pipistrellus</i> |
| 8. <i>Mesocricetus auratus</i> | 16. <i>Myotis lucifugus</i> |

(Diese Zahlen sind für die Abbildungen 1–3 gültig)

¹ Wir haben auf drei uns bekannte Sauerstoffmessungen verzichten müssen: Der Wert, der aus den Kurven von JOHANSEN & KROG (1959) für die Birkenmaus (*Sicista betulina*) abzulesen ist, ist zehnmal höher als die von uns bei anderen Winterschläfern gefundenen Werte. Der Wert, den BARTHOLOMEW & HUDSON (1962) für *Cercaetus nanus* angegeben haben, ist ebenfalls von einer anderen Größenordnung und dies sowohl für die Messungen mit 11,6° C als mit 20,1° C Körpertemperatur. Dasselbe gilt für den für *Marmosa* von MORRISON & McNAB (1962) angegebenen Wert, der sich außerdem auf einen täglichen „Schlaf“ bezieht.

hudsonius) gemessen. Wir waren nun imstande, die Energieproduktion im Winterschlaf mittels 30 verschiedener Werte für 16 verschiedene Tierarten zu bestimmen (Abb. 1).

Die in Abbildung 1 dargestellte Gerade ($b = 1,03$) entspricht der Gleichung: $\text{kCal}/24 \text{ Stunden} = 3,20 P^{1,03}$. Somit war unsere Feststellung von 1950 bestätigt: Wenn man ausschließlich die minimale Wärmeproduktion, ohne Rücksicht auf die Körpertemperatur der Winterschläfer in Betracht zieht, dann stellt man fest, daß sie tatsächlich gewichtsproportional und nicht flächenproportional ausfällt. Wir haben aber

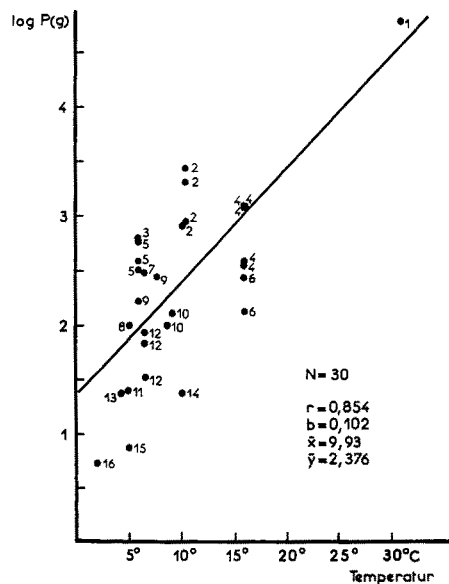


Abb. 2: Korrelation: Tiergewicht/Temperatur für 16 verschiedene Winterschläferarten im Winterschlaf. Abszisse: Temperatur in $^{\circ}\text{C}$, Ordinate: Log Gewicht in g

bereits 1940 festgestellt, daß die Wärmeproduktion desselben Winterschläfers (*Glis glis*) mit steigender Temperatur zunimmt und 1952 hatten wir dieselbe Feststellung an verschiedenen Tieren derselben Spezies (*Citellus citellus*) gemacht.

Da bei den 16 untersuchten Arten, Tiere von 5,2 g (*Myotis lucifugus*) bis zu 60 000 g (*Ursus americanus*) vorkommen und die Temperaturen sich von $2,0^{\circ}$ bis $31,0^{\circ}\text{C}$ erstrecken, konnten wir eine neue Korrelation zwischen Tiergewicht und Körpertemperatur (Abb. 2) untersuchen.

Die aufgestellte Gerade von der Neigung 0,102 ist gut gesichert ($r = 0,854$) für 30 verschiedene Werte. Somit steht fest, daß die Körpertemperatur des Winterschläfers im Winterschlaf um so höher ausfällt als das Körpergewicht des Tieres größer ist. Man kann nicht von Temperaturunabhängigkeit des Winterschlafes sprechen. Um eine genauere Präzision der Temperaturunabhängigkeit zu erhalten, haben wir den Temperaturkoeffizienten von VAN'T HOFF bestimmt. Dabei sind wir folgendermaßen vorgegangen: Wir bestimmten den Temperatureffekt für die Konstante K der BRODYSchen Gleichung: $\text{Cal}/24 \text{ Stunden} = K P^{0,73}$. In Abbildung 3 stellt die Ordinate log K dar;

dieser Wert entspricht der Differenz: $\log \text{Cal}/24 \text{ St} - 0,73 \log P$. Auf der Abszisse schreiben wir $1/T^0 \times 10^{-6}$ ($T^0 = -273 \text{ C}^0$).

Die Neigung der Geraden entspricht dem Wert von 3.888 gCal; dieser Wert, mit 4,6 multipliziert (KAYSER et al. 1954), ergibt den Wert von 17.885 gCal für die Aktivierungswärme von ARRHENIUS, die einem VAN'T HOFFschen Koeffizienten von ungefähr 2,5 entspricht. Die Temperaturabhängigkeit der Wärmeproduktion der Winterschläfer im Winterschlaf ist somit bewiesen.

Wenn dem so ist, dann müssen wir die 30 Werte der 24stündigen Wärmeproduktion temperaturunabhängig machen, wenn wir die Wärmeproduktion aller untersuch-

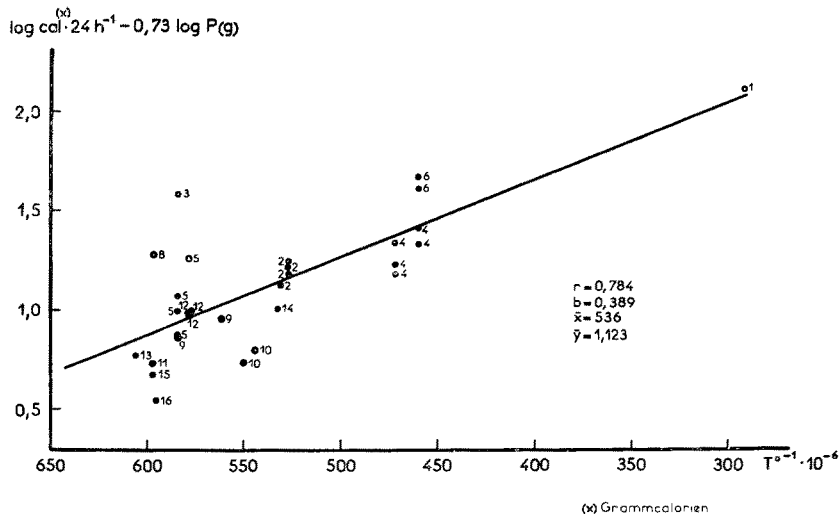


Abb. 3: Aktivierungswärme der Intensitätskonstante der BRODYSchen Gleichung: $\text{Cal}/24 \text{ Std.} = k \cdot P^{0,73}$

ten Winterschläfer untereinander vergleichbar machen wollen. Wir haben zu diesem Zweck die 24stündige Wärmeproduktion bei allen Versuchen mittels des VAN'T HOFFschen Koeffizienten auf 10^0 C reduziert.

Die erhaltenen Resultate sind ebenfalls in Abbildung 1 wiedergegeben: Die Neigung der Geraden beträgt 0,84 (mit der Korrelation $r = 0,967$). Die Gleichung für die Wärmeproduktion lautet: $k\text{Cal}/24 \text{ Std.} = 2,15 \times P_{\text{Kilo}}^{0,84}$. Der Wert von 0,84 hat als äußerste Grenze die Werte von 0,78 und 0,90 mit 95prozentiger Wahrscheinlichkeit. Da die äußersten Grenzen der Schwankungsbreiten, 0,93–1,13 einerseits, 0,78–0,90 andererseits, sich nicht überdecken, ist die Verschiedenheit der beiden Geraden $b_1 = 1,03$ und $b_2 = 0,84$ gesichert. Der Wert von 0,84, der bis zu 0,78 herunterreichen kann, zeigt, daß wir uns wiederum dem Gewichtsexponenten von KLEIBER (0,75) und BRODY (0,73) nähern.

Diese Feststellung scheint uns ein theoretisches Interesse zu haben: Nach der Hypothese von LAMBERT & TEISSIER (1927) der biologischen Ähnlichkeit muß man den Grundumsatz als eine „Leistung“ im physikalischen Sinne betrachten, d. h. eine

Energie/Zeit oder $\lambda^3 / \lambda = \lambda^2$ ¹. Es ist nicht leicht zu verstehen, wieso die minimale Energieabgabe im Winterschlaf, die einem Grundumsatz entspricht, nicht mehr eine Leistung darstellt, wenn der Sommergrundumsatz eine solche darstellt.

Die Feststellung, daß der „korrigierte, temperaturunabhängige Winterschlafgrundumsatz“ den Gewichtsexponenten von 0,84 erreicht, zeigt – entgegen unserer Annahme von 1950 – daß man nicht von einer tatsächlichen Umstellung des Energiewechsels im Winterschlaf sprechen kann. Die Gewichtsproportionalität ist eine Realität, die aber keine theoretische Begründung zuläßt.

Man kann sich den Unterschied zwischen den beiden Gewichtsexponenten folgendermaßen erklären: Die Wärmeproduktion und Wärmeabgabe hängen einerseits vom Temperaturkoeffizienten von VAN'T HOFF ab, andererseits von der Wärmestrahlung nach NEWTON. Der Winterschläfer wird im Winterschlaf poikilotherm: Je kleiner

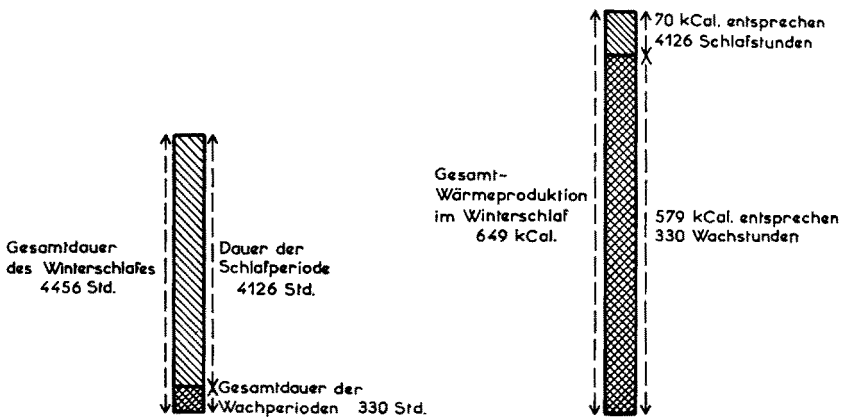


Abb. 4: Wärmeproduktion des Ziesels im Winterschlaf. Prozentualer Anteil der Wachperioden und Schlafperiode für die gesamte Energieabgabe

er ist, um so größer ist seine relative Strahlungsfläche, je schneller kühlt er sich ab; die Wärmeproduktion, die vom VAN'T HOFFschen Koeffizienten abhängt, fällt sehr klein aus, das Tier wird sehr kalt.

Beim Bären wird die Abkühlung sehr verzögert, das Gleichgewicht zwischen Wärmeverlust und Wärmeproduktion stellt sich für eine viel höhere Körpertemperatur ein. Die Identität des Sauerstoffverbrauchs pro Gewichtseinheit ist das Resultat der verschiedenen Körpertemperaturen, findet aber keine theoretische Begründung.

Die tatsächliche Energieabgabe im sechsmonatigen Winterschlaf, die man aus dem Schwinden der Fettreserven errechnen kann, ist sehr verschieden von der aus tiefer Schlafperiode errechneten: Wir haben (KAYSER 1952) feststellen können, daß 90 Prozent der Energieabgabe im Winterschlaf den Wachperioden zuzuschreiben sind, Wachperioden, die ihrerseits nur 7,5 Prozent der Winterschlafperiode ausmachen (Abb. 4)!

¹ Nach der Hypothese von LAMBERT & TEISSIER verhalten sich homologe Längen bei „ähnlichen Tieren“ $L_1/L_2 = \lambda$ wie homologe Zeiten (z. B. Dauer der Diastole des Herzens) $T_1/T_2 = \tau$. Somit ist $\tau = \lambda$: das Verhältnis gleichwertiger Zeiten ist dem Verhältnis gleichwertiger Längen gleich.

DIE GLYKOGENRESERVEN IM WINTERSCHLAF

Der respiratorische Quotient (R.Q.) im Winterschlaf

REGNAULT & REISET (1849) haben in ihren klassischen Versuchen R.Q. unter 0,7 beim winterschlafenden Murmeltier festgestellt. Beinahe alle späteren Autoren haben dieselbe Feststellung gemacht (KAYSER 1940). Diese Beobachtung schien den Beweis zu liefern, daß die thermischen Koeffizienten der zahlreichen Reaktionen des intermediären Stoffwechsels nicht identisch sind und es somit gelingt, mittels Temperatursenkung gewisse Reaktionen stärker zu zügeln als andere und dadurch Stoffwechselsonderheiten ans Licht zu setzen, insbesondere die Glykogenbildung aus Fett beim hungernden Tier. Gewichtszunahmen, die BARKOW (1846), SACC (1849), VALENTIN (1857, 1858) beim hungernden Winterschläfer festgestellt hatten, schienen dafür zu sprechen, daß im Winterschlaf Sauerstoff zurückgehalten wird und Fettreserven in stärker oxydierte Reserven (Leberglykogen) umgewandelt werden. Schon VALENTIN (1857) vermutete jedoch, daß die Gewichtserhöhungen durch Kondensationswasser auf dem Fell der Winterschläfer hervorgerufen werden können. BENEDICT & LEE (1938) haben den experimentellen Beweis für diese Erklärung geben können.

HÉDON (1929) und wir selbst (1940) haben zeigen können, daß der metabolische R.Q. des schlafenden und hungernden Winterschläfers 0,7 ist, daß also der Winterschläfer seinen Energiebedarf mit Fettreserven deckt; beim Hamster liegen die Verhältnisse etwas anders: sein R.Q. liegt etwas höher, er verbrennt auch Zucker (VENDRELY & KAYSER 1951, KAYSER 1952).

Direkte Glykogenbestimmungen

Der Leberglykogengehalt bleibt lange Zeit im Winterschlaf konstant. Schon SCHIFF (1859), BERNARD (1859) und VOIT (1878) haben diese Feststellung gemacht. Auch beim winterschlafenden Frosch sieht man dasselbe (GAULE 1901, SMITH 1949, TROYER 1959). Je länger aber der Winterschlaf anhält, desto mehr sinken die Leberglykogenreserven (DODGEN & BLOOD 1956, TROYER 1959, MAYER 1960, ZIMNY 1960, SMIT-VIS 1962).

Was ist die Ursache des langen Anhaltens der Glykogenreserven? Zuerst muß man die Stoffwechselreduktion im Winterschlaf dafür verantwortlich machen. Aber bereits BERNARD (1859) und PFLÜGER (1907) haben wichtige Argumente für eine Glykogenneubildung aus Fett und Eiweiß beim winterschlafenden Hungertier hervorgebracht. Noch heute schließen ZIMNY & TYRONE (1957) auf Glykogenneubildung in kurzdauernden Schlafperioden, wie es PFLÜGER (1907) und BERNARD (1859) machten.

Wir selbst haben 1957 zusammen mit WEILL 7 Murmeltiere im Winterschlaf (vom 9. 12. bis zum 16. 2.) und 5 wache Tiere im Sommer (zwischen dem 14. 5. und dem 30. 7.) untersucht (Tab. 1 A, B).

Aus den angegebenen Werten geht hervor, daß in unseren Versuchen das Körpergewicht im Winterschlaf und im aktiven Zustand im Sommer dasselbe war. Es waren somit keine Abmagerungszeichen im Winterschlaf sichtbar. Das Verhältnis : Leber-

Tabelle 1 A

Leberanalysen von schlafenden und aktiven Murmeltieren: Lebergewicht und Körpergewicht.
(Nach WEILL & KAYSER 1957)

Tier	Zustand	Spezies	Körpergewicht (g)	Lebergewicht (g)	Verhältnis $\frac{\text{Lebergewicht}}{\text{Körpergewicht}}$
1	Winterschlaf	<i>Arctomys marmota</i>	2800	65,778	0,0233
2	"	" "	2740	64,802	0,0236
4	"	" "	1660	31,203	0,0188
5	"	" "	1720	32,703	0,0190
9	"	<i>Marmota monax</i>	2070	48,012	0,0240
10	"	" "	2455	65,376	0,0266
11	"	" "	2510	—	—
3	Wach (Sommer)	<i>Arctomys marmota</i>	3100	81,843	0,0264
6	" "	" "	1620	43,126	0,0266
7	" "	" "	2250	48,816	0,0217
8	" "	" "	2310	60,883	0,0263
12	" "	<i>Marmota monax</i>	2300	60,357	0,0262

Tabelle 1 B

Leberanalysen von schlafenden und aktiven Murmeltieren: Chemische Zusammensetzung der Leber. (Nach WEILL & KAYSER 1957)

		Winterschlaf	Wachzustand	Verhältnis $\frac{\text{Winterschlaf}}{\text{Wachzustand}}$
Verhältnis	$\frac{\text{Lebergewicht}}{\text{Körpergewicht}}$	0,0225	0,0254	0,89
Verhältnis	$\frac{\text{Ribonukleinsäure}}{\text{Desoxyribonukleinsäure}}$	4,11	5,16	0,80
	Proteingehalt (g Prozent)	16,39	21,58	0,75
	Ribonukleinsäure (P mg Prozent)	70,13	100,98	0,70
	Desoxyribonukleinsäure (P mg Prozent)	17,91	20,94	0,85
	Glykogengehalt (mg Prozent Frischgewicht)	722	452	1,60
Verhältnis	$\frac{\text{Gebundenes Glykogen}}{\text{Freies Glykogen}}$	1,76	1,36	1,29
	Fettgehalt (g Prozent)	12,27	7,58	1,6
Verhältnis	$\frac{\text{Glykogen Prozent (mg)}}{\text{Fett Prozent (g)}}$	58,84	59,63	—

gewicht/Körpergewicht fiel etwas schwächer im Winterschlaf aus, aber der Unterschied zwischen den Messungen im Sommer und im Winterschlaf war statistisch nicht auswertbar. Dagegen ist der Eiweißgehalt der Leber im Winterschlaf vermindert ($t = 3,36$). Dieselbe Feststellung gilt auch für den Ribonukleinsäuregehalt. Der Hungerzustand im Winterschlaf genügte nur, diese beiden Werte herabzusetzen. Unsere Messungen sind nicht völlig auswertbar, weil wir die ununterbrochenen Schlafperioden und die Nahrungsaufnahme im Winterschlaf nicht kontrolliert hatten. Somit können wir keinen Schluß auf den Ursprung der Glykogenkonstanz ziehen.

Da wir uns speziell um das Problem der Leberglykogenneubildung aus Fett interessierten, haben wir neue Versuche am Ziesel mit anderer Technik vorgenommen: Wir haben 1-C¹⁴-Acetat injiziert und das C¹⁴ in verschiedenen Organen (Leber, Winterschlafdrüse, Niere, Herzmuskel, quergestreifte Muskulatur) in den Fettsäuren und im Glykogen untersucht (REBEL, WEILL, MANDEL & KAYSER 1960). Die Versuche wurden an zwei wachen Zieseln im Sommer und an vier winterschlafenden Zieseln ausgeführt. Die aktiven, normothermischen Ziesel wurden 20 bzw. 25 Minuten nach Injektion getötet, die schlafenden erst 24 bzw. 48 Stunden nach der Injektion. Praktisch findet man kein C¹⁴ im Leberglykogen, weder bei den winterschlafenden, noch bei den aktiven Tieren (Tab. 2). Dagegen findet man C¹⁴ im Glykogen der Winterschlafdrüse der winterschlafenden, aber nicht der wachen Tiere. Dieselbe Feststellung ist auch gültig für die Niere. Bei wachen, normothermischen Zieseln findet man das C¹⁴ in starker Konzentration in den Fettsäuren der Leber und der Niere; bei winterschlafenden ist das nicht der Fall.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß es uns nicht gelungen ist, Leberglykogenneubildung aus dieser speziellen Fettsäure nachzuweisen. DENYES & CARTER (1961) haben ähnliche Feststellungen beim Goldhamster gemacht. Die von ZIMNY (1960) mit der Winterschlafdrüse, ebenso wie die von MAYER (1956–1960) mit dem Herzmuskel erhaltenen Resultate stimmen gut mit unseren Versuchsergebnissen überein.

Der Blutzuckergehalt der winterschlafenden Winterschläfer

Hypothermie ist eines der Hauptmerkmale des Winterschlafes. Nun weiß man seit den ersten mit Insulin ausgeführten Versuchen, daß die durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie von Hypothermie begleitet ist. Es stellt sich daher die Frage, ob die im Winterschlaf festgestellte Hypoglykämie (DUBOIS 1896) auf eine Hyperfunktion der B-Zellen des Inselorgans zurückzuführen ist. 1924 hatte schon LAUFBERGER versucht, Winterschlaf beim Ziesel mittels Insulininjektion auszulösen. DWORKIN & FINNEY (1927) sowie SUOMALAINEN (1938b) haben behauptet, tatsächlich Winterschlaf im Sommer – „künstlichen Winterschlaf“ – durch Insulinzufuhr beim Murmeltier und Igel bewerkstelligt zu haben. Andererseits hat HELLE (1953) anscheinend mittels Alloxandibabetes den Winterschlaf beim Goldhamster verhindert.

Tatsächlich sind die Verhältnisse nicht so einfach wie aus diesen Versuchen hervorzugehen scheint: LYMAN & LEDUC (1953), HELLE (1953) haben keine Hypoglykämie beim winterschlafenden Goldhamster beobachtet: wache und winterschlafende

Tabelle 2

1-C^{14} -Verteilung in verschiedenen Fraktionen (Fettsäuren, Glykogen) von Leber, Niere, Winterschlagdrüse, Herzmuskel und gestreifter Muskulatur bei winterschlafenden und wachen Zieseln. *) Radioaktivität in c.p.m. (Nach REBEL, WEILL, MANDEL & KAYSER 1960)

Nr.	Zustand	Dauer	Leber			Winterschlagdrüse			Herzmuskel		
			Unver-seifbarer Anteil	Fett-säure-gehalt	Glykogen-gehalt	Unver-seifbarer Anteil	Fett-säure-gehalt	Glykogen-gehalt	Unver-seifbarer Anteil	Fett-säure-gehalt	Glykogen-gehalt
277	Schlaf	24 Std.	38*)	1	0,025	8	0,0	0,575	—	—	3,1
279	"	24 Std.	2	0	1,1	0	2,25	17,8	0	0	1,4
280	"	48 Std.	4	4	0,15	1	1	52,0	0	8	3,3
281	"	48 Std.	7	3	0,24	0,25	0	6,86	0	0	0,30
276	Wachzustand	25 Min.	6,25	97,5	0,5	0	3	0	0	0	5,0
287	"	20 Min.	9,25	325,0	0,508	7,75	5,25	0	0	0	0,05

Tiere haben denselben Glykoseblutspiegel². MUSACCHIA & WILBER (1952) haben ihre Untersuchungen an einem arktischen Ziesel (*Citellus parryi barrowensis*) mit demselben Resultat ausgeführt.

Die Mehrzahl der Autoren hat jedoch die von DUBOIS festgestellte Hypoglykämie bestätigt. MCBIRNIE et al. (1953) beim Murmeltier (*Marmota monax*), BIERRY & KOLLMAN (1928) beim Alpenmurmeltier (*Marmota marmota*), BIÖRCK et al. (1956), SUOMALAINEN & SAURE (1955), SMIT-VIS (1962) beim Igel (*Erinaceus europaeus*), STUCKEY & COCO (1942), LYMAN (1943) bei einem amerikanischen Ziesel (*Citellus tridecemlineatus*), AGID & POPOVIC (1957) beim europäischen Ziesel (*Citellus citellus*), RATHS (1961) beim Hamster (*Cricetus cricetus*), SAINT-GIRONS et al. (1961) beim Baumschläfer (*Eliomys quercinus*). Die Resultate von DODGEN & BLOOD (1956) an einer Fledermaus (*Myotis lucifugus*) scheinen gleichfalls für Hypoglykämie im Winterschlaf zu sprechen.

Schon CARLIER (1896) hatte festgestellt, daß das Inselorgan im Vergleich zum übrigen Pankreas absolut keine Involutionszeichen beim winterschlafenden Igel aufweist, eine Feststellung, die später von BIERRY & KOLLMAN am Murmeltier voll bestätigt wurde.

1947 haben dann SKOWRON & ZAJACZEK beim winterschlafenden Igel eine Verschiebung des A/B-Zellen-Verhältnisses zugunsten der B-Zellen festgestellt. Diese Änderung tritt im September kurz vor dem Eintritt des Winterschlafs ein. SUOMALAINEN (1948, 1952, 1955) hat dieselbe Feststellung gleichfalls am Igel gemacht. ODAR (1955) bestätigt diese Resultate beim Siebenschläfer, ARON & KAYSER (1956) beim Hamster, MOGLER (1958) beim Goldhamster. Wir haben keinen Jahreszyklus bei den von uns untersuchten Zieseln beobachten können (Tab. 3); aber die Untersuchung anderer Blutdrüsen hat uns gezeigt, daß man sehr oft, im Sommer, beim Ziesel in Gefangenschaft, Blutdrüsen im Winterzustand antrifft (KAYSER 1955). Dagegen findet man eine relative Zunahme der B-Zellen beim Hamster im Winter; diese Zunahme ist vom Schlafzustand unabhängig. NESENI (1952) hat einen Jahreszyklus des Inselorgans beim Waschbären festgestellt, WOODWARD & CONDRIN (1945) bei *Tamias striatus*, SAINT-GIRONS et al. (1961) haben beim Baumschläfer im Winter sehr zahlreiche gut färbbare B-Zellen gefunden.

Trotz dieser zahlreichen übereinstimmenden Resultate haben bei weitem nicht alle Untersuchungen zum selben Ergebnis geführt: PORTIUS & RATHS (1957) haben bei wachen und winterschlafenden Goldhamstern dasselbe A/B-Verhältnis gefunden. Kältenarkose, Erwachen aus dem Winterschlaf führen zu einer Zunahme der A-Zellen. FERNER (1952) hat bei Winterfledermäusen im wachen und lethargischen Zustand dasselbe A/B-Verhältnis (1/2) gefunden. Die A-Zellen scheinen sehr aktiv zu sein. Sommerfledermäuse hat FERNER nicht untersuchen können. Die Versuchsbedingungen von RATHS und FERNER erlaubten nicht, einen Jahreszyklus des Inselorgans zu beobachten. Dieselbe Feststellung gilt auch für die Untersuchung von GRIMM (1953).

² Der Goldhamster stellt jedoch einen Spezialfall dar; es geht aus den Feststellungen von MONNERON (1963) hervor, daß die Insulinresistenz des Goldhamsters ganz abnormal entwickelt ist und daß die Adrenalin ausschüttung nach Insulin beim Goldhamster nicht stattfindet (MONNERON, A., 1963. Variations histologiques expérimentales de la médullo-surrénale du hamster. Thèse de Médecine [Etat], Marseille vol. 1, 56 pp.).

Tabelle 3
A/B-Zellen-Verhältnis des Inselorgans bei wachen und winterschlafenden Winterschläfern

Tierspezies	Zahl der Tiere	Physiologischer Zustand	Monat	Gewicht in g	Anzahl der ausgezählten Zellen		Verhältnis B/A	Standard-Abweichung
					A	B		
Ziesel (<i>Citellus citellus</i>)	6	Schlaf	{Oktober }Dezember	147	8 144	2 400	3,39	0,52
"	4	Wach	{Juni }Juli	156	4 140	1 107	3,74	0,75
Hamster (<i>Cricetus cricetus</i>)	8	Wach	{Oktober }Dezember	304	17 523	1 701	10,30	3,98
"	7	Schlaf	{Oktober }Dezember	260	12 187	1 565	7,79	2,23
"	4	Schlaf	{Februar }März	235	8 993	888	10,13	2,79
"	2	Wach	{Februar }März	270	4 056	478	8,49	2,24
"	9	Wach	{Mai }Juli	1257	19 040	2 787	6,83	1,79

Dagegen hat MOSCA Wintertiere und Sommertiere studiert (1956). Er stellt keinen Jahreszyklus fest. Doch ist das Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen äußerst schwach: er findet nur 13 Prozent A-Zellen. ALLARA (1958) stellt beim Igel eine parallele Aktivitätsverminderung der A- und B-Zellen im Winterschlaf fest und Aktivierung beider Zellarten beim Erwachen. MOGLER (1958) hat die B-Zellen des Inselorgans des syrischen Hamsters untersucht: er findet eine Zellkernverminderung von Mai bis November; im Dezember nehmen die Kerne rasch zu, um im Januar und Februar wieder abzunehmen. Die Kerndimensionen bleiben jedoch verhältnismäßig groß bis zum Mai. MOGLER hat auch den Blutzucker bestimmt; der Blutzuckerspiegel ist am tiefsten im August: er beträgt 120 mg Prozent! Von Oktober bis zum April schwankt der Blutzucker etwa um 195 mg. Diese Werte sind sehr verschieden von den von LYMAN und LEDUC gleichfalls am Goldhamster erhaltenen (125 mg). MAYER & BERNICK (1959) haben einen arktischen Ziesel (*Spermophilus undulatus*) untersucht. Wache und winterschlafende Tiere wurden zur selben Zeit geprüft; der Winterschlafzustand führt zu einer Aktivitätsabnahme der A- und B-Zellen.

Die spezielle Frage, die uns hier interessiert, ist: Besteht eine Korrelation zwischen Hypothermie – Hypoglykämie – Vorherrschen der B-Zellen im Winterschlaf? Das haben AGID & POPOVIC (1957) sowie SMIT-VIS (1962) untersucht. AGID & POPOVIC haben zu diesem Zweck Glukagon injiziert: Nach $4\frac{1}{2}$ Stunden ist die Temperatur der Tiere ein wenig gestiegen ($13\text{--}14^{\circ}\text{C}$); der Blutzucker ist dagegen verdoppelt. Aus diesem Grund glauben sie, daß Hypothermie, tiefer Blutzuckerspiegel und Vorherrschen der B-Zellen nicht korreliert sind.

SMIT-VIS stellt Hypoglykämie im Winterschlaf beim Igel fest. A- und B-Zellen zeigen eine Aktivitätsverminderung beim beginnenden Winterschlaf. Beide Zellarten sind wieder bei Ende der Winterschlafperiode aktiviert. SMIT-VIS glaubt auch nicht, daß die Winterschlafhypoglykämie durch das Inselorgan erklärt werden kann. Die Autorin unterzieht die Ergebnisse ihrer morphologischen Untersuchungen an Nebennierenrinde, Thyroidea, Hypophyse und Inselorgan einer statistischen Analyse der partiellen Korrelationen im Winterschlaf und im aktiven Zustand im Sommer. Die einzige statistisch auswertbare Beziehung ist die negative Korrelation zwischen Nebennierenrindencortex und B-Zellen. SMIT-VIS findet keine Erklärung für die Winterschlafhypoglykämie.

Obwohl wir keine systematischen Blutzuckerspiegeluntersuchungen unternommen haben, haben wir doch oft den Blutzucker winterschlafender Ziesel untersucht. Niemals haben wir Hyperglykämie gefunden, stets tiefe Werte. Da wir außerdem den Jahreszyklus des Inselorgans beim Hamster festgestellt haben, scheint es uns wahrscheinlich, daß normalerweise alle drei gleichgerichteten Erscheinungen: Vorherrschen der B-Zellen-Aktivität, Hypoglykämie und Winterschlaf kausal verbunden sind.

Der Fettstoffwechsel

Schon VALENTIN (1857) hatte festgestellt, daß die Fettreserven beinahe vollständig während der Winterschlafperiode des Murmeltiers verschwinden. Kürzlich haben DODGEN & BLOOD (1956) diesen Punkt wieder ausdrücklich betont.

Wenn man das Verhalten der verschiedenen Winterschläfer miteinander vergleicht, so stellt man fest, daß die einen – der europäische Hamster zum Beispiel – oft erwachen, daß ihre Schlafperioden kurz sind und daß sie sich während der Wachperioden ernähren; die anderen – der europäische Ziesel zum Beispiel – haben fast keine Reserven in ihren Winterquartieren, ihre Schlafperioden sind von langer Dauer; sie ernähren sich nur sehr unregelmäßig während der Wachperioden. Die ersten nehmen schon frühzeitig im Sommer an Gewicht zu, die letzteren werden erst im Spätsommer vielfräßig. Trotz dieser Unterschiede ist der Gewichtsverlust beider Gruppen während der ganzen Winterschlafperiode sehr ähnlich (KAYSER 1961).

AMBID et al. (1963) haben die Blut- und Leberfettsäuren beim Baumschläfer, dessen Verhalten betreffs Ernährungsbedingungen dem des Ziesels sehr ähnlich ist, untersucht. Es geht aus ihren Versuchen hervor, daß der Fettsäuregehalt des Serums der Winterschläfer sehr hoch ist (800 mg Prozent, gegen 100–200 mg bei den homoiothermen Nagern). Beim Erwachen aus dem Winterschlaf (April) steigt der Fettsäuregehalt des Serums schnell an und erreicht den Wert von 1150 mg; er sinkt dann und erreicht sein Minimum im Juni (600 mg), um schon im Juli und August auf 850 mg zu steigen. Dieser Wert bleibt von Januar bis April konstant. Die Leberfettsäuren zeigen denselben Zyklus, aber Maximum und Minimum stellen sich 1 bis 2 Monate früher ein: der Leberfettsäuregehalt übersteigt 1100 mg im April und sinkt auf 850 im Mai.

WILBER & MUSACCHIA (1950) haben bei einem arktischen Ziesel, der früh in den Winterschlaf fällt, einen äußerst intensiven intermediären Fettstoffwechsel im Juli, kurz vor Winterschlafbeginn, festgestellt; schon im September, bei beginnendem Winterschlaf, ist die Fettmobilisation stark herabgesetzt. BIBIKOW & ZHIRNOVA (1956), FRIDMAN (cf. KALABUKHOV 1956) haben auf die verschiedene Geschwindigkeit, mit der die verschiedenen Fettdepots im Winterschlaf verschwinden, aufmerksam gemacht. Bei Winterschlafenden ist das Unterhautgewebefett beinahe total verschwunden, dagegen sind noch merkliche Organfettreserven vorhanden. Diese verschwinden erst nach dem Erwachen. Da man Spermatozoen nur in Gegenwart von Organfett gleich beim Erwachen vorfindet, vermutet KALABUKHOV, daß das Vitamin E die Geschlechtsreifung beim Erwachen aus dem Winterschlaf sichert. Dieses Vitamin wäre an das Organfett gebunden.

SUOMALAINEN (1939) hat schon frühzeitig auf das Verhältnis: Vitamin A/Caroten in der Leber aufmerksam gemacht. Im Winterschlaf übersteigt dieses Verhältnis den Sommerwert. Schließlich haben FAWCETT & LYMAN (1954) den hohen Wert der Jodzahl des winterschlafenden und hypothermischen Goldhamsters festgestellt. FAWCETT & LYMAN betrachten die Erniedrigung des Fettschmelzpunktes im Winterschlaf als eine Stoffwechseladaptation.

Die Fettreserven spielen eine wichtige Rolle beim Erwachen. Unsere Versuche (KAYSER, RIETSCH & LUCOT 1954) haben gezeigt, daß der R.Q. beim Erwachen 0,767 beim Ziesel beträgt; beim Hamster lag er höher: 0,846. LYMAN & LEDUC (1953) und LEONARD & WIMSATT (1959) haben eine Verminderung der Glykogenreserven beim Erwachen aus dem Winterschlaf festgestellt. Die quantitativen Auswertungen von DODGEN & BLOOD (1956) zeigen jedoch, daß der Glykogenschwund ganz ungenügend ist, um die zur Erwärmung nötigen Kalorien zu sichern. Nach den Versuchen

von AMBID et al. (1963) spielt auch beim Baumschläfer die Fettverbrennung für die Wärmeproduktion beim Erwachen eine äußerst wichtige Rolle.

Der Stickstoffhaushalt im Winterschlaf

Wenn die Hypothermie ein charakteristisches Merkmal des Winterschlafs darstellt, so müssen auch die periodischen Unterbrechungen des Winterschlafs unbedingt in die Definition miteinbegriffen werden. Diese Erwachensprozesse wurden stets beobachtet und scheinen somit für den Winterschlaf notwendig zu sein (KAYSER 1961a).

Welches ist der Mechanismus, durch den diese Unterbrechungen verursacht werden? Dieser Punkt ist zur Zeit noch recht ungeklärt. Es sind jedoch einige Hypothesen vorgeschlagen worden. Der Eiweißstoffwechsel ist von starker spezifisch-dynamischer Wirkung begleitet. GIAJA & POPOVIC (1952) haben festgestellt, daß die spezifisch dynamische Eiweißwirkung bei der hypothermischen Ratte abnormal hoch ist. Eiweißnahrung verzögert den Eintritt in den Winterschlaf und verkürzt die Schlafperioden.

CARPENTER (1937/38) hat gezeigt, daß entgegen der Annahme von NAGAI (1909) keine qualitative Änderung des Stickstoffwechsels im Winterschlaf stattfindet. BRITTON & SILVETTE (1937) haben auf die ungeheuere Resistenz des wachen Murmeltieres im Winter beiderseitiger Nephrektomie gegenüber aufmerksam gemacht: das Murmeltier lebt noch 30 Tage nach der Operation; im Sommer ist das Verhalten ganz verschieden. Das Murmeltier geht in wenigen Tagen ein und unterscheidet sich nicht von einem Kaninchen.

Im Jahre 1938 hat KLAR beim Igel den Reststickstoff des Serums mit 55 mg Prozent im Frühjahr ermittelt. Nach dreitägigem ununterbrochenem Winterschlaf steigt der Wert auf 67, nach vier Tagen auf 101, nach sieben Tagen erreicht er 123 mg und hält dieses Niveau in zwölftägigem Schlaf. Auch sechs Stunden nach dem Erwachen aus dem zwölftägigen Schlaf bleibt der Gehalt an Serumreststickstoff noch sehr erhöht.

MUSACCHIA & WILBER (1952) stellen bei einem arktischen Ziesel im Juli einen Blutharnstoffgehalt fest, der ungefähr zweimal so hoch ist wie beim Menschen. In unserem Laboratorium hat DUVAL-ERNY die Harnstoffabsonderung beim Hamster untersucht; im Winter scheidet der wache Hamster täglich 0,18 bis 0,19 g Harnstoff aus. Der Harnstoff ist zu 40 pro 1000 konzentriert. Untersucht man winterschlafende Hamster, die im Stoffwechselkäfig erwachen, so sieht man, daß die Harnstoffkonzentration von der wachen Tiere nicht verschieden ist, aber die Ausscheidung ist beinahe verdoppelt (0,35 g pro Tag). Es scheint, daß sich im Winterschlaf Harnstoff im Blut ansammelt und dann beim Erwachen im Stoffwechselkäfig abgesondert wird.

HONG hat 1957 im Laboratorium von ADOLPH die Chlor- und Wasserausscheidung des künstlich unterkühlten Goldhamsters und des winterschlafenden Tieres untersucht. Er hat eine Dissoziation beider Ausscheidungen feststellen können und die Hypothese ausgesprochen, daß möglicherweise die Retention eines Stoffwechselendproduktes für den Erwachensprozeß verantwortlich ist. KRISTOFFERSSON (1963) stellt beim wachen Igel im Winter einen Blutharnstoffgehalt von 80 mg Prozent fest, beim winterschlafenden einen von 120 mg. 1962 hatte derselbe Autor die Vermutung aus-

gesprochen, daß die Harnstoffansammlung im Blut vielleicht für das Erwachen verantwortlich ist.

Zur Zeit handelt es sich nur um Arbeitshypothesen, aber die einfachste Erklärung für das periodische spontane Erwachen liegt wohl in der Ansammlung eines Stoffwechselproduktes mit Weckwirkung.

Mineralstoffwechsel

Jedermann kennt die Rolle, die die Kationen in der Zellerregbarkeit spielen. Die Untersuchungen von LUNDBERG (1948) und von LAGET & LUNDBERG (1949) über die Rolle der K- und Ca-Ionen auf die Erregungsleitung in den A- und C-Fasern bei Hypothermie machen es wahrscheinlich, daß eine spezielle Ionen-Verteilung im Plasma der hypothermischen Winterschläfer stattfindet, so daß ihr Nervensystem bei Temperaturen bis 0° C hinunter funktionsfähig bleibt.

Wir wissen außerdem, daß die zwei für die Ionenverteilung verantwortlichen Blutdrüsen – Nebennierenrinde und Epithelkörperchen – einen Jahreszyklus ihrer Aktivität bei Winterschläfern aufweisen; Urämie, Hypothermie und Hypoglykämie, die man bei den Winterschläfern im Winter feststellt, sind klassische Symptome der Nebennierenexstirpation.

Epithelkörperchen

SKOWRON & ZAJACZEK haben 1947 festgestellt, daß die Epithelkörperchen der Winterschläfer im Winter die morphologischen Zeichen einer Aktivitätssteigerung vorweisen. Wir haben mit PETROVIC & PORTE (1961) die Hyperaktivität der Epithelkörperchen im September bestätigen können. Diese Hyperaktivität, die mittels Elektronenmikroskop nachweisbar war, dauert bis Februar. Im Juni zeigen die Epithelkörperchen ein Aktivitätsminimum. Zusammen mit FRANK (1963) konnten wir die gesteigerte Mobilisierung des Ca^{++} feststellen, die eine Osteoporose des Skeletts verursacht. Beim Erwachen aus dem Winterschlaf im Frühjahr stellt man eine Wiederherstellung des Skeletts bei konstant erhaltenen Ernährungsbedingungen fest.

DUVAL-ERNY hat Ca-Bilanzen im Winter und beim Erwachen der Hamster im Frühjahr untersucht: die Ca-Bilanz ist negativ während der Wintermonate der wachgehaltenen Hamster. Die Tiere, welche im Kälteraum aufbewahrt sind und in Winterschlaf verfallen, aber jedesmal erwachen, wenn man sie in die Stoffwechselkäfige zwecks Urinbestimmungen in den Kälteraum setzt, haben eine weniger negative Ca-Bilanz; diese ist zuweilen positiv, zuweilen negativ. Beim Erwachen im Frühjahr wird die Bilanz der wachen Tiere wieder positiv, die der winterschlafenden gleichfalls, aber die Umstellung erfolgt bei den letzteren nicht mit derselben Geschwindigkeit und Konstanz. Die Hypothermie des Winterschlafs scheint die negative Bilanz und ebenso das Wiederherstellen der positiven Bilanz zu verzögern.

RATHS (1962) hat das Serumkalzium bestimmt. Er findet keinen Jahreszyklus, aber der Serumkalziumspiegel ist etwas erhöht beim Eintritt in den Winterschlaf. Der

Kalziumspiegel senkt sich, wenn der Winterschläfer durch Erwachen seinen Schlaf unterbricht. Diese Resultate widersprechen in keiner Weise den Versuchsergebnissen von DUVAL-ERNY (unpubliziert).

Nebennierenrinde

Zahlreiche Untersuchungen haben den Jahreszyklus der Nebennierenrinde beim Winterschläfer sichergestellt (cf. KAYSER 1961, SICART et al. 1963). Das Verhältnis: Nebennierengewicht/Körpergewicht ist im Winter im Vergleich zum Sommer vermindert. Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Rindenbreite im Winter abgenommen hat. Glomerulosa und Fasciculata sind an dieser Reduktion beteiligt, die Fasciculata jedoch in viel größerem Maße.

Die Urinausscheidung der Steroide (KAYSER & SCHWARTZ 1960) und die histologische Untersuchung der Nebennieren in der Schlafvorbereitungsperiode führen zu der Feststellung, daß im September–Oktober die Rindenaktivität stark gesteigert ist. Die cytologischen Aktivitätszeichen sind besonders in der Glomerulosa sichtbar. Das Verhältnis Glomerulosabreite/Fasciculatabreite ist zugunsten der Glomerulosa verschoben. Zu dieser Jahreszeit sind keine cytologischen Zeichen vorhanden, die auf eine Aktivitätsminderung der Fasciculata schließen lassen.

Die Untersuchung der Serumionenkonzentrationen (MAYNARD 1961) ergibt eine Vermehrung der Na- und Cl-Ionen im Winterschlaf; die K-Konzentration bleibt konstant. Diese auf dem Goldhamster erhaltenen Resultate widersprechen unseren histologischen und cytologischen Befunden nicht. RATHS (1962) hat seine Versuche am Europäischen Hamster ausgeführt und festgestellt, daß die Na-Konzentration des Serums bei Winterende und Frühjahrsbeginn ein Maximum erreicht und im Herbst und in der Wintermitte ein Minimum. RATHS stellt keinen Jahreszyklus weder des Kalium- noch des Kalziumspiegels fest. Die Hypothermie des Winterschlafs hat zur Folge, daß der tiefe Natriumspiegel der wachen Tiere im Winter sich dem Normalwert nähert. Dagegen stellt er einen linearen Anstieg des Kalziumspiegels mit Vertiefung des Winterschlafs (gemessen an der Temperatursenkung) fest.

Vergleicht man die chemischen Ergebnisse dieser Untersuchungen und die histologischen und cytologischen Befunde mit den klassischen Resultaten der Nebennierenextirpation, so stellt man eine teilweise Korrespondenz fest: Hypothermie, Hypoglykämie, Harnstoffanhäufung findet man im Winterschlaf und nach Nebennierenextirpation. Die cytologischen Untersuchungen, welche auf eine wenig ausgesprochene Involution der Glomerulosa hinweisen, passen auch gut zu den verhältnismäßig geringen jahreszeitlichen Schwankungen der Serumkaliumionen-Konzentration.

Magnesium

Seit SCHÜTZ (1916) weiß man, daß Mg-Salze temperaturherabsetzende und narkotisierende Wirkungen nach sich ziehen. SUOMALAINEN (1938a, 1939), TRUSLER et al. (1953), RIEDESEL & FOLK (1954), RIEDESEL (1957), MAYNARD (1961) haben eine

Tabelle 4

Sauerstoff- und Glykoseverbrauch sowie Milchsäurebildung bei Gewebeschnitten von Ratte und Hamster. (Nach PANTESCO et al. 1961)

Tierart	Zahl der Versuche	Jahreszeit	Gewebe	O ₂ mm ³ /mg/Std. (Frischgewicht)	Glukoseverbrauch γ /mg	Standard-Abweichung	Milchsäure-Produktion γ /mg	Standard-Abweichung
Weißer Ratte	6	März	Hirn	1,506	4,576	0,576	3,220	0,122
Hamster	6	April	Hirn	1,442	8,368	1,007	4,291	0,532
Weißer Ratte	5	Mai	Herzmuskel	1,236	4,189	1,233	2,940	0,303
Hamster	5	April	Herzmuskel	1,256	3,835	0,850	3,075	0,443
Weißer Ratte	6	Juni	Niere	2,781	4,987	1,818	1,453	0,267
Hamster	6	Juni	Niere	2,891	4,007	0,859	1,382	0,101

Erhöhung des Mg-Serumspiegels im Winterschlaf festgestellt. Bei wachen Tieren findet nur eine kaum merkbare (SUOMALAINEN) oder gar keine Mg-Anhäufung im Serum der Winterschläfer während des Winters statt (RIEDEL & FOLK). Somit scheint die Hypothermie für die Erhöhung des Mg-Spiegels verantwortlich zu sein. RIEDEL (1957) schreibt der Mg-Erhöhung im Serum eine wichtige Rolle zu; er glaubt, daß die Mg-Zunahme die Wärmeabgabe während der Hypothermie begünstigt. Diese Hypothese beruht auf der Feststellung von SCHÜTZ, daß Mg-Salze die hyperthermische Wirkung des Tetrahydroxynaphthylamins verhindert. Unsere heutigen Kenntnisse über die Wirkungsweise des Tetrahydroxynaphthylamins genügen nicht, um die hemmende Wirkung des Mg auf zentralausgelöstes Fieber einer vermehrten Wärmeabgabe oder einer verminderten Wärmebildung zuschreiben zu können (ATKINS 1960).

Unsere eigenen Versuche (KAYSER 1939) haben gezeigt, daß die Wärmeregulation der wachen Winterschläfer im Sommer stets durch eine vermehrte Wärmeabgabe gekennzeichnet ist. Bis zum Sommerende kompensiert der Winterschläfer die vermehrte Wärmeabgabe durch eine vermehrte Wärmebildung. Aber bei Sommerende nimmt die Wärmebildung ab, eine Abnahme, die wir der Aktivitätsverminderung der Schilddrüse zugeschrieben haben. Wir glauben also nicht, daß die Vermehrung des Serummagnesiums die Hypothermie bei Eintritt des Winterschlafs auslöst, sondern vielmehr, daß die Mg-Zunahme eine Folge der Temperatursenkung darstellt.

Stoffwechseleigenarten der Nervenzellen der Winterschläfer

Man weiß seit 100 Jahren (WALTHER 1865), daß bei künstlicher Hypothermie ein homoiothermer Säuger, etwa das Kaninchen, bei 18° C Rektaltemperatur infolge Atmungsstillstandes eingeht. Unter den gleichen Versuchsbedingungen kann man ohne Gefahr einen Winterschläfer im Sommer auf 5° C Rektaltemperatur unterkühlen. Neugeborene Säuger, die bei der Geburt ein unvollständig entwickeltes Nervensystem haben, zeigen dieselbe Kälteresistenz (EDWARDS 1824, HIESTAND et al. 1950). Winterschläfer und neugeborene Säuger sind auch einer Hypoxie gegenüber resistenter.

In beiden Fällen – Winterschläfer und Neugeborene – findet der Atmungsstillstand nur bei sehr tiefen Temperaturen, nahe 0° C, statt. HIMWICH et al. (1942) haben den Beweis erbracht, daß man die Kälte- und Hypoxie-Resistenz vermehrtem Glukoseverbrauch und ausgesprochener Glykolyse der Nervenzellen der jungen Säuger zuschreiben muß.

Wir haben 1961 (PANTESCO, LUCOT, MANDEL, KAYSER) zeigen können, daß Hirngewebeschnitte der Ratte $4,576 \pm 0,576$ γ /mg/Std. Glykose verbrauchen, Hamster-Hirngewebeschnitte dagegen ungefähr die doppelte Menge ($8,368 \pm 1,007$ γ). Der O₂-Verbrauch ist aber ungefähr derselbe bei beiden Arten (1,506, Ratte; 1,442 mm³/mg/Std., Hamster). Die Milchsäurebildung beträgt im Mittel 4,291 γ /mg/Std. beim Hamster, aber nur 3,220 bei der Ratte (Tab. 4). Unsere Feststellungen stimmen gut mit denen von HIMWICH et al. überein.

Wir haben außerdem die Synthese der Adenyl-Triphosphorsäure (A.T.P.) durch die Mitochondrien der Nervenzellen einiger Winterschläfer und einiger homoiothermer Säuger untersucht und feststellen können (KAYSER, VINCENDON, FRANK & PORTE

Tabelle 5

A.T.P.-Synthese und P/O-Verhältnis bei isolierten Nervenzellenmitochondrien von winterschlafenden und homoiothermen Säugern. Messungen bei 37° C in Gegenwart von Succinat; Warburg-Apparatur. Standard-Abweichung in Klammern

Spezies (physiologische Bedingungen)	Zahl der Tiere	A.T.P.-Bildung $\mu\text{mol}/\text{Std.}/100\text{ mg}$ Eiweiß	Sauerstoff- verbrauch $\mu\text{mol Atg.}/\text{Std.}/$ 100 mg Eiweiß	Verhältnis P/O
Hamster (<i>Cricetus cricetus</i>) (Sommertiere)	7	490 (59)	232 (31)	2,11 (0,24)
Weißer Ratte	7	395 (44)	208 (21)	1,61 (0,18)
Meerschwein	7	397 (73)	244 (42)	1,63 (0,17)
Ratte und Meerschwein	14	396 (66)	226 (37)	1,62 (0,17)
<i>Statistische Analyse</i>				
Vergleich $\frac{\text{Hamster}}{\text{Ratte}}$		$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
Vergleich $\frac{\text{Hamster}}{\text{Meerschwein}}$		$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Vergleich $\frac{\text{Hamster}}{\text{Ratte und Meerschwein}}$		$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$

1962), daß die A.T.P.-Synthese beim Hamster 490 $\mu\text{mol}/\text{Std.}/100\text{ mg}$ Eiweiß beträgt, bei der Ratte und dem Meerschweinchen nur 395 μmol . Der Sauerstoffverbrauch war ungefähr derselbe bei den Sommertieren (228 $\mu\text{ Atg.}$), so daß auch das Verhältnis P/O im Sommer bei den Winterschläfern höher ausfiel (2,11 beim Hamster; 1,62 bei Ratte und Meerschwein) (Tab. 5).

Da das A.T.P. eine so wichtige Rolle in zahlreichen energetischen Prozessen der Zelle spielt, glauben wir, daß auch diese zweite Feststellung auf eine spezielle Adaptation der Zellenzymtätigkeit der Winterschläfer schließen läßt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Im Winterschlaf ist der Energiehaushalt gewichtsproportional, wenn man die minimale Wärmeproduktion allein, ohne Rücksicht auf die Zentraltemperatur der Winterschläfer betrachtet. Die Wärmeproduktion wird durch folgende Gleichung ausgedrückt: $\text{kCal}/24\text{ Stunden} = 3,20 \cdot P^{1,03}$ (wobei P das Gewicht in Kilogramm ausdrückt). Die Gleichung für den Sommergrundumsatz lautet: $\text{kCal}/24\text{ Stunden} = 63,6 \cdot P^{0,62}$. Es folgt aus der Verschiedenheit der beiden Gewichtsexponenten, daß die Stoffwechselverminderung im Winterschlaf viel stärker bei kleinen Winterschläfern ausfällt als bei großen.
2. Vergleicht man Körpergewicht und Zentraltemperatur sehr verschiedener Winter-

- schläfer, so stellt man fest, daß die Zentraltemperatur im Winterschlaf um so tiefer liegt, als das Körpergewicht des Winterschläfers kleiner ist.
3. Die Konstante K in der BRODYSchen Energiewechselgleichung ($\text{Cal}/24 \text{ Stunden} = K \cdot P^{0,73}$) ist der R.G.T.-Regel unterworfen, wenn man diese Gleichung für die verschiedenen Winterschläfer mit verschiedener Zentraltemperatur im Winterschlaf untereinander vergleicht.
 4. Wenn man die Zentraltemperatur der verschiedenen Winterschläfer (Bär: 31°C ; Fledermaus: 2°C) im Winterschlaf berücksichtigt, dann sinkt der Gewichtsexponent von 1,03 auf 0,84. Die von uns aufgestellte Energiewechselgleichung für dieselbe Zentraltemperatur (10°C) für alle Winterschläfer lautet: $\text{kCal}/24 \text{ Stunden} = 2,15 \cdot P^{0,84}$.
 5. Die Wärmebildung der Winterschläfer im Winterschlaf erfolgt auf Kosten der Fettreserven.
 6. Der Leberglykogenschwund ist äußerst verlangsamt im Winterschlaf. Es scheint, daß Glykogenneubildung im Winterschlaf stattfindet. Es war bei unseren Versuchen nicht möglich, Leberglykogenbildung aus Azetat nachzuweisen.
 7. Hypoglykämie ist charakteristisch für den Winterschlaf.
 8. Im Winterschlaf findet Blutharnstoffanhäufung statt.
 9. Im Winter ist bei Winterschläfern die Ca-Bilanz negativ. Das den Knochen entnommene Kalzium wird nicht durch Kalziumansatz kompensiert, so daß sich eine Osteoporose in den Wintermonaten einstellt. Bei Frühjahrsbeginn verschwindet die Osteoporose, die Ca-Bilanz wird wieder positiv.
 10. Im Winterschlaf sind Serum-Ca/K-Quotient und Serum-Magnesium-Spiegel erhöht.
 11. A.T.P.-Synthese, Glykoseverbrauch und Milchsäurebildung der Nervenzellen winterschlafender Nager liegen höher als beim homoiothermen Nager.

ZITIERTE LITERATUR

- ADLER, L., 1920. Über den Angriffspunkt der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation. Weitere Untersuchungen an Winterschläfern. *Arch. exp. Path. Pharm.* **87**, 406–423.
- AGID, R. & POPOVIC, V., 1957. Variations de la glycémie, du glucose et du glycogène hépatique chez le spermophile hibernant. Effet de l'administration de glucagon. *J. Physiol., Paris* **48**, 7–9.
- ALLARA, E., 1958. La struttura degli isolotti di Langerhans nel riccio ibernante. *Monit. zool. ital. Suppl.* **66**, 217–219.
- AMBID, L., LAPORTE, P. & AGID, R., 1963. Evolution saisonnière de la lipémie et des lipides hépatiques chez un hibernant (*Eliomys quercinus* L.). *J. Physiol., Paris* **55**, 185–186.
- ARON, C. & KAYSER, C., 1956. Sommeil hivernal et pancréas endocrine. *C. r. Soc. Biol., Paris* **150**, 410–413.
- ATKINS, E., 1960. Pathogenesis of fever. *Physiol. Rev.* **40**, 580–646.
- BARKOW, H. C. L., 1846. Der Winterschlaf nach seinen Erscheinungen im Thierreich. Bd. 1, Hirschwald, Berlin, 525 pp.
- BARTHOLOMEW, G. A. & HUDSON, J. W., 1962. Hibernation, estivation, temperature regulation, evaporative water loss and heart rate of the pigmy possum, *Cercaetus nanus*. *Physiol. Zool.* **35**, 94–107.
- BENEDICT, F. G. & LEE, R. C., 1938. Hibernation and marmot physiology. *Carnegie Institution of Washington*, Publ. No. 497, 239 pp.

- BERNARD, C., 1859. De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le fœtus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. *C. r. Acad. Sci., Paris* **48**, 673–684.
- BIBIKOV, D. I. & ZHIRNOVA, N. M., 1956. Variations saisonnières de certains caractères écologiques et physiologiques chez *Marmota barbicina*. (In Russisch, mit englischer Zusammenfassung.) *Zool. Zh.* **35**, 1565–1573.
- BIERRY, H. & KOLLMANN, M., 1928. Activité exocrine du pancréas et îlots de Langerhans. Cas de l'hibernation. *C. r. Soc. Biol., Paris* **99**, 456–459.
- BIÖRCK, G., JOHANSON, B. & VEIGE, S., 1956. Data on hedgehogs, hibernating and non hibernating. *Acta physiol. scand.* **37**, 281–294.
- BRITTON, S. W. & SILVETTE, H., 1937. Extremely prolonged survival of marmots after nephrectomy or adrenalectomy. *Am. J. Physiol.* **119**, 276–277.
- BRODY, S. & PROCTER, R. C., 1932. Relation between basal metabolism and mature body weight in different species of mammals and birds. *Missouri agr. exp. Stat. Bull.* **166**, 89–101.
- CARLIER, E. W., 1896. On the pancreas of the hedgehog during hibernation. *J. Anat. Physiol.* (London) **30**, 334–346.
- CARPENTER, T. M., 1937. The partition of urinary nitrogen of fasting and hibernating woodchucks (*Arctomys monax*). *J. biol. Chem.* **122**, 343–347.
- CUSHING, A. & GOETSCH, E., 1915. Hibernation and the pituitary body. *J. exp. Med.* **22**, 25–47.
- DENYES, A. & CARTER, J. D., 1961. Utilization of acetate 1-C¹⁴ by hepatic tissue from cold-exposed and hibernating hamster. *Am. J. Physiol.* **200**, 1043–1046.
- DODGEN, G. L. & BLOOD, F. R., 1956. Energy sources in the bat. *Am. J. Physiol.* **187**, 151–154.
- DUBOIS, R., 1896. Etude sur le mécanisme de la thermogenèse et du sommeil chez les mammifères. Physiologie comparée de la marmotte. Vol. 1, Masson, Paris, 268 pp.
- DUVAL-ERNY, A.; unpubliziert.
- DWORKIN, S. & FINNEY, W. H., 1927. Artificial hibernation in the woodchuck (*Arctomys monax*). *Am. J. Physiol.* **80**, 75–81.
- EDWARDS, W. F., 1824. De l'influence des agents physiques sur la vie. Vol. 1, Crochard, Paris, 654 pp.
- FAWCETT, D. W. & LYMAN, C. P., 1954. The effect of low environmental temperature on the composition of depot fat in relation to hibernation. *J. Physiol.* **126**, 235–247.
- FERNER, H., 1952. Das Inselsystem des Pankreas. Vol. 1, Thieme, Stuttgart, 186 pp.
- FRIDMAN (cf. KALABUKHOV, N.), 1956. Le sommeil hivernal des animaux, vol. 1 (in Russisch), Université d'Etat Gorki, Charkov, 268 pp.
- GAULE, J., 1901. Die Veränderungen des Froschorganismus (*Rana esculenta*) während des Jahres. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **87**, 473–537.
- GIAJA, J. & POPOVIC, V., 1952. L'action des protides sur les échanges de l'organisme refroidi. *C. r. Acad. Sci., Paris* **235**, 89–90.
- GRIMM, T., 1953. Die Langerhans'schen Inseln der Fledermaus während des Winterschlafes mit besonderer Berücksichtigung der Zelltypen. *Endokrinologie* **30**, 168–176.
- HÉDON, L., 1929. Marmotte et pathogénie du diabète sucré. *Bull. Soc. Sci. Méd. Biol., Montpellier*, 249.
- HELLE, W., 1953. L'influence du taux élevé de glucose sanguin sur le sommeil hivernal des hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Physiol. comp.* **3**, 190–196.
- HIESTAND, W. A., ROCKHOLD, W. F., STEMLER, F. W., STULKEN, D. E. & WIEBERS, J. E., 1959. The comparative hypoxic resistance of hibernators and non-hibernators. *Physiol. Zoöl.* **23**, 264–268.
- HIMWICH, H. E., BERNSTEIN, A. O., HERRLICH, H., CHESLER, A. & FAZEKAS, J. F., 1941/42. Mechanisms for the maintenance of life in the newborn during anoxia. *Am. J. Physiol.* **135**, 387–391.
- HONG, S. K., 1957. Renal function during hypothermia and hibernation. *Am. J. Physiol.* **188**, 137–150.
- HOCK, R. J., 1951. The metabolic rates and body temperature of bats. *Biol. Bull. Woods Hole* **101**, 289–299.

- 1960. Seasonal variations in physiologic functions of arctic ground squirrels and black bears. *Bull. Mus. comp. Zool. Harv.* **124**, 155–171.
- JOHANSEN, K. & KROG, J., 1959. Diurnal body temperature variations and hibernation in the birchmouse, *Sicista betulina*. *Am. J. Physiol.* **196**, 1200–1204.
- KALABUKHOV, N., 1956. Le sommeil hivernal des animaux. Vol. 1, Université d'Etat Gorki, Charkov, 268 pp.
- KAYSER, C., 1939. Les échanges respiratoires des hibernants réveillés. *Ann. Physiol.* **15**, 1087–1219.
- 1940. Les échanges respiratoires des hibernants à l'état de sommeil hivernal. *Ann. Physiol.* **16**, 127–221.
- 1950. Le problème de la loi des tailles et de la loi des surfaces tel qu'il apparaît dans l'étude de la calorification des batraciens et reptiles et des mammifères hibernants. *Arch. Sci. physiol.* **4**, 361–378.
- 1952. La dépense d'énergie des mammifères hibernants pendant toute la durée de l'hibernation. Recherches sur le spermophile. *Arch. Sci. physiol.* **6**, 193–212.
- 1952. Les échanges respiratoires du hamster doré (*Mesocricetus auratus*) en léthargie hivernale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **146**, 929–932.
- 1955. Hibernation vraie, hibernation artificielle et hypothermie expérimentale. *Acta d'Anesthésiol.* **3**, 103–121.
- 1959. Les échanges respiratoires du hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*) et du lérrot (*Eliomys quercinus*) en hibernation. *C. r. Soc. Biol., Paris* **153**, 167–170.
- 1960. Consommation d'oxygène et température centrale au cours de l'hiver austral de deux insectivores de Madagascar. *C. r. Soc. Biol., Paris* **154**, 1873–1876.
- 1961a. Intervention de facteurs externes et internes dans le déterminisme de l'hibernation des mammifères. *Arch. Sci. physiol.* **15**, 377–420.
- 1961b. Physiology of natural hibernation. Vol. 1, Pergamon, Oxford, 325 pp.
- & FRANK, R. M., 1963. Comportement des tissus calcifiés du hamster d'Europe (*Cricetus cricetus*) au cours de l'hibernation. *Arch. Oral Biol.* **8**, 703–713.
- & PETROVIC, A., 1958. Rôle du cortex surrénalien dans le mécanisme du sommeil hivernal. *C. r. Soc. Biol., Paris* **152**, 519–522.
- PETROVIC, A. & PORTE, A., 1961. Variations ultrastructurales de la parathyroïde du Hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*) au cours du cycle saisonnier. *C. r. Soc. Biol., Paris* **155**, 2178–2184.
- RIETSCH, M. L. & LUCOT, M. A., 1954. Les échanges respiratoires et la fréquence cardiaque des hibernants au cours du réveil de leur sommeil hivernal. Recherches physiologiques sur l'incrément thermique critique. *Arch. Sci. Physiol.* **8**, 155–193.
- & SCHWARTZ, J., 1960. Evolution saisonnière de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des stéroïdes formaldéhydogéniques chez le Hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*). *C. r. Soc. Biol., Paris* **154**, 778–780.
- VINCENDON, G., FRANK, R. & PORTE, A., unpublié. Some external (climatic) and internal (endocrine) factors in relation to production of hibernation. *Abstr. 2nd Internat. Symp. Natural Mammalian Hibernation*, Helsinki, August 1962 (in press).
- KLAR, M., 1938. Zur Kenntnis des Chemismus im Winterschlaf. *Z. ges. exp. Med.* **104**, 105–115.
- KLEIBER, M., 1931/32. Body size and metabolism. *Hilgardia* **6**, 315–353.
- KRISTOFFERSSON, R., unpublié. Urea levels in blood and tissues of hibernating and non hibernating hedgehogs (*Erinaceus europaeus*). *Abstr. 2nd Internat. Symp. Natural Mammalian Hibernation*, Helsinki, 1962 (in press).
- 1963. Urea levels in blood and tissues of hibernating and non hibernating hedgehogs. *Nature, Lond.* **197**, 401–403.
- LAGEST, P. & LUNDBERG, A., 1949. Further observations on environmental factors influencing the temperature sensitivity of mammalian nerve fibres. Effect of Ca^{++} and other agents. *Acta Physiol. Scand.* **18**, 121–128.
- 1949. On the effect of K^+ and Ca^{++} on thermal stimulation and spontaneous activity of mammalian nerve fibres. *Acta Physiol. Scand.* **18**, 128–138.

- LAMBERT, R. & TEISSIER, G., 1927. Théorie de la similitude biologique. *Ann. Physiol.* **3**, 212–246.
- LAUFBERGER, V., 1924. Versuche über die Insulinwirkung. *Z. ges. exp. Med.* **42**, 570–613.
- LEONARD, S. L. & WIMSATT, W. A., 1959. Phosphorylase and glycogen levels in skeletal muscle and liver of hibernating and non hibernating bats. *Am. J. Physiol.* **197**, 1059–1062.
- LUNDBERG, A., 1948. Potassium and differential thermosensibility of membrane potential, spike and negative after potential in mammalian A and C fibres. *Acta physiol. scand.* **15** (Suppl. 50), 67 pp.
- LYMAN, C. P. & LEDUC, E. H., 1953. Changes in blood sugar and tissue glycogen in the hamster during arousal from hibernation. *J. cell. comp. Physiol.* **41**, 471–492.
- LYMAN, R. A. jr., 1943. The blood sugar concentration in active and hibernating ground squirrels. *J. Mammal.* **24**, 467–474.
- MCBIRNIE, J. E., PEARSON, F. G., TRUSLER, G. A., KARACHI, H. H. & BIGELOW, W. G., 1953. Physiological studies of the ground hog (*Marmota monax*). *Canad. J. Med. Sci.* **31**, 421–430.
- MAYER, W. F., 1956. Comparative histochemistry of selected tissues from hibernating and active arctic ground squirrel, *Spermophilus undulatus*. *Anat. Rec.* **125**, 577–578.
- MAYER, W. V., 1960. Histological changes during hibernating cycle in the arctic ground squirrel. *Bull. Mus. comp. Zool. Harv.* **124**, 131–154.
- & BERNICK, S., 1959. Comparative studies of the thyroid, adrenal, hypophysis and islands of Langerhans in warm and active and hibernating arctic ground squirrels *Spermophilus undulatus* Trans. *Am. micr. Soc.* **78**, 89–96.
- MAYNARD, F. L., 1961. Mineral metabolisms and microcirculation in the hibernating hamster. *Dissert. Abstr., U.S.A.* **22**, 398.
- MOGLER, R. K. H., 1958. Das endokrine System des syrischen Goldhamsters (*Mesocricetus auratus*, WATERHOUSE) unter Berücksichtigung des natürlichen und experimentellen Winterschlafs. *Z. Morph. Ökol. Tiere* **47**, 267–308.
- MORRISON, P., 1960. Some interrelations between weight and hibernation function. *Bull. Mus. comp. Zool. Harv.* **124**, 75–91.
- & McNAB, B. K., 1962. Daily torpor in a brazilian murine opossum (*Marmosa*). *Comp. Biochem. Physiol.* **6**, 57–68.
- MOSCA, L., 1956. Changes in the islets of Langerhans associated with age and hibernation. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 433–441.
- MUSACCHIA, X. J. & WILBER, C. G., 1952. Studies on the biochemistry of the arctic ground squirrel. *J. Mammal.* **33**, 356–362.
- NAGAI, H., 1909. Der Stoffwechsel des Winterschläfers. *Z. allg. Physiol.* **9**, 243–367.
- NESENI, R., 1952. Winterruhe oder Winterschlaf des Waschbären. *Z. Säugetierk.* **18**, 81–109.
- ODAR, I., 1955. Vergleichende Untersuchungen über Inselorgan und Leber von Siebenschläfern im Wach- und Schlafzustande. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat. Oester.* **41**, 351–360.
- PANTESCO, V., LUCOT, M. A., MANDEL, P. & KAYSER, C., 1961. Glycolyse et consommation d'oxygène de coupes de différents tissus de rat blanc et de hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*) au cours du cycle saisonnier. *C. r. Soc. Biol., Paris* **155**, 1709–1711.
- PFLÜGER, E., 1907. Unter gewissen Lebensbedingungen nimmt die in dem lebendigen Tierkörper enthaltene Menge des Glykogens trotz vollkommener über Monate sich ausdehnenden Entziehung der Nahrung fortwährend erheblich zu. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **120**, 213–289.
- PORTIUS, H. J. & RATHS, P., 1957. Über die Aktivität der Anteile des Inselorgans im Winterschlaf, nach dem Erwachen aus dem Winterschlaf und nach Kältenarkose. *Z. Biol.* **109**, 387–400.
- RATHS, P., 1961. Über das Verhalten des Blutzuckers in Winterschlaf und Hypothermie beim Hamster (*Cricetus cricetus*). *Z. Biol.* **112**, 282–289.
- 1963. Über das Serum-Natrium-Kalium und Kalzium des winterschlafenden und hypothermischen Hamsters (*Cricetus cricetus*). *Z. Biol.* **113**, 173–204.
- REBEL, G., WEILL, J. D., MANDEL, P. & KAYSER, C., 1960. Y a-t-il formation de glycogène à partir des acides gras chez les hibernants en sommeil hivernal? *C. r. Soc. Biol., Paris* **154**, 2118–2121.

- REGNAULT, V. & REISET, Y., 1849. Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes. *Ann. Chim. Phys.*, 3e série, **26**, 299–519.
- RIEDELSE, M. L., 1957. Serum magnesium levels in mammalian hibernation. *Trans. Kansas Ac. Sci.* **60**, 99–141.
- & FOLK, G. E. jr., 1954. Serum magnesium changes in hibernation. *Am. J. Physiol.* **179**, 665.
- SACC — (cf. REGNAULT, V. & REISET, Y., 1849).
- SAINT-GIRONS, H., SAINT-GIRONS, M. CH., MARTOJA, M., AGID, R. & GABE, M., 1961. Modifications des glandes endocrines et glycorégulation au cours du réveil chez le lérôt (*Eliomys quercinus* L.). *C. r. Acad. Sci., Paris* **253**, 2259–2261.
- SCHIFF, J. M., 1859. Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluß des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes. Vol. 1, Stahl, Würzburg, 156 pp.
- SCHÜTZ, G., 1916. Zur Kenntnis der Wirkung des Magnesiums auf die Körpertemperatur. *Arch. exp. Path. Pharm.* **79**, 285–290.
- SICART, R., LOUP, A. & AGID, R., 1963. Variations saisonnières de la corticostérone plasmatique chez le lérôt endormi ou réveillé. *J. Physiol., Paris* **55**, 336–337.
- SKOWRON, S. & ZAJACZEK, S., 1947. Modifications histologiques des glandes endocrines durant le cycle annuel chez le hérisson. *C. r. Soc. Biol., Paris* **141**, 1105–1107.
- SMIT-VIS, J. H., 1962. Some aspects of the hibernation in the European hedgehog, *Erinaceus europaeus* L. *Arch. néerl. Zool.* **14**, 513–602.
- SMITH, C. L., 1949. Seasonal changes in blood sugar, fat body, liver glycogen and gonads in the common frog. *J. exp. Biol.* **26**, 412–429.
- STUCKEY, J. & COCO, R. M., 1942. The comparison of the blood pictures of active and hibernating ground squirrels. *Am. J. Physiol.* **137**, 431–435.
- SUOMALAINEN, P., 1938a. Magnesium and calcium content of hedgehog serum during hibernation. *Nature, Lond.* **141**, 471.
- 1938b. Production of artificial hibernation. *Nature, Lond.* **142**, 1157.
- 1939. Hibernation of the hedgehog. VI. Serum magnesium and calcium. Artificial hibernation. Also a contribution to chemical physiology of diurnal sleep. *Ann. Ac. Sci. Fenn., Serie A*, **53**, No. 7, 68 pp.
- 1939. Über den Winterschlaf des Igels. Der Carotin- und Vitamin-A-Stoffwechsel. *Skand. Arch. Physiol.* **83**, 94–103.
- 1948. Insulin and hibernation. *Acta physiol. scand.* **16** (Suppl. 53), 60–61.
- & PETRI, E., 1952. Histophysiology of the pancreas in the hibernating hedgehog. *Experientia* **8**, 435–436.
- & SAURE, L., 1955. Hibernation and the islets of Langerhans. *Rep. 5th Conf. Soc. Biol. Rhythms*, Stockholm, 157–160.
- TROYER, R., 1959. Histochemical and biochemical studies of liver glycogen on a hibernator, *Myotis lucifugus lucifugus*. *J. cell. comp. Physiol.* **54**, 11–23.
- TRUSLER, G. A., MCBIRNIE, J. E., PEARSON, F. G., CORNELL, A. G. & BIGELOW, W. G., 1953. The study of hibernation in relation to the technique of hypothermia for intracardiac surgery. *Surg. Forum, Amer. Coll. Surg.*, Saunders, p. 72–77.
- VALENTIN, G., 1858. Beiträge zur Kenntnis des Winterschlafes der Murmelthiere. 1. Abt. *Molesch. Unters. Naturlehre Mensch. u. Tiere*, 1856–57, **1**, 206–258. 7. Abt., *ibid* **5**, 11–64.
- VENDRELY, C. & KAYSER, C., 1951. Recherches sur le fonctionnement du système nerveux des hibernants. Différence entre le comportement du hamster ordinaire (*Cricetus cricetus*) et le spermophile (*Citellus citellus*). *C. r. Soc. Biol., Paris* **145**, 1123–1126.
- VOIT, C., 1878. Über die Wirkung der Temperatur der umgebenden Luft auf die Zersetzungen im Organismus des Warmblüter. *Z. Biol.* **14**, 57–160.
- WALTHER, A., 1865. Studien im Gebiete der Thermophysiologie. Reichert & Du Bois-Reymond *Arch. Anat. Physiol. wiss. Med.* 25–51.
- WEILL, J. D. & KAYSER, C., 1957. Les réserves glycogéniques et lipidiques du foie de la marmotte (*Arctomys marmota*, *Marmota monax*) en état d'activité en été et au cours du sommeil hivernal. *C. r. Soc. Biol., Paris* **151**, 374–377.

- WILBER, C. G. & MUSACCHIA, X. J., 1950. Fat metabolism in the arctic ground squirrel. *J. Mammal.* **31**, 304–309.
- WOODWARD, A. E. & CONDRIN, J. M., 1945. Physiological studies on hibernation in the chipmunk. *Physiol. Zool.* **18**, 162–167.
- ZIMNY, M. L., 1960. Phosphates as related to intermediary metabolism in hibernation. *Bull. Mus. comp. Zool. Harv.* **124**, 457–473.
- & TYRONE, V., 1957. Carbohydrate metabolism during fasting and hibernation in the ground squirrel. *Am. J. Physiol.* **189**, 297–300.

Diskussion im Anschluß an den Vortrag KAYSER

SMITH: Since the exponents are shown in the present study to be significantly greater than the 0.66 power, they provide examples of the limitations of the so-called "surface law" as applied to metabolic rates. Thus for spheres and all other geometric solids having a constant shape, the law predicts that surface area (A) is proportional to (volume)^{2/3}; i. e. $A = kw^{2/3}$, ignoring density. For homeothermic conditions at any temperature, heat production, Q_H , must equal heat loss, and thus $Q_H = k'A$; however, since empirically $Q_H = k'W^p$, ($p = 0.71, 0.81$, etc. 0.66), the functional surface area must then also be $A = k''W^p$. For values of p not equal to 0.66, one must assume that shape changes systematically with increasing size of the bodies under study.

LOCKER (to SMITH): I agree with you that a value of the weight-exponent not equal to 0.66 expresses a deviation of the shape of the body (or the metabolizing system) from such a regularity that the exponent simply represents surface. Nevertheless, an exponent different from 0.66 still represents a surface, namely the functional surface, whose area may be identical to or quite different from the real morphologically determinable surface and which has to be considered in this respect. For example, if the exponent becomes 0.75 (as the BRODY-exponent unlike the "real" surface-exponent 0.66), the functional surface increases. Functional surface is indeed a complex and somewhat ambiguous notion. It may be represented by the surface of mitochondria within the cell or the so-called "aggregate-surface" (HEMMINGSEN 1960) of the cells within an organ. In both instances, it is quite obvious that functional surface area, pertaining to a sub-system within a system, exceeds by far the surface-area of the system containing it (LOCKER 1961). Besides this, functional surface is determined (or restricted) mechanically by touching-together of the cells, thus diminishing intercellular space and hindering permeability at either site. Finally, it stands under the influence of those substances which penetrate the system (O_2 diffusing through the cell-wall or substrate-molecules penetrating mitochondria-membranes). Depending upon several biochemical mechanisms, the rate of these processes may vary at any site of the cells (or mitochondria) respectively. All these conditions and mechanisms (the latter standing for the name: functional surface) may be the reason for the occurrence of differences between functional surface and "real" surface, revealed by a deviation of the weight-exponent from the value of 0.66.

LOCKER (zu HEUSNER und KAYSER): In meinen Untersuchungen über die Beziehung der Gewebsatmung zur Körpergröße (und ebenso in zahlreichen Untersuchungen über die Beziehung des Gesamtstoffwechsels zur Körpergröße) findet sich ein Zusammenhang zwischen den beiden Konstanten der Allometriebeziehung. Ich verwende meist die gewichtsspezifische Form dieser Gleichung:

$$\frac{M}{W} = b W^{a-1} \quad \begin{array}{l} M: \text{Stoffwechsel} \\ W: \text{Gewicht} \end{array}$$

für $a-1$ setze ich α . Es zeigt sich nun, daß mit gewissen Ausnahmen, die ich noch diskutieren werde, α häufig kleiner wird, wenn b zunimmt. Ganz entsprechend können wir auch (unter Heranziehung des Stoffwechsels ohne Bezugnahme auf das Gewicht) sagen, daß a sich bei Erhöhung von b verkleinert. Gerade dies ergibt sich aber aus Ihrer Untersuchung, wenn Sie im Sommer bei hohem b (meiner Terminologie) ein $a = 0,62$, im Winterschlaf bei tiefem b ein a

zwischen 0,92 und 1,0 finden; bei einem korrigierten intermediären Wert von b aber auch einen intermediären Wert von a . Bei Heranziehung des gewichtsspezifischen Stoffwechsels ergibt sich nebenstehendes eindrucksvolles Bild (Abb. D 1), aus dem hervorzugehen scheint, daß bei Mini-

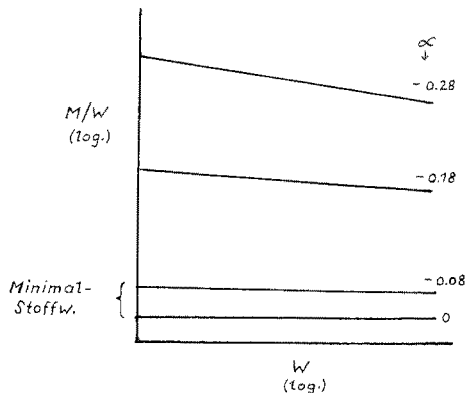


Abb. D 1

malstoffwechsel der Gewichtsexponent = 1,0 wird. Dies scheint aus der Tatsache verständlich zu sein, daß bei Minimalstoffwechsel Oberflächen nicht limitierend wirken.

KAYSER (Schriftliche Antwort an LOCKER): Es handelt sich um die Diskussion der reziproken Veränderungen der Konstanten (k) und des Gewichtsexponenten (b) in der Brodyschen Gleichung:

$$Q = k \cdot P^b$$

Q = Energieabgabe

k = Intensitätskonstante

b = Gewichtsexponent

Ich habe (KAYSER 1950) diese Gleichung dreimal geschrieben: 1. Grundumsatz der Winterschläfer im Sommer

$$Q = 60,9 \cdot P^{0,62}$$

2. Energiewechsel der Reptilien und Amphibien

$$Q = 1,78 \cdot P^{0,73}$$

3. Energiewechsel der winterschlafenden Winterschläfer

$$Q = 1,97 \cdot P^{0,94}$$

Obwohl die Intensitätskonstante „ k “ von 1,78 bis zu 60,9 steigt, bleibt praktisch der Gewichtsexponent derselbe: 0,62 und 0,73. Seine Erhöhung auf 0,73 fällt in der Tat mit einer Senkung von k von 60,9 auf 1,78 zusammen; aber Säuger und Reptilien sind nicht „homogen“. Daran ist ersichtlich, daß man nicht von einem allgemeinen gegenseitigen Verhalten von k und b sprechen kann. Wenn ich für Winterschläfer im Winterschlaf den Gewichtsexponenten von 0,94 beziehungsweise 1,03 nach den letzten Untersuchungen finde, so beruht dies darauf, daß ich den minimalen Sauerstoffverbrauch ohne Rücksicht auf die Körpertemperatur messe. Nun schwankt die Körpertemperatur von 2,0° C (Hock; Fledermaus) bis zu 31° C (Hock; Bär). Wenn ich nun den Sauerstoffverbrauch gegenüber der Temperatur untersuche, dann sehe ich: 1. Die Körpertemperatur fällt im Winterschlaf um so höher aus, je größer das Körpergewicht des Winterschläfers ist. Für die Untersuchung $T^0/\log P$ (Körpertemperatur, Körpergewicht) ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,854$ für 30 Werte. 2. Der Sauerstoffverbrauch ist der RGT-Regel unterzogen. Wenn ich die Brodysche Gleichung $Q = k \cdot P^{0,73}$ nach k auflöse:

$$k = \frac{Q}{P^{0,73}}$$

und die Veränderungen von k bei Temperaturwechsel untersuche, so sehe ich, daß sich für k eine Aktivierungswärme von 17.885 g.cal ergibt.

$$\begin{aligned} x &= 1/T^0 & r &= 0,784 \\ y &= 0,73 \log P & b &= 0,389 \end{aligned}$$

(dies für $N = 30$)

Wenn dem so ist, so ergibt sich, daß die Gleichung

$$Q = 2,2 \cdot P^{1,03} \quad (N = 30; r = 0,97)$$

„sinnlos“ ist, da tatsächlich Q temperaturabhängig ist. Reduziert man nun alle Werte von Q auf 10^0 C – dazu ist man berechtigt, weil Q der RGT-Regel unterworfen ist –, so findet man für den Gewichtsexponenten 0,84 und nicht 1,0.

$$Q = 2,15 \cdot P^{0,84} \quad (N = 30; r = 0,97)$$

Der Wert 0,84 schwankt höchstens zwischen 0,775 und 0,901; dagegen schwankt 1,03 höchstens von 0,93 bis zu 1,13. Also ist der Unterschied statistisch gesichert. Somit steht fest, daß unter „vergleichbaren Bedingungen“ der Sauerstoffverbrauch und die Wärmebildung im Winterschlaf vom Körpergewicht abhängen und nicht pro Gewichtseinheit konstant sind. Ich glaube also nicht, daß meine Feststellungen für Ihre Ansicht eines umgekehrten Verhaltens von k und b

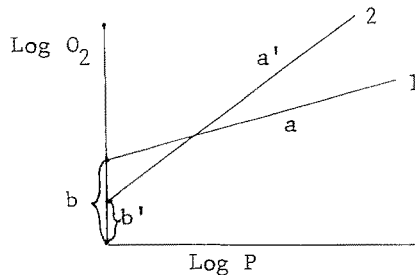


Abb. D 2: Wenn a' steiler ausfällt als a , dann schneidet die Gerade 2 die Ordinate tiefer, als es die Gerade 1 tut

in der BRODYschen Gleichung verwertbar sind. Denn wenn keine Korrelation zwischen k und b besteht, gibt es auch keine zwischen k und $b-1$. Bei gleichem Versuchsmaterial besteht diese Korrelation aus mathematischen Gründen (Abb. D 2).

LOCKER (Schriftliche Antwort an KAYSER): Ich stimme vollständig mit Ihnen darin überein, daß eine reziproke Beziehung zwischen den Konstanten der BRODY-Gleichung nicht sehr stichhaltig erscheint, wenn sich in einem mittleren Gewichtsbereich (bei log/log Auftragung) die Geraden schneiden. Neben dem von Ihnen angedeuteten Fall gibt es aber, soweit ich sehe, noch vier weitere Möglichkeiten der Beziehungen zwischen dem Gewichtsexponenten und der „Intensitätskonstanten“ (Abb. D 3). Ferner stimme ich mit Ihnen darin überein, daß nur unter

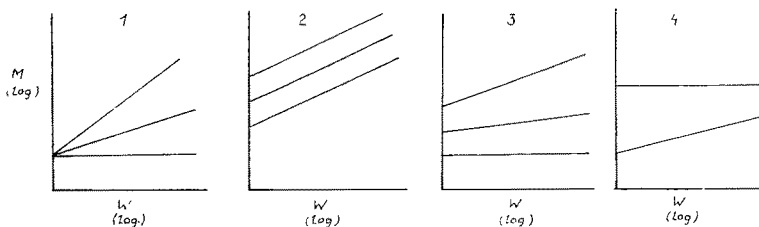


Abb. D 3

vergleichbaren Bedingungen, etwa bei gleichem Tiermaterial, eine solche Beziehung positiv gewertet werden kann. Deswegen ist ja der Energiewechsel von Reptilien und Amphibien (mit den „Intensitätskonstanten“ 1,78 und dem Gewichtsexponenten 0,73) nicht mit dem der Winterschläfer im Winterschlaf (Konstanten: 1,97 und 0,94) vergleichbar. Auch beim Frosch fand

ich aber eine Bestätigung des oben skizzierten Falles Nr. 4 (*Verh. Dtsch. Zool. Ges.*, München 1963). Auf diese Untersuchung bin ich in meinem Referat eingegangen. Es handelt sich natürlich auch bei den hier gefundenen Resultaten nicht um eine Gesetzmäßigkeit, sondern nur um eine Regel. Und es gibt Ausnahmen davon: Bei Kaltblütern (Wirbellosen und Wirbeltieren) im Zusammenhang mit der Adaptation an Umwelt- und Untersuchungsbedingungen, wobei im Adaptationsbereich der Gewichtsexponent des Stoffwechsels einen Maximalwert oder (wie beim Frosch) einen Minimalwert ergeben dürfte. Beim Warmblüter findet man wohl im Bereich der Thermoneutralitätszone (mit niedrigstem Stoffwechsel) einen Gewichtsexponenten $\sim 1,0$; bei in tiefer Umgebungstemperatur erhöhtem Stoffwechsel sinkt er aber auf Werte unter 1,0 ab. Vielleicht stellt auch das Verhalten des Stoffwechsels der Winterschläfer (bei Vergleich von Sommeraktivität mit Winterruhe) eine Ausnahme dar, wenn auch nicht übersehen werden darf, daß der korrigierte Exponent der winterschlafenden Tiere (0,84) stärker vom Sommerwert (0,62) als vom theoretischen Ruhewert (1,0) unterschieden ist.

KAYSER (Schriftliche Antwort an LOCKER): 1. Unzweifelhaft gibt es vier Möglichkeiten der reziproken Änderungen der Konstanten k (Höhe des Schnittpunktes der Ordinate) und des Gewichtsexponenten (Winkel α , den die Gerade in der logarithmischen Darstellung mit der Abszisse bildet). Meine eigene Erfahrung hat mir einen Winkel α gleich Null nur bei geringen (1:1,5 und 1:2) Gewichtsrelationen bei der Gewebsatmung gegeben. Aber die Streuung der Punkte ist derart, daß ich niemals bei der Gewebsatmung auf eine Unabhängigkeit der Atmungsintensität vom Gewicht habe schließen können, etwa beim Vergleich Ratte (200 g) / Hamster (350 g). Meine Erfahrung mit Kaltblütern reicht nicht aus, um den Unterschied des Gesamtstoffwechsels bei 22,5° C im Winter ($a = 1,116$) und im Sommer in Ihren Untersuchungen ($a = 0,695$) zu beurteilen. In vitro habe ich im allgemeinen 30prozentige Saisonunterschiede gefunden (Fledermaus, Frosch), also von derselben Größenordnung wie bei der normalen und thyreopriven Ratte. 2. GALVAO (1947–1949) hat wohl nach Akklimatisierung eine Erhöhung des Gewichtsexponenten beim Hund gefunden. Er hat auch bei mageren Menschen dieselbe Feststellung gemacht. Aber MILLER und BLYTH (1952–1953) haben nach Abziehung der Fettreserven einen Gewichtsexponenten von 0,64 gefunden. HEUSNER mit seinen Versuchen an der Ratte ist auch sehr nahe an 0,67. Meine Winterschläfer (die verglichen wurden, wenn das endokrine System bei allen Arten ungefähr gleichstark in Anspruch genommen war) gaben im Sommer einen tiefen (0,62) Gewichtsexponenten. Somit glaube ich, daß man Exponenten zwischen 0,6 und 0,7 findet, wenn man wirklich „vergleichbares“ Material benutzt. Da ich im Winterschlaf nach Reduzierung auf 10° C immer noch 0,84 finde, führe ich den relativ hohen Wert des Exponenten auf Irregularitäten und ungenügende Präzision zurück und glaube nicht, ihm eine spezielle Bedeutung zuschreiben zu dürfen. Wenn ich 0,02 ml O₂/g/Stunde als allgemeingültig für die Winterschläfer annehmen, so ist dieser Wert bei weitem nicht so konstant. Der Bär verbraucht 0,05/g/Stunde! Nur in der log/log-Darstellung liegen die Punkte schön auf einer geraden Linie. Dabei spielt natürlich logarithmische Reduktion mit. Nun scheint mir trotzdem, daß dies kein Zufall ist, wenn man annähernd denselben Sauerstoffverbrauch per Gewichtseinheit (von 5 g bis zu 60 000 g) findet.