

Die basophilen Erythroblasten vermehren sich viel stärker als die polychromatophilen. (Der Mitosenindex beträgt 200% gegenüber 45–90%.) Die orthochromatischen Erythroblasten zeigen fast keine Mitosen.

Restitution of the Reduced Heat Tolerance of Thyroidectomized Animals with Thermothyrene

In previous papers^{1,2} it could be shown that the heat tolerance of thyroidectomized animals—just as that of animals fed with methylthiouracil^{1,3}—is reduced. The body temperature of thyroidectomized guinea pigs, when placed in a thermostat at 34–35 °C, rises more quickly and higher than that of normal controls. The quantitative measurement of the heat tolerance was carried out with the help of “time-temperature-areas”, that is the area inclosed in a co-ordinate system by the hyperthermic body temperature curve and the horizontal axis measured planimetrically and expressed in mm².

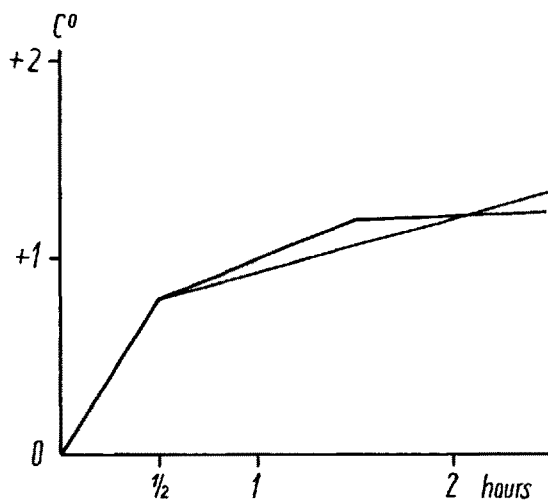


Fig. 1.

The size of this area depends on the degree of elevation of body temperature and the duration of hyperthermia, i.e. both factors characterizing heat tolerance. Time-temperature areas of thyroidectomized overheated animals are significantly greater than those of the controls, i.e. their heat tolerance is diminished. The fact that administration of thyroxine does not improve the disturbed heat tolerance in thyroidectomized guinea pigs (on the contrary: the height and duration of the rise of body temperature increase still further) suggested that lack of thermothyrene A (“cooling hormone” of the thyroid) must be the cause of this phenomenon. (Thermothyrene A, as MANSFELD⁴ demonstrated, is a thyroxine-antagonistic hormone of the thyroid gland. It is poured out when danger of hyperthermia arises and is able to decrease the O₂-consumption and heat production of the organism below the level of basal metabolism.)

In the experiments reported in the following I tried to correct the failure of heat tolerance of thyroidectom-

ized animals by administering thermothyrene. I did not use crystallized thermothyrene¹, but a fraction of the hydrolysed thyroid gland free of thyroxine but containing both thermothyrenes A and B, called “thermothyrene total”. (This preparation was produced and placed at my disposal by Mrs. A. MANSFELD-OPPENHEIM. I should like to express in this place also my best thanks for her kindness.) 1 cm³ of the solution corresponded to 5 g thyroid gland.

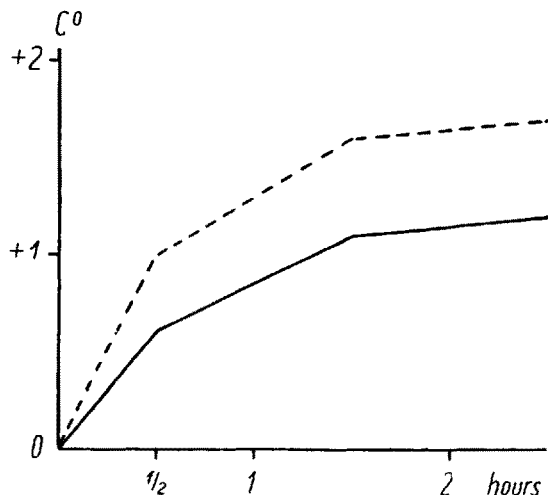


Fig. 2.

Pairs of guinea pigs (of the same sex and of equal weight) were chosen in preliminary experiments, which, when placed in a thermostat at 34–35 °C, have shown equal time-temperature areas, i.e. equal heat tolerance. (Fig. 1 shows an example of the body temperature curves and time-temperature areas of two paired guinea

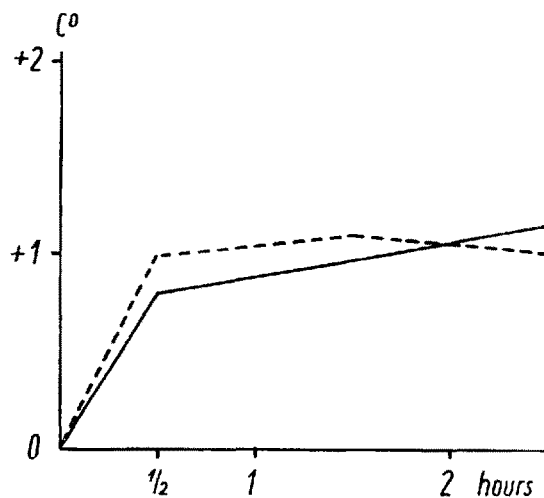


Fig. 3.

pigs in a two-and-a-half-hours experiment.) Afterwards, one animal of each pair was thyroidectomized. Overheating experiments 6–14 days after the operation in an environment of 34–35 °C proved that the heat tolerance of the thyroidectomized animals deteriorated. (Fig. 2 shows an example: the body temperature of the

¹ B. BERDE, Exper. 2, 498 (1946).

² B. BERDE, Hungarica Acta Physiologica 1, 52 (1947).

³ B. BERDE, Nature 159, 748 (1947); Hungarica Acta Physiologica 1, 62 (1947); Exper. 3, 245 (1947).

⁴ G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. B. Schwabe, Basel 1943.

¹ A. MANSFELD, Nature 157, 491 (1946); Schweiz. med. Wschr. 76, 439 (1946).

thyroidectomized guinea pig [dotted line] rises higher than that of the control [continuous line].)

After this 1 to 3 cm³ "thermothyrene total" solution was injected subcutaneously into the thyroidectomized animals three hours before the overheating experiments (8 experiments). A restitution of heat tolerance could be observed. There was no longer any significant difference between the time-temperature areas of the normal and the thyroidectomized paired guinea pigs.

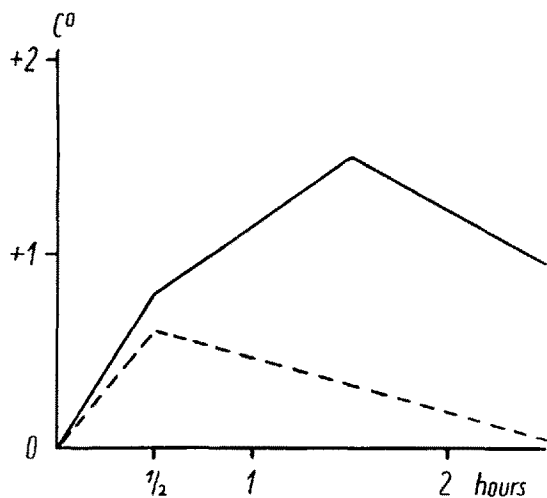


Fig. 4.

The behavior of the body temperature curve of the thyroidectomized animal receiving thermothyrene was nearly the same as that of the normal control. (Fig. 3 shows an example.) In some cases even an "overcompensation" was obtained; the thermothyrene-treated animals were less sensitive to overheating than the controls: their time-temperature areas were significantly smaller than those of the normals. (Fig. 4 shows an example.)

These experiments show that the reduced heat tolerance of thyroidectomized animals, which—as reported in earlier papers—cannot be corrected with thyroxine, can be improved by administration of thermothyrene.

Full details of this work will be published in the *Hungarica Acta Physiologica*.

B. BERDE

Institute of Physiology, University of Budapest, June 25, 1947.

Zusammenfassung

In früheren Arbeiten wurde über die herabgesetzte Wärmetoleranz schilddrüsenloser Tiere berichtet. Werden solche operierten Tiere in einen Thermostaten von 34–35° C gebracht, so steigt ihre Körpertemperatur schneller und höher als die der normalen Kontrolltiere. Diese, nach der Entfernung der Schilddrüse auftretende, gestörte Wärmetoleranz konnte nicht mit Thyroxin gebessert werden. Sie wurde deshalb als eine Ausfallerscheinung des thyroxinantagonistischen Schilddrüsenhormons, des Thermothyrens A („Kühlhormon“ MANSFELDS) aufgefaßt. Dieses wird — wie bekannt — von der Thyreoidea ausgeschüttet, wenn der Organismus in die Gefahr einer Überhitzung gerät. Es vermag den Gesamtstoffwechsel (die Wärmebildung) im Interesse der Wärmeregulation herabzusetzen.

In den beschriebenen Versuchen konnte der Beweis erbracht werden, daß die herabgesetzte Wärmetoleranz

schilddrüsenloser Tiere mit der Verabreichung von Thermothyren gebessert, bzw. wiederhergestellt wird. Manchmal kann sie sogar über die der normalen Kontrolltiere gesteigert werden.

Le rein intervient-il dans l'homéostasie de la pression artérielle?

Partant des expériences fondamentales de GOLDBLATT, LYNCH, HANZAL et SUMMERVILLE¹, qui ont mis en évidence les effets hypertenseurs de l'ischémie rénale, plusieurs auteurs, et spécialement HOUSSAY et ses collaborateurs de Buénos-Ayres, ainsi que PAGE et son école de Indianapolis, ont étudié la production de substances hypertensives par le rein ischémié². Ces recherches ont permis de constater que, dans le rein ischémié, il y a production d'une substance, que l'on a appelée «rénine», et qui, mise en contact avec une globuline du sang (l'«hypertensinogène» de HOUSSAY ou «renin activator» (renin substrate, α -2-globulin³ de PAGE), produit une substance vasoconstrictrice, appelée «hypertensine» (HOUSSAY) ou «angiotonine» (PAGE), substance qui elle-même peut être détruite par l'hypertensinase.

Depuis quelques années, certains auteurs⁴ admettent que cette substance vasoconstrictrice serait non seulement sécrétée dans des circonstances pathologiques d'ischémie rénale s'accompagnant d'hypertension, mais interviendrait également, dans une certaine mesure, dans l'homéostasie de la pression artérielle. Ces auteurs tendent à admettre que le rein fonctionne comme une véritable glande à sécrétion interne. Ceci n'a pu être confirmé par d'autres auteurs⁵.

S'il est vrai que le rein intervient dans l'homéostasie de la pression artérielle, et qu'une modification dans la production de rénine ou d'angiotonine (hypertensine) possède une signification réelle au point de vue physiologique dans l'organisme, on pourrait s'attendre à la présence de propriétés vasoconstrictrices dans le sang veineux rénal lors de la mise en jeu des réflexes sino-carotidiens par l'occlusion des artères carotides communes, ou par l'hypotension provoquée par une saignée massive. Remarquons à ce propos que GRIMSON, BOUCKAERT et HEYMANS⁶ ont déjà observé que, chez le chien complètement sympathectomisé à l'exception de ses reins et de ses surrénales, et ayant subi en outre la section de ses nerfs frénateurs cardio-aortiques et sino-carotidiens, on observe une hypertension nette, qui dis-

¹ H. GOLDBLATT, J. LYNCH, R. F. HANZAL et W. W. SUMMERVILLE, *J. exp. Med.* 59, 347 (1934).

² I. H. PAGE et A. C. CORCORAN, *Advances int. Med.* 1, 183 (1942). — E. BRAUN-MENÉNDEZ, J. C. FASCIOLLO, L. F. LEROIR, J. M. MUÑOZ et A. C. TAQUINI, *Renal Hypertension*. Ch. C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1946.

³ I. H. PAGE, O. M. HELMER, A. A. PLENTL, K. G. KOHLSTAEDT et A. CORCORAN, *Science* 98, 153 (1943).

⁴ A. S. HAMILTON et D. A. COLLINS, *Am. J. Physiol.* 136, 275 (1942). — F. HUIDOBRO et E. BRAUN-MENÉNDEZ, *Am. J. Physiol.* 137, 47 (1942). — A. T. CAMERON, *Recent Advances in Endocrinology*, p. 400, Churchill Ed., London 1945. — L. A. SAPIRSTEIN, E. OGDEN et F. D. SOUTHARD, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 48, 505 (1941). — L. DEXTER, H. A. FRANK, F. W. HAYNES et M. D. ALTSCHULE, *J. clin. Invest.* 22, 847 (1943). — D. A. COLLINS, A. S. HAMILTON, M. C. COLLINS et A. SOKALCHUK, *Am. J. Physiol.* 140, 499 (1944). — H. T. BAHNSON, *Am. J. Physiol.* 140, 416 (1944).

⁵ G. E. WAKERLIN et G. R. CHOBOT, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 40, 331 (1939). — R. M. HOUSE et G. E. WAKERLIN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 48, 513 (1941).

⁶ K. S. GRIMSON, J. J. BOUCKAERT et C. HEYMANS, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 42, 225 (1939).