

Zusammenfassung. Aus Tierexperimenten mit Wachstumshormonen aus Rindern wird klar, dass das Hormon eine Anzahl anderer biologischer Funktionen ausübt als seine wachstumsfördernde Tätigkeit. Im Menschen hat sich das Wachstumshormon als stärkstes anabolisches Agens der bisher untersuchten Arzneimittel oder Hormone erwiesen. Infolge der limitierten Hypophysenausscheidung blieben andere Merkmale der biologischen Förderung der Wachstumshormone für den gesunden wie auch den kranken Menschen unerforscht.

Beschränkte Hydrolyse mit Pepsin ergab, dass die Integrität des Wachstumshormonmoleküls nicht Voraussetzung für sein harmonisches Wirken ist. Hingegen ist es wahrscheinlich, dass ein Teil der 252 Aminosäurekette die biologischen Funktionen der Wachstumshormone bedingt. Die Kenntnis der vollständigen Primärstruktur des Wachstumsmoleküls würde die künstliche Herstellung einer entsprechenden Aminosäurefolge mit den biologischen Eigenschaften des Hormons ermöglichen.

Mineralhaushalt und hormonale Aktivität im Winterschlaf

Von PAUL RATHS

Physiologisches Institut der Martin-Luther-Universität Halle a. d. S. (DDR)

Seit den Untersuchungen von Wyss¹ am Siebenschläfer ist bekannt, dass der Winterschlaf der Säugetiere eine besondere Form der Thermoregulation, eine Art «Sollwertverstellung des Temperaturreglers» darstellt, die während des normalen Ruheschlafes ausgelöst wird. Bei Körpertemperaturen von wenigen Graden über Null wird der neue «Sollwert» bei Belastung durch äußere Kälte festgehalten; eine Überlastung wirkt als Weckkreis. Der Mechanismus der Umschaltung der Thermoregulation ist bis heute nicht geklärt, jedoch besteht Einvernehmen über die Teilnahme hormonaler und nervöser Mechanismen. Gleichgültig, ob man der Theorie der hormonalen oder der Theorie der nervösen Genese des Winterschlafs den Vorzug gibt, ist zu erwarten, dass primäre Umstellungen im endokrinen System oder sekundäre über eine Veränderung im neurovegetativen Gleichgewicht auch im Mineralhaushalt zum Ausdruck kommen sollten. Die Untersuchung der Elektrolyte, im engeren Sinne des Natriums, Kaliums, Calciums und Magnesiums, kann daher – kombiniert mit Befunden über den Kohlenhydrat-, Säure/Basen- und Wasserhaushalt, histologische und histochemische Drüsenuntersuchungen usf. – gewisse Aufschlüsse über die endokrine Aktivität im Winterschlaf geben.

Eine allgemeine Schwierigkeit solcher Untersuchungen besteht in der Weckempfindlichkeit, die bisher keine kontinuierliche Verfolgung von humoralen Veränderungen während des Schlafzustandes am Einzeltier zugelassen hat. Man ist daher zur Prüfung ihrer Abhängigkeit von der Körpertemperatur, des Kriteriums der Schlaftiefe im Winterschlaf, auf die Zusammenstellung von Einzelergebnissen möglichst vieler Tiere mit unterschiedlicher Körpertemperatur ange-

wiesen²⁻⁴. – Bei der tabellarischen Darstellung der Daten des Schrifttums über die Blutelektrolyte wurden alle mg%-Angaben in Milliequivalent pro Liter (mval/l) umgerechnet. Einzelergebnisse von Versuchsserien wurden, soweit das statthaft erschien, zusammengefasst und daraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

I. *Der Natrium- und Kaliumhaushalt.* Natrium-, Kalium- und Wasserstoffionen sind über mehrere Regulationssysteme miteinander verknüpft. Austauschprozesse an Zellmembranen der Körperegewebe, speziell der Niere und der Magendrüsen, betreffen meist alle drei Ionenarten. Bei Sichtung der in Tabellen I und II dargestellten Ergebnisse über das *Serum-Natrium* bzw. – *NaCl* ergibt sich, dass der Natriumgehalt durch den Winterschlaf kaum verändert wird. Allenfalls kann ein geringer Anstieg, der nach eigenen Befunden am Hamster⁴ sein Maximum bei 20° Körpertemperatur haben würde, abgelesen werden. Im tiefsten Winterschlaf liegen wieder die Messwerte des Wachzustandes vor (Figur 1). Der erhöhte Natriumspiegel, der bei einer Gruppe wacher Goldhamster⁵ und Hamster⁴ festgestellt worden ist, kann durch Nahrungsaufnahme⁵ oder durch die Gonadenentwicklung während des Nachwinters⁴ bedingt sein. Bekanntlich vermögen Sexualhormone die renale Natriumretention zu er-

¹ O. A. M. Wyss, Pflügers Arch. ges. Physiol. 229, 599 (1932).

² R. S. PERSON, Trudy instit. morphol. zhivotnich im. Severtsova 6, 173 (1952).

³ M. L. RIEDESEL und G. E. FOLK, Amer. Naturalist 92, 307 (1958).

⁴ P. RATHS, Z. Biol. 113, 173 (1962).

⁵ A. DENYES und J. HASSETT, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 437 (1960).

Tabelle I. Serum-Natrium

Mittelwerte \pm Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) in mval/l. N = Grösse des untersuchten Kollektivs. AT = Aussentemperatur

Tierart	Wachzustand			Winterschlaf			Nach dem Erwachen		
	N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$	
Igel ⁶ (<i>Erinaceus europaeus</i>)	11	155		Juni	3 168	Januar			
					7 155	Februar			
					4 144	März			
Igel ⁷	170,2		Frühjahr		182,0				
	169,0		Sommer						
	170,3		Herbst						
Goldhamster ^{5 a} (<i>Mesocricetus auratus</i>)	7	150,0 \pm 5,5		AT 25°	8 152,0 \pm 6,5				
				1 d fastend					
				3 d bei AT 5°					
	7	148,0 \pm 3,9		1 d fastend					
				21 d bei AT 5°					
	6	144,0 \pm 5,9		1 d fastend					
				21 d bei AT 5°					
	8	163,0 \pm 10,2		nicht fastend					
Hamster ⁴ (<i>Cricetus cricetus</i>)	19	147,6 \pm 6,5	Sommer	Abhängigkeit von Körpertemperatur:					
				max: 153 bei 20°	min: 149 bei 5°, Spätherbst		40	150,0 \pm 8,1	Spätherbst und Winter
	32	144,2 \pm 5,3	Spätherbst						
	20	162,8 \pm 13,1	Nachwinter	max: 153 bei 20°	min: 145 bei 5°, Hochwinter		38	Verminderung während d. Erwachens um $-0,45 \pm 6,7$ (p = 0,7)	
				Abfall im Winterschlaf					

* Standardabweichungen errechnet aus Kollektivgrösse und den mittleren Fehlern der Mittelwerte.

Tabelle II. Serum-NaCl
(Angaben in mg%)

Tierart	Wachzustand			Winterschlaf			Nach dem Erwachen		
	N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$	
Igel ⁸	5	636,6 \pm 26,1	Februar/März AT 20°	6	671,7 \pm 27,9	Februar/März, AT 6-12°	5	657,2 \pm 54,6	Februar/März
	8	656,0 \pm 27,4	Mai						

höhen⁹. – Der Natriumgehalt der *Muskulatur* beträgt beim wachen und winterschlafenden Igel 53, bei der Fledermaus *Myotis daubentonii* 63 mMol/kg Wasser, unabhängig von Jahreszeit und Aktivitätszustand¹⁰.

Das Serum-Kalium variiert im Wachzustand und Winterschlaf erheblich (Tabelle III). Bei der Deutung dieser widerspruchsvollen Befunde ist es zweckmäßig, zunächst auf die eigenen Untersuchungen am Hamster⁴ einzugehen: Der Eintritt des Winterschlafs ist mit einem Kaliumanstieg verknüpft, der sein Maximum zwischen 20 und 17° Körpertemperatur erreicht. Die anschliessende Kaliumverminderung bei weiterer Schlafvertiefung unterschreitet bei 5° den mittleren Kaliumspiegel wacher Tiere (Figur 1). Ähnlich scheinen die Verhältnisse bei der Fledermaus *Myotis lucifugus* zu sein⁸; der Umschlagspunkt liegt hier bei 13 bis 11° (Tabelle III). Es kommt als Besonderheit hinzu, dass bei *Myotis* das Kalium nach einer Schlafdauer von 10 bis 63 Tagen wieder ansteigt. – Auf Grund der Ähnlichkeit der Befunde an zwei so verschiedenen Winter-

schläfern wie Hamster und Fledermaus kann vermutet werden, dass die Widersprüche – beim Waldmurmeltier^{11,12} besonders krass – durch Nichtberücksichtigung der Körpertemperatur zustande kommen. – Die bei wachen Tieren in manchen Fällen nachweisbare Steigerung des mittleren Kaliumwertes ist beim Goldhamster⁵ durch verstärkte Aufnahme von Pflanzenkost erklärbar. Außerdem spielt scheinbar die Aussentemperatur eine Rolle³. Da der Begriff «Wachzustand» mindestens drei Aktivitätsformen enthalten kann, nämlich echten Wachzustand, Ruheschlaf (Tagesschlaf)

⁶ G. BIÖRCK, B. JOHANSSON und S. VEIGE, Acta physiol. scand. 37, 281 (1956).

⁷ P. SUOMALAINEN, Triangel 2, 228 (1956).

⁸ E. KLAR, Z. exp. Med. 104, 105 (1938).

⁹ G. B. FORBES, in C. L. COMAR und F. BRONNER, *Mineral Metabolism*, vol. 2, part B (New York, London 1962), p. 1.

¹⁰ E. ELIASSEN und H. LEIVESTAD, Nature (Lond.) 192, 459 (1961).

¹¹ J. J. CHRISTIAN, Science 134, 390 (1961).

¹² J. E. MCBIRNIE, F. G. PEARSON, G. A. TRUSLER, H. H. KARACHI und W. G. BIGELOW, Canad. J. Med. Sci. 31, 421 (1953).

Tabelle III. Serum-Kalium
 Mittelwerte \pm Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) in mval/l. N = Grösse des untersuchten Kollektivs.
 AT = Aussentemperatur, KT = Körpertemperatur

Tierart	Wachzustand			Winterschlaf			Nach dem Erwachen			
	N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		
Igel ⁵ (<i>Erinaceus europaeus</i>)	9	6,60		Juni	2 7,00 5 6,00 4 7,10		Januar Februar März			
Igel ¹³		10,14 7,65 5,51		Sommer September Oktober		4,60				
Goldhamster ³ (<i>Mesocricetus auratus</i>)	2-4	8,63 \pm 0,05		AT 24°	2	9,46				
	2-6	6,52 \pm 0,26		AT 6°						
Goldhamster ^{5a}	7	5,10 \pm 0,79		AT 25° 1 d fastend	8	6,90 \pm 0,56				
	7	5,30 \pm 0,26		3 d bei AT 5° 1 d fastend						
	6	5,20 \pm 0,49		21 d bei AT 5° 1 d fastend						
	8	7,20 \pm 1,99		21 d bei AT 5° nicht fastend						
							Abhängigkeit von der KT:			
Hamster ⁴ (<i>Cricetus cricetus</i>)	19	5,80 \pm 0,60		Sommer	8,0 bei 20°	4,2 bei 5°, Spätherbst	21	5,65 \pm 0,50	KT 33°	
	48	5,80 \pm 0,70		Spätherbst und Nachwinter	7,8 bei 17° 7,9 bei 17°	6,2 bei 5°, Hochwinter 5,1 bei 5°, Nachwinter	15	Verminderung während des Erwachens um $-1,79 \pm 0,70$ ($p < 0,001$)		
Steppenmurmeltier ¹⁴ (<i>Marmota bobac</i>)	2	9,21 \pm 0,23		April/Mai	4	6,18 \pm 1,24	Februar/März			
Waldmurmeltier ¹² (<i>Marmota monax</i>)	6	2,49 \pm 0,41		April	6	4,52 \pm 0,87	Januar, KT 4-10°			
Waldmurmeltier ^{11b}	18♂	6,2		Sommer	6♂ 4,0					
	65♀	5,6		Sommer	3♀ 3,0					
Streifenziesel ³ (<i>Citellus tridecemlineatus</i>)	4-8	5,77 \pm 0,28		AT 24°	4-8	6,50 \pm 0,54				
	4-8	8,16 \pm 1,10		AT 6°						
Fledermäuse:							Abhängigkeit von Winterschlafdauer und KT:			
<i>Myotis lucifugus</i> ³	20	6,37 \pm 0,93		AT 24°	20	7,20 \pm 0,36	KT 17-20°	20	7,15 \pm 0,55	KT 13°
	20	7,24 \pm 0,60		AT 6°	20	7,25 \pm 0,18	KT 11-13°	20	7,07 \pm 0,42	KT 18°
					20	7,05 \pm 0,31	12 h Winterschlaf	20	7,80 \pm 0,29	nach völligem Erwachen
					20	6,81 \pm 0,05	18 h Winterschlaf			
					20	6,55 \pm 0,60	32 h Winterschlaf			
					20	6,52 \pm 0,55	2 d Winterschlaf			
					20	6,89 \pm 0,60	10 d Winterschlaf			
					20	7,10 \pm 0,44	63 d Winterschlaf			
<i>Eptesicus fuscus</i> ³	4-30	6,16 \pm 0,19		AT 24°	4-30	5,88 \pm 0,18				
<i>Nyctalus noctula</i> ¹⁵					7	6,45 \pm 0,64	Februar, KT 4,5-10°	7	6,52 \pm 0,72	KT 26-35° AT 20-29°
								6	6,40 \pm 0,38	KT 26-27,8° AT -16°
Igel ⁷ Vollblut		40,9 41,0 32,4		Frühjahr Sommer Spätherbst		26,6				

* Standardabweichungen errechnet aus Grösse des Kollektivs und mittleren Fehlern der Mittelwerte. ^b Näherungswerte, entnommen aus einem Diagramm.

und beginnenden Winterschlaf, lassen sich die niedrigen Kaliumwerte vermutlich dem wirklichen Wachzustand, die hohen dem Übergang vom Tages- zum Winterschlaf zuordnen. Dabei ist eine hohe Aussentemperatur (zum Beispiel 24°) kein Kriterium für den Wachzustand, da Literaturhinweise an verschiedenen Winterschläfern und die eigenen Erfahrungen am Hamster zeigen, dass die sogenannte «kritische Aussentemperatur» für den Eintritt des Winterschlafs oberhalb 20° liegt. – Das *Erwachen* führt beim Hamster⁴ immer zu einer Senkung des Serum-Kaliums gegenüber dem Schlafzustand, bei Fledermäusen^{3,15} im Endeffekt wohl zu einem Anstieg.

Die Kaliumverarmung des Blutes im tiefen Winterschlaf ist von einer komplementären Anreicherung in der *Muskulatur* begleitet: Beim Igel¹⁰ betragen die Sommerwerte (März bis September) 91–94 mmol/kg Wasser, die Winterwerte (Oktober bis Februar) bei teilweisem oder durchgehendem Winterschlaf 100–117 mmol/kg. Bei der Fledermaus *Myotis daubentonii*¹⁰ wurden im November 142, im Januar 138, im März 118, im April 101 mmol/kg Wasser gefunden. Allerdings wird die hier gegebene Deutung dieser Befunde fraglich gemacht durch die Angabe der Autoren, es handle sich um jahreszeitliche Elektrolytverschiebungen ohne Beziehung zum Winterschlaf.

Die *Ursachen* der relativen Konstanz des *Serum-Natriums* im Winterschlaf können zunächst einmal darin liegen, dass Natriumverschiebungen zwischen den Räumen durch entsprechende gleichgerichtete Wasserverlagerungen ausgeglichen werden. Zum anderen dürften hormonale Regulationen der renalen Ausscheidung eine Rolle spielen. Die Ursachen der Temperaturabhängigkeit des *Kaliumhaushalts* sollen genauer besprochen werden.

Die *Nahrungsaufnahme* und Resorption dürften für die sogenannten Langschläfer (zum Beispiel Murmeltier) und Kurzschläfer (zum Beispiel Hamster) von unterschiedlicher Bedeutung sein. CHRISTIAN¹¹ deutet den Abfall des Serum-Kaliums beim Waldmurmeltier im Winter als Folge fehlender Nahrungsaufnahme bzw. Kaliumresorption und verstärkter Ausscheidung, vermutlich infolge Aldosteronwirkung. Beim Hamster müsste, entsprechend dem Verlauf der Kaliumkurve (Figur 1), in der ersten Winterschlafphase eine anhaltende intestinale Resorption bei verminderter Ausscheidung bzw. fehlenden Mineralocorticoiden vorhanden sein; in der zweiten Phase müsste die Exkretion überwiegen.

Die *sinkende Körpertemperatur* im Winterschlaf hemmt den Zellstoffwechsel und enthemmt damit den passiven Ionenstrom entlang ihrer Gradienten durch die Zellmembran. Dieser Vorgang – unterstützt durch eine Verminderung der Aktivität gewisser endokriner Drüsen – dürfte beim Anstieg des Serum-Kaliums nach Eintritt des Winterschlafs eine Rolle spielen. Die Kaliumverluste der Zellen müssten dann – ausge-

glichen durch Natrium- und Wasserstoffionen – zu einer hyperkaliämischen Blutalkalose führen.

Der *Säure/Basen-Haushalt* hängt von Körpertemperatur, Stoffwechsel, Atmung, Magensekretion, Nierenaktivität und anderen Faktoren ab. – Aus Figur 2 ist zu ersehen, dass bei einer Zieselart (*Citellus suslicus*)² Alkalireserve und Blut-pH in ihrer Temperaturabhängigkeit der Kaliumkurve des Hamsters (Figur 1) ähneln. Kombiniert man die Befunde an beiden Tierarten miteinander, so kann der *Anstieg* der Alkalireserve infolge des kältebedingten Ionenaustausches an den Zellmembranen durchaus mit einer Hyperkaliämie einhergehen. Sie wird nach PERSON² unterstützt durch eine – vermutlich vagoinsulär bedingte – verstärkte Salzsäuresekretion des Magens in der ersten Winterschlafphase (Figur 2). Da eine H-Ionen-Sekretion wohl mit einer gleichzeitigen Kaliumverarmung des Magensaftes gekoppelt ist¹⁶, passen die Hamsterbefunde auch hier zu denen am Ziesel. Der dritte Grund für die Phase des Kaliumanstiegs dürfte eine verstärkte Harnsäuerung² auf Kosten verminderter Kaliumausscheidung sein. – Bei *Vertiefung* des Winterschlafs (zweite Phase) fallen Alkalireserve und infolgedessen der Blut-pH, teils wegen nachlassender

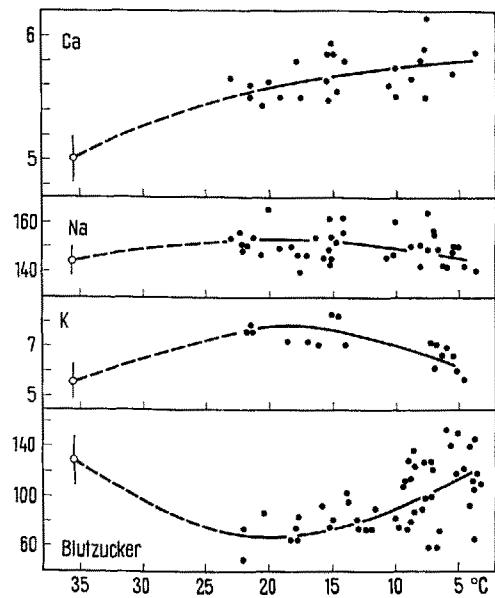


Fig. 1. Das Serum-Calcium, -Natrium und -Kalium (mval/l) und der Blutzucker (mg %) im Winterschlaf beim Hamster (*Cricetus cricetus* L.). Für den Wachzustand sind die Standardabweichungen eingezeichnet. Die Abszisse (Körpertemperatur) ist von links nach rechts zu lesen (nach RATHS^{4,47}, etwas verändert).

¹³ P. SUOMALAINEN, Sitzber. Finn. Akad. Wiss. 1953, 181 (1954).

¹⁴ D. FERDMANN und O. FEINSCHMIDT, Erg. Biol. 8, 1 (1932).

¹⁵ E. A. PORA, F. STOICOVICI und D. J. ROSCA, Stud. ceret. biol. (Cluj) 11, 363 (1960).

¹⁶ B. NORDGREN, Acta physiol. scand. 58, Suppl. 202 (1963).

Säurebildung des Magens (infolge Kältehemmung, Sinken des Serum-Kaliums¹⁷ und Nachlassen des parasympathischen Tonus), teils wegen einer Verminderung der renalen Säureausscheidung, letzteres vermutlich auf Kosten des Kaliums; dadurch erklärt sich wenigstens zum Teil die Phase der Hypokaliämie im tiefen Winterschlaf. Das Nachlassen der Säureexkretion im tiefen Winterschlaf zeigt sich am Anstieg des Harn-pH bei *Citellus suslicus*² und *Citellus tridecemlineatus*¹⁸, an der verminderten Chloridausscheidung, die beim Streifenziesel von 90 mval/l im Wachzustand auf 63 mval/l¹⁸ bzw. von 38 auf 28 mg%¹⁸ heruntergeht und am Abfall der Ammoniakausscheidung bei Murmeltieren^{14, 20, 21}. Nach PERSON² ist bei der Normalisierung der Blutalkalose im tiefen Winterschlaf auch die Entwicklung einer azidotischen Stoffwechselrichtung beteiligt. – Nach ALBERS et al.²² sollen beim hypothermischen Hund durch verringerte Eiweissdissoziation im Blut der Kationenanteil für die Bikarbonatbindung und damit die Alkalireserve zunächst ansteigen und nach Entwicklung einer metabolischen Azidose wieder abfallen. Diese Deutung für den Kurvenverlauf der Alkalireserve im Winterschlaf würde aber eine zusätzliche Kaliummobilisierung in der ersten Phase nicht erklären. Überdies verläuft beim Hamster die Kaliumkurve in Hypothermie etwa spiegelbildlich zu der des Winterschlafes⁴; in sehr tiefer Kältenarkose (unterhalb 15°) entwickelt sich bei vermutlicher Azidose erwartungsgemäß eine Hyperkaliämie.

Einflüsse der endokrinen Drüsen auf den Na/K-Haushalt können sich primär über Wasser- und Mineralstoffwechsel oder sekundär über den Bau- und Energiestoffwechsel auswirken. Bei den primären Einflüssen spielen das Aldosteron und Corticosteron als Mineralocorticoide der Nebennierenrinde und das Adiuretin des Hypophysenhinterlappens eine Rolle.

Die *Mineralocorticosteroide* bewirken an der Niere eine verstärkte Natriumreabsorption und Kaliumauscheidung, an den Körperzellen vermutlich einen Kaliumausstrom und Natriumeinstrom, wodurch der Natrium- und Wassergehalt von Blut und Gewebe ansteigt und der Kaliumgehalt sinkt^{9, 23, 24}. Die mit der «Umschaltung» der Homiothermie auf Winterschlafniveau verknüpfte Umstellung der Homioostase kann infolge Aussetzens der Mineralocorticoidsekretion teilweise zum Serum-Kalium-Anstieg in der ersten Winterschlafphase beitragen, eine vermehrte Sekretion zum Kaliumabfall in der zweiten Phase⁴. Als auslösender Reiz für die Entwicklung der zweiten Phase kommt sowohl die Verkleinerung des Na/K-Quotienten im Blut während der ersten Phase als auch eine Verkleinerung des intravasalen Raumes (siehe unten) in Frage. – Diese Interpretation passt zur verstärkten renalen Natriumretention und erhöhten Kaliumauscheidung im tiefen Winterschlaf: Beim Streifenziesel fällt das Harn-Natrium von 80 auf 47 mval/l, während das Harn-Kalium von 36 auf 75 mval/l ansteigt¹⁸;

beim winterschlafenden Goldhamster steigen die Harnkonzentrationen beider Ionen an, jedoch die des Kaliums mehr als die des Natriums⁵. – Der starke Abfall des Blutspiegels an Corticosteron und amorpher Fraktion beim Goldhamster²⁵ als Folge des Winterschlafs und sogar bei «Kältestress» im Wachzustand (beginnender Winterschlaf?) würde gut in unsere erste Phase mit steigendem Serum-Kalium passen. Bei weiblichen Hamstern steigt und fällt die renale 17-Ketosteroidausscheidung gleichfalls etwa parallel mit den jahreszeitlichen Schwankungen der Aussentemperatur²⁶. – Die zahlreichen weiteren, scheinbar widerspruchsvollen Befunde über die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Winterschlaf sollen nachstehend im Sinne der «2-Phasen-Theorie» gedeutet werden.

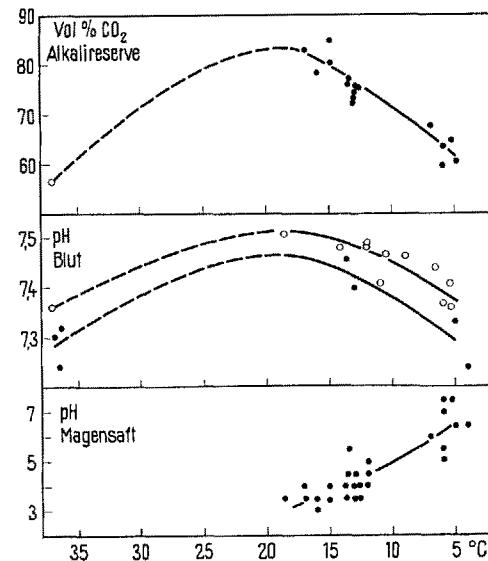


Fig. 2. Der Säure/Basen-Haushalt im Winterschlaf bei *Citellus suslicus* Güld. Ober: Alkalireserve des Blutes (p CO_2 40 mm Hg, Messtemperatur 18°). Mitte: Punkte: Bei Körpertemperatur gemessener («regulierter») Blut-pH; Kreise: «Reduzierter» Blut-pH bei p CO_2 40 mm Hg. Unten: pH des Magensaftes. Die Abszisse (Körpertemperatur) ist von links nach rechts zu lesen. Die größeren Kreise bei 37° sind Mittelwerte für den Wachzustand (nach Tabellen und Diagrammen von PERSON²).

¹⁷ F. A. CARONE und R. S. COOKE, Amer. J. Physiol. 172, 684 (1953).
¹⁸ S. R. HONG, Amer. J. Physiol. 188, 137 (1957).

¹⁹ M. L. ZIMNY und C. BOURGEOIS, J. cell. comp. Physiol. 56, 93 (1960).

²⁰ H. NAGAI, Z. allg. Physiol. 9, 243 (1909).

²¹ T. M. CARPENTER, J. biol. Chem. 122, 343 (1937/38).

²² C. ALBERS, W. BRENDL, A. HARDEWIG und W. USINGER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 266, 373 (1958).

²³ W. v. BUDDENBROCK, *Vergleichende Physiologie*, vol. 3 (Basel 1956).

²⁴ M. B. LIPSETT, I. L. SCHWARTZ und N. A. THORN, in C. L. COMAR und F. BRONNER, *Mineral Metabolism*, vol. I, part B (New York, London 1961) p. 473.

²⁵ A. DENYES und R. H. HORWOOD, Canad. J. Biochem. Physiol. 38, 1479 (1960).

²⁶ CH. KAYSER und J. SCHWARTZ, C. R. Soc. Biol. Paris 154, 778 (1960).

Einerseits zeigen die Untersuchungen von POPOVIC und KAYSER et al. (Zusammenfassung bei POPOVIC²⁷), dass die Winterschlafbereitschaft durch Adrenalektomie unterdrückt wird und nach Rindenimplantation oder Hormonsubstitution wieder auftritt, ja vielleicht sogar überhaupt verbessert wird²⁸, andererseits liegen Befunde vor über eine Abnahme des Nebennierengewichts, Involutionerscheinungen der Zona fasciculata und reticularis^{29–31}, ein längeres Überleben adrenalektomierter Ziesel während des Winters im Vergleich zum Sommer²⁷ und eine fehlende Alarmreaktion der inneren Rindenzenen bei äusserer Kälteeinwirkung auf das wache Tier (Goldhamster^{25,30,32}). Daraus ergibt sich, dass für das Zustandekommen des Winterschlafs zwar Rindenhormone insofern eine Rolle spielen, als sie für die Gesunderhaltung der Tiere erforderlich sind, dass aber nach Eintritt des Winterschlafs in der ersten Phase bei verminderter Hormonbedarf eine Involution der Reticularis und Fasciculata eintritt. Der Ausfall der Glukocorticoide kann bei Bedarf, besonders in der zweiten Winterschlafphase, vermutlich durch Corticoidabgabe aus der Winterschlafdrüse (siehe unten) kompensiert werden, das Fehlen des Corticosterons wird ersetzt durch eine Hypertrophie der äussersten Rindenschicht, der Zona glomerulosa, der Bildungsstätte des Aldosterons. Eine Verbreiterung dieser Zone im Winterschlaf wurde beim Goldhamster^{30,31}, Siebenschläfer³³ und wahrscheinlich auch beim Igel¹⁸ und Hamster³⁴ beobachtet und von uns als Kompensation des Ausfalls der anderen Zonen und Folgeerscheinung des Winterschlafs gedeutet³¹; dagegen sieht KAYSER auf Grund ihrer spätherbstlichen Breitenzunahme beim Gartenschläfer³⁵ und Hamster³⁶ darin eine Vorbereitung für den Winterschlaf. Im Unterschied zu den anderen Rindenschichten schrumpfen die Zellkerne der Glomerulosa beim Hamster und Goldhamster nicht im Winterschlaf³⁴. Diese Zone scheint für die Steuerung des Na/K-Haushalts im tiefen Winterschlaf besonders geeignet zu sein, da sie hypophysenunabhängig ist und der Hypophysenvorderlappen im Winterschlaf Involutionerscheinungen zeigt. Bisher ist nicht untersucht worden, ob sie im Winterschlaf vom Glomerulotropin des Subcommisuralorgans (FARRELL³⁷, FORTIER³⁸) kontrolliert wird.

Durch den Einfluss des Aldosterons auf den Mineralhaushalt wird gleichzeitig eine zu starke Schrumpfung des intravasalen Raumes im Winterschlaf verhindert; bei manchen Winterschläfern dürfte dieser Effekt unterstützt werden durch eine Ausschüttung von Adiuretin. ADH wirkt über eine Verbesserung des Haarnadelgegenstrom-Mechanismus der Henleschen Schleifen in der Niere harnkonzentrierend und wasserparend. – Die Verkleinerung des intravasalen Raumes im Winterschlaf ist mehrfach am gleichzeitigen Anstieg von Hämatokrit, Serumweiß (zum Beispiel beim Hamster³⁹) und vom spezifischen Gewicht des Serums³ gezeigt worden. Bei der Fledermaus *Myotis lucifugus* vermin-

dert sich im Winterschlaf das Gesamtplasmavolumen von 6,5 auf 5,0 ml/100 g Körpergewicht⁴⁰. – Die Bildung von Endharn im Winterschlaf ist bei *Citellus lateralis*⁴¹ – ziemlich unabhängig von der Schlafdauer (1–12 Tage) – sehr gering, obgleich LYMAN⁴² bei *Citellus tridecimlineatus* zeigen konnte, dass im tiefen Winterschlaf der systolische Blutdruck oberhalb der *Arteria renalis* noch immer zwischen 40 und 90 mm Hg, der diastolische zwischen 10 und 40 mm Hg liegt, eine Glomerulustätigkeit also noch möglich sein sollte. Die geringe Endharnmenge⁴¹ und der gleichzeitige starke Anstieg der Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin winterschlafender Goldhamster⁵ können als ADH-Effekt gedeutet werden. – Die gesteigerte Speicherung von Gömöri-positiver Substanz (ADH bzw. ADH-Trägersubstanz) in den neurokrinen Zellen des vorderen Hypothalamus winterschlafender Fledermäuse (*Vesperugo savi*, *Rhinolophus ferrum equinum*)⁴³ und des Igels^{43,44} wird von SUOMALAINEN auf Grund der gleichzeitigen Kernschwellung der Zellen im Nucleus supraopticus des Igels⁴⁴ folgendermassen gedeutet: Die Sekretbildung und Speicherung erfolgt im Herbst; im Winterschlaf tritt unter Kernschwellung bereits eine Verarmung durch Entleerung von ADH als Reaktion auf eine Verkleinerung des intravasalen Raumes ein. – Allerdings ist beim Goldhamster und Siebenschläfer keine gesteigerte Neurokrinie im Winterschlaf nachweisbar⁴³.

Die Hormonwirkung über den Energie- und Baustoffwechsel auf den Na/K-Haushalt ist weitgehend mit dem Kohlenhydratumsatz verknüpft: Mit gesteigerter Glykogenbildung findet ein Einstrom von Zucker, Kalium und Phosphat in die Zellen der Leber statt, bei Glykogenolyse tritt der umgekehrte Effekt auf. Andererseits ist die Leistungsfähigkeit der Ionenpumpen der Zellmembran abhängig vom Energieangebot: bei extrazellulärer Zuckerverarmung vermindert sich das intrazelluläre Kalium, bei erhöhter Glukosezufuhr steigt es

²⁷ V. POPOVIC, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 105 (1960).

²⁸ CH. KAYSER und A. PETROVIC, C. R. Soc. Biol. Paris 156, 501 (1962).

²⁹ CH. KAYSER und M. ARON, C. R. Soc. Biol. Paris 129, 225 (1938).

³⁰ H. W. DEANE und CH. P. LYMAN, Endocrinology 55, 300 (1954).

³¹ P. RATHS und W. SCHULZE, Z. Biol. 109, 233 (1957).

³² W. N. HOLMES, Endocrinology 57, 409 (1955).

³³ R. POCHE, Z. Zellforsch. 50, 332 (1959).

³⁴ R. ENGEL, P. RATHS und W. SCHULZE, Z. Biol. 109, 381 (1957).

³⁵ CH. KAYSER, Arch. Sci. Physiol. 15, 377 (1961).

³⁶ CH. KAYSER und A. PETROVIC, C. R. Soc. Biol. Paris 152, 519 (1958).

³⁷ G. FARRELL und A. N. TAYLOR, Ann. Rev. Physiol. 24, 471 (1962).

³⁸ C. FORTIER, Ann. Rev. Physiol. 24, 223 (1962).

³⁹ P. RATHS, Zool. Anzeiger 159, 139 (1957).

⁴⁰ F. C. KALLEN, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 373 (1960); Amer. J. Physiol. 198, 999 (1960).

⁴¹ T. PENGELLY und K. C. FISHER, Canad. J. Zool. 39, 105 (1961).

⁴² CH. P. LYMAN und R. C. O'BRIEN, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 353 (1960).

⁴³ G. AZZALI, Acta neurovegetat. 10, 402 (1954).

⁴⁴ P. SUOMALAINEN und P. NYHOLM, B. HANSTRÖM Zool. Papers, 20. Nov. 1956, 269.

an^{45,46}. Diese Vorgänge scheinen im Winterschlaf ausschlaggebend zu sein.

Es ist leicht einzusehen, dass nach Umschaltung der Thermoregulation auf Winterschlafniveau die Produktion der stoffwechselsteigernden Hormone von Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse, Nebennierenmark und -rinde (Glukocorticoide) und Inselapparat (Glukagon) zunächst eingeschränkt und erst bei Annäherung der Körpertemperatur an die Minimaltemperatur (zweite Winterschlafphase) auf herabgesetztem Winterschlafniveau wieder gesteigert werden dürfte. Lediglich beim Insulin, dem einzigen blutzuckerenkenden Prinzip, ist eher ein umgekehrtes Verhalten zu erwarten. Diese Anschauung wird bestätigt durch den Verlauf der *Blutzuckerkurve* beim Hamster⁴⁷, die bei Eintritt des Winterschlafes eine Hypoglykämie, bei Schlafvertiefung eine Normalisierung oder Hyperglykämie anzeigt (Figur 1). Auch beim Goldhamster⁴⁸ steigt der Blutzucker im tiefen Winterschlaf, bei anderen Schläfern wurde – ohne Berücksichtigung der Körpertemperatur – meist ein Abfall beobachtet; bei Fledermäusen (*Myotis lucifugus*, *M. grisescens*) ist die Verminderung des Blutzuckers parallel zum Sinken der Körpertemperatur gesichert⁴⁹. Die Glykogenvorräte sind allgemein im Winterschlaf sehr gross. Unter diesem Aspekt erklärt sich der spiegelbildliche Verlauf von Blutzucker- und Kaliumkurve beim Hamster folgendermassen: Das vagoinsuläre Übergewicht in der ersten Phase des Winterschlafes senkt den Blutzucker so stark, dass Kalium infolge Versagens der Ionenpumpen die Zellen verlässt und sein Blutspiegel ansteigt. In der zweiten Phase des Winterschlafes überwiegt das sympathicoadrenale System, wodurch das Energieangebot an die Zellen besser wird und Kalium wieder aufgenommen wird.

Insulin bewirkt vermehrten Zucker- und Kaliumeinstrom in die Zellen, Glykogen- und Fettbildung aus Glukose, verstärkte Zuckerausnutzung im Gewebe und

infolgedessen Hypoglykämie, Anstieg der Alkalireserve des Blutes und Vergrösserung des Ruhepotentials der Muskelzellen²⁴. Die Sekretionssteigerung geschieht teilweise über den Vagus. Die Übereinstimmung mit dem Anstieg der Alkalireserve und Magensäuresekretion in der ersten Phase des Winterschlafes beim Ziesel (Figur 2) und der Hypoglykämie beim Hamster (Figur 1) ist gut; der Kaliumanstieg dieser Phase kann als Überwiegen der bereits besprochenen Faktoren (Kälte, Hypoglykämie) über die direkte Insulinwirkung aufgefasst werden. Die Umkehr der genannten Kurven in der zweiten Winterschlafphase lässt eine Hemmung der Insulinausschüttung oder -wirkung vermuten; der gleichzeitige Kaliumabfall kann die Folge erhöhten Zuckerangebotes an die Membranpumpen der Zellen sein⁴⁵. – Auf der Grundlage älterer und seiner eigenen Befunde über eine Hypertrophie der Langerhansschen Inseln bei Winterschläfern im Winter vertrat seinerzeit SUOMALAINEN⁵⁰ die Insulintheorie des Winterschlafes. Eine Prüfung des Verhältnisses zwischen insulinproduzierenden B-Zellen und glukagonabgebenden A-Zellen (Tabelle IV) zeigt, dass der Quotient im Winterschlaf sowohl grösser wie kleiner als im Wachzustand sein kann. Vorgänge, die den Energiestoffwechsel antreiben, wie das Erwachen aus dem Winterschlaf oder eine Hypothermie ohne Narkose,

⁴⁵ E. FLÜCKIGER und F. VERZÁR, Helv. physiol. Acta 15, 293, 304 (1957).

⁴⁶ W. S. WILDE, in C. L. COMAR und F. BRONNER, *Mineral Metabolism*, vol. 2, part B (New York-London 1962), p. 73.

⁴⁷ P. RATHS, Z. Biol. 112, 282 (1961).

⁴⁸ CH. P. LYMAN und E. H. LEDUC, J. cell. comp. Physiol. 41, 471 (1953).

⁴⁹ C. L. DODGEN und F. R. BLOOD, Amer. J. Physiol. 187, 151 (1956).

⁵⁰ P. SUOMALAINEN, Sitzber. Finn. Akad. Wiss. 1943, 163 (1944).

⁵¹ J. ODAR, Z. Zellforsch. 41, 351 (1955).

⁵² C. ARON und CH. KAYSER, C. R. Soc. Biol. Paris 150, 410 (1956).

⁵³ H. J. PORTIUS und P. RATHS, Z. Biol. 109, 287 (1957).

Tabelle IV. Verhältnis zwischen B- und A-Zellen der Langerhansschen Inseln (B/A-Relation)

Tierart	Wachzustand				Winterschlaf	
Igel ⁷ (<i>Erinaceus europaeus</i>) (M) Methylblau-Eosin-Färbung (S) Silberimprägnation	(M) 3,6	Frühjahr	(M) 4,0	November/Dezember		
	(M) 3,4	Sommer	(S) 6,2	November/Dezember		
	(S) 3,3	Sommer	(M) 2,4	Januar		
	(M) 4,0	Herbst				
	(S) 4,9	Herbst				
Siebenschläfer ⁵¹ (<i>Glis glis</i>)	4,5	Sommer			6,5	
Ziesel ⁵² (<i>Citellus citellus</i>)	3,74				3,89	
Hamster ⁵³ (<i>Cricetus cricetus</i>)	8,49	Februar/März	10,13	Februar/März		
	6,83	Mai/Juli	7,79	Oktober/Dezember		
	10,30	Oktober/Dezember				
Goldhamster ⁵³ (<i>Mesocricetus auratus</i>) (Chromhaematoxylin-Phloxin-Färbung)	0,93	Winter Aussentemperatur 18°	1,05	Körpertemperatur		
	nach Erwachen aus dem Winterschlaf: 0,53		6-10°			
	in tiefer Hypothermie: 0,56					

verschieben das Verhältnis beim Goldhamster zugunsten der A-Zellen⁵³; die gleiche Veränderung zeigen die tiefeschlafenden Januar-Igel⁷. Man kann daher für den tiefen Winterschlaf das Überwiegen des blutzuckersteigernden Glukagonsystems, für die erste Winterschlafphase ein Übergewicht des Insulinsystems vermuten. Diese Auffassung wird bestätigt durch den Speicherzustand der B-Zellen beim Goldhamster⁵³ im tiefen Winterschlaf (Körpertemperaturen 4–9°): Das mit Dithizon intravital nachweisbare B-Zink (Insulin-Zink-Komplex, Figur 3) verhält sich in der Intensität seiner Färbung (Konzentration) bei winterschlafenden gegenüber winterwachen, eben erwachten und hypothermischen Goldhamstern wie 2,30:2,00:1,46:1; die mittleren planimetrierten zinkhaltigen Arealanteile von je 17 bis 22 Inseln verhalten sich wie 1,96:1,94:1,36:1. Die Zinkmobilisierung bei Belastungen geht also der oben erwähnten Verkleinerung der B/A-Relation parallel. Die Messung der Zellkerngrößen bei den gleichen Tieren ergab eine gewisse Schrumpfung der B-Kerne im tiefen Winterschlaf gegenüber dem Wachzustand und eine Schwellung bei Aktivierung durch das Erwachen oder durch Unterkühlung; die A-Kerne sind dagegen im Winterschlaf nicht verkleinert und werden bei Aktivierung gleichfalls grösser⁵³ (Figur 4). – Die Wahrscheinlichkeit einer Glukagonabgabe im tiefen Winterschlaf, die aus den oben erwähnten Befunden ersichtlich ist, wird gestützt durch Untersuchungen an *Citellus citellus*⁵⁴: Eine i.p. Glukagonapplikation im Winterschlaf hat trotz Ansteigen des Blutzuckers kein Erwachen zur Folge. Die hyperglykämische Wirkung dieses Hormons könnte durch Steigerung des Energieangebots für die Membranpumpen am Kaliumabfall in der zweiten Phase beteiligt sein, wenngleich die direkte Hormonwirkung eher hyperkaliämisch ist²⁴. – Die angeführten Symptome über eine Insulinausschüttung während des Erwachens aus dem Winterschlaf decken sich gut mit dem Befund einer gleichzeitigen Verminderung des Serum-Kaliums⁴ (Tabelle III) und des anorganischen Phosphats im Blut.

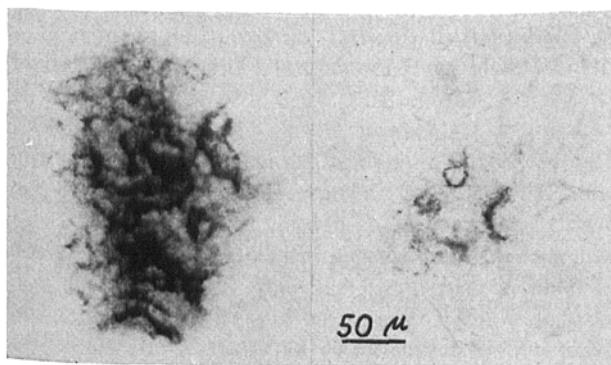


Fig. 3. Intravitale Darstellung des B-Zinks mittels Dithizon im Inselorgan des Goldhamsters (*Mesocricetus auratus* Waterhouse). Während des Erwachens (rechts) findet eine Entspeicherung gegenüber dem Winterschlaf (links) statt (nach PORTIUS und RATHS⁵³).

Glukocorticosteroide fördern die Neoglukogenese und die Glykogenbildung, sie steigern den Blutzucker, hemmen die Zuckerausnutzung und erhöhen den Kaliumgehalt der Muskulatur⁴⁶; an der Niere bewirken sie in

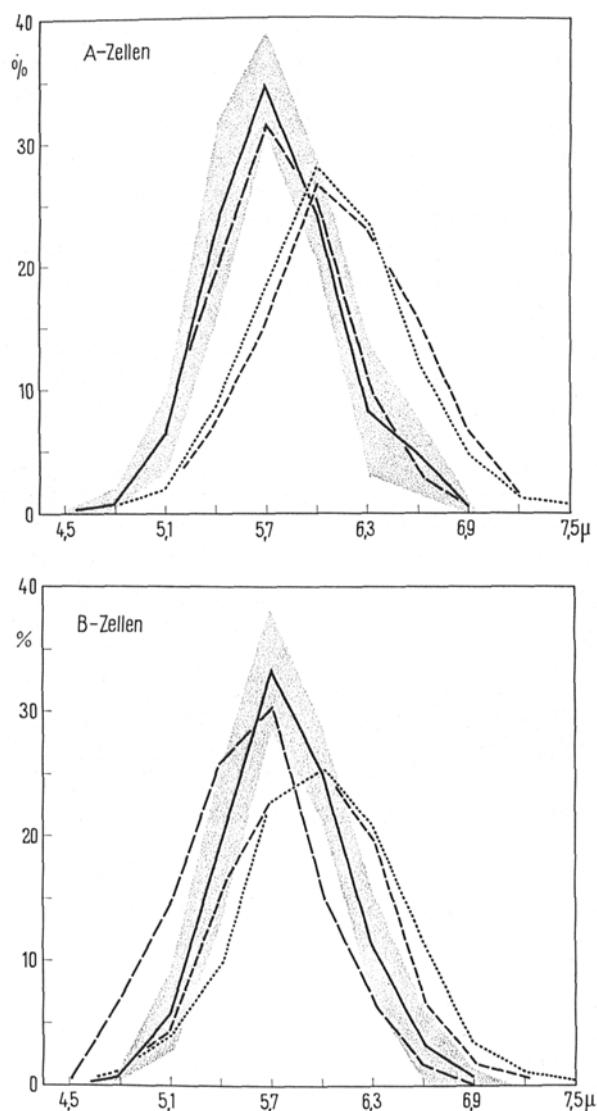


Fig. 4. Mittlere Variationskurven der Kerndurchmesser (Abszisse) der A- und B-Zellen im endokrinen Pankreas des Goldhamsters (*Mesocricetus auratus* Waterhouse). Kernmessungen an sechs winterwachen (—), sechs winterschlafenden (— —), sechs kältebelasteten hypothermischen (....) und vier aus dem Winterschlaf erwachten Tieren (----), je 200 Kerne pro Tier und Zellart. Für winterwache Tiere ist die Standardabweichung (punktiert) eingezzeichnet. Bei A- und B-Kernen ist die unterschiedliche Gipfelhöhe zwischen Winterschlaf und Hypothermie gesichert ($p < 0,02$). Die A-Kerne sind im Mittel bei Hypothermie grösser als im Wachzustand ($p < 0,01$) und nach dem Erwachen grösser als im Winterschlaf ($p < 0,05$). Die B-Kerne sind im Mittel in Hypothermie grösser als im Wachzustand ($p < 0,01$), nach dem Erwachen grösser als im Winterschlaf ($p < 0,05$) und im Winterschlaf kleiner als im Wachzustand ($p < 0,03$) (nach PORTIUS und RATHS⁵³, neu berechnet und ergänzt).

geringer Konzentration eine vermehrte Natriumausscheidung, in hoher Konzentration eine verstärkte Natriumreabsorption. – Die hyperglykämische und hypokaliämische Wirkung entspricht der zweiten Phase des Winterschlafes, während für die erste Phase eine verminderte Glukocorticoidsekretion zu vermuten wäre. Dies stimmt – mit Einschränkung – mit den Befunden am *weissen Blutbild* überein: Beim Hamster⁴⁷, Igel^{7,18}, bei der Fledermaus *Myotis myotis*⁵⁵ herrscht im Ruheschlaf bzw. Tagesschlaf eine relative Lymphocytose, die beim Hamster im Übergang zum Winterschlaf zunächst verstärkt wird, in der zweiten Phase aber bei allen Tierarten in eine relative Lymphopenie umschlägt (Figur 5). Eine Lymphocytose ist ein gültiges Merkmal für verminderte Glukocorticoidausschüttung, Lymphopenie das Zeichen für verstärkte Sekretion. Die Einschränkung besteht in dem leukopenischen Effekt der sinkenden Körpertemperatur (Figur 5), der auch in gewöhnlicher Hypothermie auftritt und eine eventuell vorhandene lymphopenische (lymphocytolytische) Wirkung der Glukocorticoiden überlagert. Figur 5 zeigt anhand der fast linear sinkenden Kurve der absoluten Lymphocytenzahl im Winterschlaf, dass mit Hilfe der Lymphocytenterverschiebung eine verstärkte Glukocorticoidausschüttung im tiefen Winterschlaf zwar vermutet, aber nicht bewiesen werden kann. – Diese Hormone könnten im tiefen Winterschlaf von den inneren Zonen der Nebennierenrinde oder der Winterschlafdrüse freigesetzt werden. Es wurde jedoch schon darauf hingewiesen, dass im Winterschlaf die fraglichen Rindenschichten zurückgebildet werden^{27,31,56}, wahrscheinlich als Folge einer Involution des Hypophysenvorderlappens, dass sie also schwerlich dafür in Frage kommen. SUOMALAINEN^{6,18,57} versuchte trotzdem anhand folgender Befunde das Selyesche Adaptationssyndrom auf den Winterschlaf anzuwenden: Ausser der schon erwähnten Lymphopenie im Winterschlaf werden für den Igel die Rückbildung der Lymphknoten des Halses und der Leistengegend, eine Vergrösserung des Verhältnisses zwischen Rinde und Mark der Nebenniere, die Veränderungen im Cholesterin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere als Beweise angeführt⁵⁷. Eine Verarmung der Nebennieren an Cholesterin und Ascorbinsäure ist ein Anzeichen verstärkter Glukocorticoidausschüttung. Der Gehalt der Drüsen an Gesamtcholesterin und Cholesterinestern sinkt im Herbst gegenüber dem Sommer (*Alarmreaktion*) und steigt im Winterschlaf wieder an (*Resistenzphase*)¹⁸. Die neueren Befunde zeigen dagegen einen kontinuierlichen jahreszeitlichen Cholesterinanstieg bis zum Herbst und einen Abfall im Winter⁵⁷. Involutionerscheinungen an *Fasciculata* und *Reticularis* werden als *Erschöpfungsphase* infolge Überlastung der «Winterschlaf-Homiothermie» gedeutet. In diese Vorstellung passt die Verminderung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren im Winter-

schlaf⁵⁸, die überdies auch bei der Nebenniere und anderen endokrinen Drüsen des Zwergziesels (*Citellus pygmaeus*) festgestellt worden ist⁵⁹. Beim Goldhamster ist dagegen der relative Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren im Winterschlaf der gleiche wie im Wachzustand: 306,9 gegenüber 309,9 mg/100 g Nebenniere³².

Die sogenannte *Winterschlafdrüse* enthält bei der Ratte Corticosteroide von Glukocorticoidcharakter⁶⁰. Extrakte aus dem «braunen Fett» des Igels steigern die Kälteresistenz adrenalektomierter Ratten und vermögen ihre Körpertemperatur selbst bei Aussentemperaturen von -10° fast normal zu erhalten⁶¹. Andererseits erfrieren winterschlafende Igel leicht, wenn man ihnen vorher die Hälfte des Organs entfernt hat⁶². Die

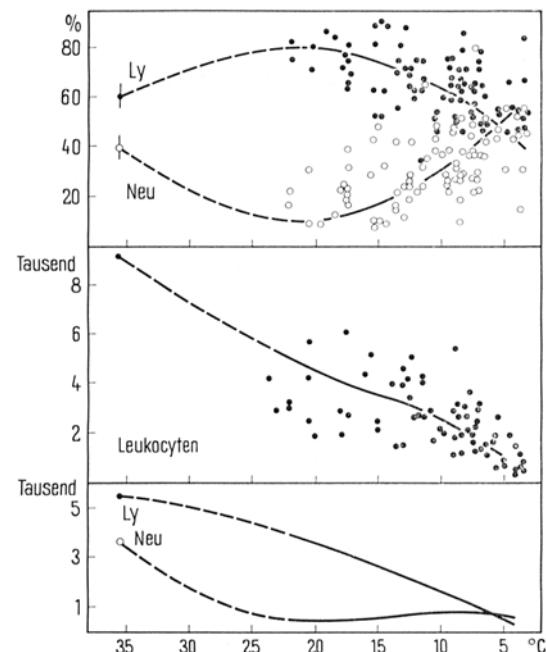


Fig. 5. Das weisse Blutbild im Winterschlaf beim Hamster (*Cricetus cricetus* L.): Differentialblutbild (oben), Gesamtleukocyten pro mm³ (Mitte) und absolute Lymphocyt- und Neutrophilenzahlen pro mm³ (unten, konstruiert aus den Kurven des oberen und mittleren Teilbildes). Ly = Lymphocyt, Neu = Neutrophile. Im oberen Teilbild sind die Standardabweichungen für den Wachzustand eingezeichnet. Die Abszisse (Körpertemperatur) ist von links nach rechts zu lesen (nach RATHS⁴⁷ und älteren Untersuchungen des Autors, verändert).

⁵⁸ H. POHL, Z. vgl. Physiol. 145, 109 (1961).

⁵⁹ CH. KAYSER, *The Physiology of Natural Hibernation* (Pergamon Press, 1961).

⁶⁰ P. SUOMALAINEN, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 271 (1960).

⁶¹ P. SUOMALAINEN, Skand. Arch. Physiol. 78, 272 (1938).

⁶² A. G. KRATINOV, V. V. MORINA, I. S. RESHETNIKOVA und E. A. TORBINA, Dokl. akad. nauk SSSR, biol. Ser. 2, 259 (1947).

⁶³ L. ZIZINE, C. R. Acad. Sci. Paris 242, 681 (1956).

⁶⁴ P. HABEREY, R. BIDETEL, C. SPACH und CH. KAYSER, C. R. Soc. Biol. Paris 154, 780, 1870 (1960).

⁶⁵ L. ZIRM, Z. Naturforsch. 11b, 530 (1956).

Winterschlafdrüse wird während des Winters abgebaut. Ihr Gehalt an sudanophiler Substanz nimmt im Winterschlaf und während des Erwachens ab; die nachweisbare Alarmreaktion⁶³, die sich auch am homologen Organ der «gestressten» Ratte nachweisen lässt^{64, 65}, führt wahrscheinlich zur Freisetzung von Glukocorticoiden im tiefen Winterschlaf und beim Erwachen. Die Aktivierung der Drüse ist zumindest bei der Ratte auch nach Adrenalektomie noch möglich^{64, 65} und dürfte über den Sympathicus zustande kommen⁶⁵. Diese Befunde passen gut zu den Anzeichen des steigenden sympathischen Tonus im tiefen Winterschlaf.

Die *Hormone des Nebennierenmarks*, besonders das Adrenalin, wirken glykogenolytisch, wobei gleichzeitig Kalium aus der Leber frei wird⁴⁶. Adrenalin fördert nach Applikation eine Kaliumaufnahme in die Zellen^{66, 67}, besonders bei glatter Muskulatur in Gegenwart von Glukose⁶⁸. Noradrenalin soll allerdings bei kälteakklimatisierten Tieren noch wesentlich stoffwechselwirksamer sein, besonders bei der Fettverbrennung im Dienste der Thermoregulation^{69, 70}. Im ganzen gesehen müsste demnach die energieliefernde Wirkung der Markhormone für die Membranpumpen der Zellen überwiegen, und es müsste bei einer Kaliumverarmung der Leber und einer Anreicherung in der Muskulatur eine Hypokaliämie entstehen.

Für den Eintritt des Winterschlafs kann infolge des vagoinsulären Übergewichts und der vermutlichen «Abschaltung» der stoffwechselsteigernden Hormondrüsen eine Verminderung der Nebennierenmark-Tätigkeit angenommen werden. Die im Vergleich zum Wachzustand gleichbleibende Chromierbarkeit bei gleichzeitiger Markschrumpfung beim Goldhamster⁷¹ und die starke Noradrenalinfluoreszenz beim Hamster (Figur 6) deuten auf eine Art Speicherzustand im Winterschlaf, der bei Bedarf in Aktivität übergehen kann. Diese Betrachtungsweise erklärt zahlreiche widersprüchsvolle ältere Befunde über eine starke Variation der Phaeochromie (Hamster)⁵⁶, ein Abnehmen des Catechinatingehaltes⁷¹ oder eine starke Zunahme⁷² beim Igel. Beim winterschlafenden Streifenziesel wurde eine Anreicherung der Markhormone in Leber und Niere, andeutungsweise auch im Herzen, festgestellt⁷³. Die Serum-Kalium- und Blutzuckerkurven beim Hamster (Figur 1) sprechen für einen Anstieg des Sympathicotonus bei Vertiefung des Winterschlafs, ebenso wie der steigende Gefässwiderstand beim Streifenziesel⁴², der durch Acetylcholininfusion oder Sympathicusblocker vermindert werden kann. - Bei *Citellus beecheyi*⁷⁴ steigt die Herzfrequenz bei Erreichen der Minimaltemperatur. Wie aus Figur 5 zu ersehen ist, herrscht bei Eintritt und in der ersten Phase des Winterschlafs im Hamsterblut Neutropenie, ein Zeichen verminderter Sympathicusaktivität; in der zweiten Phase entwickelt sich nicht nur eine relative Neutrocytose (wie bei Igel und Fledermaus), sondern – entgegen der leukopenischen Kältewirkung – sogar eine

Tendenz zur absoluten Neutrophilenvermehrung, die als Zeichen steigender sympathicoadrenaler Tätigkeit zu werten ist. - Der Anstieg der sympathicoadrenalen Aktivität im tiefen Winterschlaf ergänzt durch seinen vasokonstriktorischen Effekt die volumenregulatorischen Wirkungen der Mineralocorticoide und des ADH und verhindert dadurch trotz der starken Bradycardie einen Kreislaufkollaps.

Die Bedeutung der *Schilddrüse* für den Natrium/Kalium-Haushalt ist schwer abzuschätzen. Ihre Wirkung dürfte infolge allgemeiner winterlicher Involution nur gering sein, obgleich eine gewisse Drüsentätigkeit mit dem Winterschlaf noch vereinbar ist^{27, 58} und manche Befunde sogar für eine Aktivität im Winterschlaf sprechen, zum Beispiel bei den Fledermäusen *Antrozous pallidus* und *Tadarida mexicana*⁷⁵. Als hyperglykämisches Prinzip dürfte Thyroxin im Winterschlaf in ähnlicher Weise wie Adrenalin eingesetzt werden.

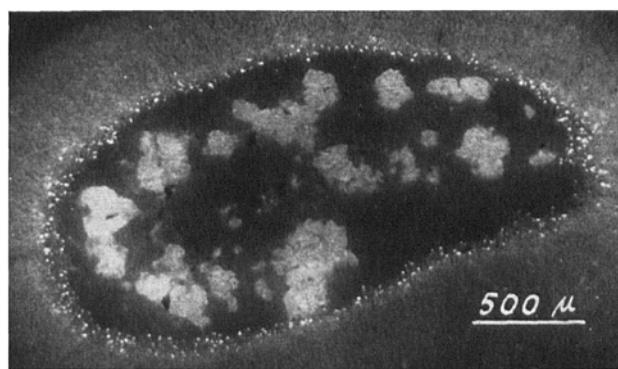


Fig. 6. Noradrenalin-nachweis im Nebennierenmark (helle «Inseln») eines winterschlafenden Hamsters (*Cricetus cricetus* L.) mittels Eigenfluoreszenz am formalinfixierten Gefrierschnitt (Methode ERÄNKÖ⁷⁰). Kopftemperatur des Tieres 6,0°; 14. November. Schnittdicke 20 μ (K. SCHEUFLER und P. RATHS, unveröffentlicht).

- ⁶³ P. SUOMALAINEN und H.-M. HERLEVI, Science 114, 300 (1951); Arch. Soc. 'Vanamo' 1951, 72.
⁶⁴ H. SELYE und P. S. TIMIRAS, Nature (Lond.) 164, 745 (1949).
⁶⁵ Z. VLAŠIN und J. FILKUKA, Arch. exp. Path. Pharmakol. 227, 414 (1958).
⁶⁶ B. A. HOUESSAY, *Human Physiology* (New York, Toronto, London 1955).
⁶⁷ A. KÖNIG, H. LAHMANN, W. RAUTENBERG und R. SOBANSKI, Pflügers Arch. ges. Physiol. 273, 120 (1961).
⁶⁸ E. BÜLBRING, in *Adrenergic Mechanisms* (CIBA Found. Symp., London 1960), p. 275.
⁶⁹ J. P. HANNON und A. M. LARSON, Amer. J. Physiol. 203, 1055 (1962).
⁷⁰ J. P. HANNON, Science and Industry 3, Teil 3, 469 (1963).
⁷¹ P. SUOMALAINEN, Biochem. Z. 295, 145 (1938).
⁷² P. SUOMALAINEN und V. J. UUSPÄÄ, Nature (Lond.) 182, 1500 (1958).
⁷³ X. J. MUSACCHIA, M. JELLINEK und T. COOPER, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110, 856 (1956).
⁷⁴ F. STRUMWASSER, Amer. J. Physiol. 198, 15, 23 (1959).
⁷⁵ W. W. SADLER und W. S. TYLER, Acta endocrin. 39, 586, 597 (1960).
⁷⁶ O. ERÄNKÖ, Acta endocrin. 18, 174 (1955).

II. Der Calcium- und Magnesiumhaushalt. Das Serum-Calcium steigt – wahrscheinlich mit Ausnahme der Fledermäuse – bei allen Tieren im Winterschlaf an (Tabelle V). Beim Hamster liess sich anhand eines grösseren Tiermaterials der Anstieg bei Vertiefung des Winterschlafes genauer verfolgen⁴ (Figur 1). Während des Erwachens normalisiert sich der Calciumspiegel wieder: er vermindert sich bei Igel und Hamster gegenüber dem Schlafzustand und steigt bei den Fledermäusen an. – BIÖRCK et al.⁵ prüften den Calciumgehalt verschiedener Gewebe von 7–9 Igeln im Winterschlaf und Wachzustand (September). Sie fanden bei der Rumpfmuskulatur einen Abfall von 36,6 mg/g Trocken Gewicht (Wachzustand) auf 33,2 (Winterschlaf), im Herzmuskel keine Veränderung (0,31 bzw. 0,32), im Gehirn eine kleine Erhöhung von 1,09 auf 1,18, in den

Knochen eine Verminderung von 193 auf 189 mg/g Trockengewicht.

Beim Serum-Magnesium wurde bisher – mit zwei Ausnahmen am Igel⁶ und Hamster⁴ – immer eine Vermehrung durch den Winterschlaf festgestellt (Tabelle VI). Die Befunde an *Myotis lucifugus*^{7,8} ergeben, dass dieser Anstieg, ähnlich wie beim Calcium im Hamsterblut, mit Schlafvertiefung fortschreitet, also nicht die Ursache, sondern eine Folgeerscheinung des Winterschlafes ist. Beim Igel tritt auch im gewöhnlichen Tages schlaf ein Anstieg um 0,85 bis 1,65 mval/l gegenüber

⁷⁷ M. L. RIEDESEL und G. E. FOLK, Amer. J. Physiol. 179, 665 (1954).

⁷⁸ M. L. RIEDESEL und G. E. FOLK, J. Mammalogy 38, 423 (1957).

⁷⁹ P. SUOMALAINEN, Annal. Acad. Sci. Fenn. Ser. A 53, 1 (1939).

⁸⁰ M. L. RIEDESEL, Bull. Mus. Comp. Zool. Harvard Univ. 124, 421 (1960).

Tabelle V. Serum-Calcium
Mittelwerte \pm Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) in mval/l. N = Grösse des untersuchten Kollektivs. AT = Aussentemperatur, KT = Körpertemperatur

Tierart	Wachzustand			Winterschlaf			Nach dem Erwachen		
	N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$	
Igel ⁸ (<i>Erythaceus europaeus</i>)	9	5,00 \pm 0,53	Februar/März AT 20°	13	5,10 \pm 0,51	Februar/März AT 6–12°	9	4,63 \pm 0,57	
	8	5,21 \pm 0,16	Mai				9	Verminderung während des Erwachens um $-0,53 \pm 0,44$ (Erwachen ausgelöst durch subcutane Thyroxin-, Adrenalin- oder Vitamin-C-Injektion)	
Igel ⁷⁹	21	4,90 \pm 0,30	April–Oktober	13	5,20 \pm 0,28	Januar–März	3	5,13 \pm 0,03	
Igel ⁶²	~8	5,20		~8	5,25				
Igel ⁶	7	8,75	September	8	4,85	Februar/März			
Goldhamster ³ (<i>Mesocricetus auratus</i>)	2–4	5,35 \pm 0,02	AT 24°	2–4	5,59 \pm 0,10				
	2–4	5,78 \pm 0,18	AT 6°						
Hamster ⁴ (<i>Cricetus cricetus</i>)	19	5,06 \pm 0,24	Sommer	Abhängigkeit von der KT:			20	4,90 \pm 0,30	
	36	5,00 \pm 0,24	Spätherbst und Nachwinter	max. 5,60 bei 5°, Spätherbst			17	Verminderung während des Erwachens um $-0,89 \pm 0,15$ ($p < 0,001$)	
Steppenmurmeltier ¹⁴ (<i>Mustela bobac</i>)	2	4,70 \pm 0,85	April/Mai	4	8,65 \pm 2,98	Februar/März			
Streifenziesel ^a (<i>Citellus tridecimlineatus</i>)	4–8	4,66 \pm 0,30	AT 24°	4–8	4,97 \pm 0,80				
	4–8	4,89 \pm 0,96	AT 6°						
Fledermäuse:				Abhängigkeit von Winterschlafdauer und KT					
<i>Myotis lucifugus</i> ^{8,80}	20	4,46 \pm 0,28	AT 24°	20	4,10 \pm 0,30	KT 17–20°	20	4,20 \pm 0,30	KT 13°
	20	3,40 \pm 0,31	AT 6°	20	3,90 \pm 0,30	KT 11–13°	20	3,80 \pm 0,85	KT 18°
				20	3,28 \pm 0,41	nach 18 h Winterschlaf	20	4,80 \pm 0,75	1 h wach
				20	4,00 \pm 0,92	nach 32 h Winterschlaf			
				20	3,79 \pm 0,54	nach 2 d Winterschlaf			
				20	4,28 \pm 0,36	anch 4 d Winterschlaf			
				20	2,40 \pm 0,42	nach 10 d Winterschlaf			
				20	3,13 \pm 0,40	nach 68 d Winterschlaf			
<i>Nyctalus noctula</i> ¹⁵				9	5,80 \pm 0,60	Februar KT 4,5–10°	8	6,50 \pm 0,36	AT 20–29° KT 26–35°
							6	6,60 \pm 0,36	AT –16° KT 26–27,8°

Tabelle VI. Serum-Magnesium
Mittelwerte \pm Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) in mval/l. N = Grösse des untersuchten Kollektivs. KT = Körpertemperatur

Tierart	Wachzustand			Winterschlaf			Nach dem Erwachen		
	N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$		N	$\bar{x} \pm s$	
Igel ⁷⁹ (<i>Erinaceus europaeus</i>)	21	2,51 \pm 0,40	April–Oktober	13	4,79 \pm 0,61		3	3,24 \pm 0,15	
Igel ⁸⁰	7	3,85	September	8	3,20	Februar/März			
Goldhamster ³ (<i>Mesocricetus auratus</i>)	2	3,30 \pm 0,08		2	4,12 \pm 0,06				
Hamster ⁴ (<i>Cricetus cricetus</i>)	14	2,94 \pm 0,26	Sommer	39	2,86 \pm 0,37	KT 3,7–22°	17	2,92 \pm 0,39	
	11	2,82 \pm 0,35	Winter						
Waldmurmeltier ¹² (<i>Marmota monax</i>)	6	2,23 \pm 0,34	Dezember	6	3,68 \pm 0,24	Januar			
	6	2,63 \pm 0,51	April			KT 4–10°			
Streifenziesel ^{77, 78, 80} (<i>Citellus tridecimlineatus</i>)	8	3,02 \pm 0,34		4	4,98 \pm 0,25				
Fledermäuse:									
<i>Myotis lucifugus</i> ^{77, 78}	36	3,61 \pm 0,13			3,80	KT 28°			
					4,04	KT 17°			
					5,35	KT 12°			
					5,75	KT 7°			
				15	5,86 \pm 0,11				
<i>Eptesicus fuscus</i> ^{77, 78, 80}	10	3,94 \pm 0,50		6	6,04 \pm 0,49				

dem Wachzustand ein⁷⁹. – Der Magnesiumgehalt der *Gewebe* steigt beim Igel im Winterschlaf gleichfalls an⁸⁰. Ein Vergleich wacher Septembertiere mit Schläfern des Februar und März ergab in der Rumpfmuskulatur eine Vermehrung von 1,5 auf 4,2, im Skelett von 8,5 auf 10,6 mg/g Trockengewicht. Im Gehirn bleibt der Gehalt unverändert (0,83 gegen 0,84), im Herzen wird er etwas vermindert (von 1,15 auf 0,82). Die gleichen Schläfer zeigten einen Magnesiumabfall im Blut (Tabelle VI).

Zu den *Ursachen* für die Erhöhung des Serum-Calciums und -Magnesiums im Winterschlaf dürfte teilweise die schon erwähnte *Bluteindickung* und Verkleinerung des intravasalen Raumes gehören, wodurch sich diese weitgehend an Eiweiss gebundenen Elektrolyte im Blut besonders stark anreichern müssten. Dabei dürfte die Einschränkung der Nebennierentätigkeit in der Einschlafphase eine Rolle spielen: Wie wir nämlich zeigen konnten⁴, wird das Serum-Calcium beim Hamster in künstlicher Hypothermie in Evipannarkose bis zu einer Körpertemperatur von 15° nicht erhöht und steigt erst bei weiterer Abkühlung – wahrscheinlich infolge einer Acidose – steil an; dagegen gleicht der Verlauf der Calciumkurve hypothermischer narkotisierter Hamster mit schwerer Nebenniereninsuffizienz völlig dem in Figur 1 dargestellten Verlauf während des Winterschlafs. Zudem lässt eine Exstirpation der Nebennieren bei der Ratte das Serum-Magnesium ansteigen, und Aldosteron erhöht die renale Magnesiumausscheidung wie beim Kalium⁸¹.

Ein zweiter Grund für eine Calcium- und Magnesiumsteigerung im Winterschlaf könnte darin bestehen, dass beide Ionen zur Kompensation einer Acidose benötigt werden. Beim Magnesium käme eine Freisetzung aus den Zellen infolge Kältewirkung hinzu, wie man sie durch Hypothermie bei verschiedenen Tierarten provozieren kann⁸². Die Annahme einer Acidose lässt sich wohl nur für (nicht-hyperventilierte) Tiere in künstlicher Hypothermie vertreten: Beim Hamster steigen dann Kalium- und Calciumkurve parallel an⁴.

NITSCHKE^{83, 84} wollte seinerzeit im Winterschlaf ein mit der Rachitis verwandtes Phänomen sehen, das beim Igel nach Verfütterung von *Vitamin D* ausbleibt. Spätere Versuche^{8, 85} zeigten jedoch, dass Vigantolgaben den Winterschlaf des Igels nicht unterbinden; wir konnten uns anhand einiger Fütterungs- und Injektionsversuche (unveröffentlicht) überzeugen, dass der Winterschlaf des Hamsters durch Vitamin D eher noch gefördert wird. Es ist jedoch schwer vorstellbar, dass das im Körper vorhandene Vitamin D während des Winterschlafs zu einem fast linearen Anstieg des Serum-Calciums führen soll.

Auf Grund histologischer Untersuchungen am Igel wurde schon früher eine Hyperaktivität der *Para-*

⁸¹ F. C. MCLEAN, in C. L. COMAR und F. BRONNER *Mineral Metabolism*, vol. I, part A (New York-London 1960), p. 1.

⁸² W. S. PLATNER und M. J. HOSKO, Amer. J. Physiol. 174, 273 (1953).

⁸³ A. NITSCHKE, Z. exp. Med. 82, 227 (1932).

⁸⁴ A. NITSCHKE und E. MAIER, Z. exp. Med. 82, 215 (1932).

⁸⁵ G. ACKERMANN, Z. exp. Med. 102, 747 (1938).

thyreoidea im Winterschlaf vermutet⁸⁶, und auf Grund von licht- und elektronenmikroskopischen Befunden an Hamstern schliesst KAYSER^{87,88} auf eine – vor allem jahreszeitlich bedingte – erhöhte Tätigkeit dieser Drüse im Winterschlaf. Dazu würde nicht nur der Anstieg des Calciums im Serum, sondern auch sein Abfall im Skelett des Igels passen; auch die Erhöhung des Serum-Magnesiums könnte teilweise dadurch bedingt sein⁸⁹. Beweisend wäre eine entgegengesetzte Verschiebungstendenz des anorganischen Phosphats im Blut, da die Nebenschilddrüse für seine Regulation gleichfalls ausschlaggebend ist. Aus neueren Zusammenstellungen über den Phosphorhaushalt der Winterschläfer^{90,91} ist zu entnehmen, dass das anorganische Phosphat beim Igel, Goldhamster und Ziesel im Winterschlaf ansteigt und nur beim Steppenmurmeltier etwas abnimmt¹⁴. Die Phosphaterhöhung dürfte jedoch mit dem Kohlenhydrathaushalt, besonders der fehlenden Zuckerverwertung infolge Insulinmangels im tiefen Winterschlaf zusammenhängen⁹¹.

Magnesium ist, wie Kalium, gegenüber dem Blutplasma intrazellulär angereichert. Die Ähnlichkeit besteht auch in der gleichermaßen vorhandenen Beziehung zum Kohlenhydrathaushalt: Insulin und Traubenzucker fördern beim Kaninchen die Magnesiumaufnahme in die Knochen und die Zellen aller Organsysteme⁹². Die bisherigen Ergebnisse (Tabelle VI) lassen aber nicht erkennen, ob diese Parallelität zwischen Kalium und Magnesium auch für den Winterschlaf zutrifft.

Eine endgültige Klärung der Zusammenhänge zwischen Mineralhaushalt und dem endokrinen System wird erst bei gewissenhafter Berücksichtigung der Körpertemperatur im Winterschlaf möglich sein. In den

meisten Fällen scheinen die Veränderungen dieses Zusammenspiels nicht die Ursache, sondern die Folge des Winterschlafs zu sein.

Summary. A review is presented on the metabolism of sodium, potassium, calcium and magnesium during natural hibernation in mammals, and its relation to endocrine activity. With the entrance into hibernation, a change of homeostasis and an initial vago-insular stage occur, resulting for instance in a hyperpotassemia. When the body temperature falls further, a sympathicoadrenal stage is observed whilst the serum potassium attains its normal level, probably favoured by simultaneous activation of the zona glomerulosa. Most animals show an increase of serum calcium and magnesium in hibernation in consequence of anhydremia, as well as of probably parathyreoid activity. It is suggested that an aldosterone and/or ADH secretion is provoked by diminishing of the intravasal space in deep hibernation. The mineral metabolism of bats differs in several points from that of other hibernators.

⁸⁶ St. SKOWRON und St. ZAJACZEK, C. R. Soc. Biol. Paris 141, 1105 (1947).

⁸⁷ Ch. KAYSER, A. PETROVIC und A. PORTE, C. R. Soc. Biol. Paris 155, 2178 (1961).

⁸⁸ A. PORTE, Ch. KAYSER, A. PETROVIC und M. E. STOECKEL, C. R. Soc. Biol. Paris 157, 370 (1963).

⁸⁹ P. L. MUNSON, Ph. F. HIRSCH und A. H. TASHJIAN JR., Ann. Rev. Physiol. 25, 325 (1963).

⁹⁰ M. A. BROCK, Amer. J. Physiol. 199, 195 (1960).

⁹¹ R. KRISTOFFERSSON, Annal. Acad. Sci. Fenn. Ser. A IV Biologica 50, 1 (1961).

⁹² J. K. AIKAWA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103, 363 (1960).

Polygenic Sex Determination*

By CURT KOSSWIG **

Zoologisches Staatsinstitut und Zoologisches Museum Hamburg (Germany)

All organisms which reproduce bisexualy have a bisexual potency, even in such cases in which the production of male and female germ-cells occurs in different individuals, males and females respectively. In primitive forms there are indications that this bisexual potency is even present in the sexually differentiated gametes themselves; the well-known phenomenon of relative sexuality may be mentioned in this connection. It is a characteristic of this generally present bisexual potency that its manifestation in the phenotype is a distinctly alternative one. Even in typical herm-

aphrodites, each single cell is able to manifest either the male or the female component of this potency, the two never being activated at once in the same cell. This is true not only for the primary sexual characters, the gonads and their gametes, but also for the secondary sexual characters in morphology, physiology and behaviour, so abundantly represented in higher animals. (An exception must be made for characters

* Lecture given at the University of Baghdad (April, 1962).

** With the aid of the Deutsche Forschungsgemeinschaft.