

coworkers investigating the relation of orthosympathetic nervous system and thyroid found that reduction of thyroid function follows cervical sympathectomy.

In our experiments reported in this paper the question was investigated whether the autonomic nervous system has any influence on thermothyrene-A secretion.

It is a well-known fact that homoiothermic animals modify their heat production, i.e. their metabolic rate in a hot environment. This reduction of the basal metabolic rate is called "secondary chemical body temperature regulation" by PLAUT and WILBRAND¹. As MANSFELD² demonstrated, this mechanism is controlled by the thyroid gland. In the serum and in the thyroid of overheated animals a substance—thermothyrene A—was found, which, when injected into normal animals, decreases O₂-consumption and CO₂-production.

As generally acknowledged, all components of body temperature regulation are controlled by a central co-ordination, and so it may be assumed that the same is the case with thermothyrene-A secretion. Therefore experiments were carried out in which the secretion of thermothyrene A was observed after the parasympathetic nerves of the thyroid had been severed.

A total parasympathectomy of the thyroid or of any other organ can hardly be carried out. But in our case an approximately quantitative parasympathectomy seemed to suffice. This can be effected when both superior and inferior laryngeal nerves and the fine fibres coming directly from the vagus to the thyroid are cut. An undesired complication of this operation is paralysis of the laryngeal muscles, which involves stridorous dyspnoea and danger of suffocation. To prevent this complication tracheotomy was performed and a permanent tracheal canula was applied.

12 rabbits—operated as described— were overheated in thermostats at 34–35°C for 4–5 hours. Blood was taken from the jugular vein, and the thermothyrene-A content of the sera was tested by the original method of MANSFELD²: The serum was treated with 5 volumes of alcohol to precipitate proteins. Lipids were eliminated by extraction with ether. 2.5 cm³ of this serum preparation were injected into normal male albino rats, and the basal metabolic rate of these animals was observed during 24–48 hours in the apparatus of BELÁK and ILLÉNYI³. In 22 of 23 experiments no significant decrease of the basal metabolic rate was observed, i.e. the sera contained no thermothyrene A.

Maximal reducing effect of the sera of overheated rabbits on the basal metabolic rate of albino rats					
After severing the parasympathetic nerves of the thyroid:				Controls:	
+ 1 %	– 2 %	+ 1 %	– 2 %	– 21 %	– 30 %
+ 2 %	+ 3 %	– 4 %	– 18 %	– 38 %	– 25 %
+ 4 %	– 9 %	– 2 %	0 %		– 22 %
– 1 %	– 3 %	– 10 %	– 3 %		
– 2 %	+ 7 %	+ 2 %	– 6 %		
– 3 %	+ 1 %	+ 6 %			
P < 0,001					

¹ R. PLAUT and P. WILBRAND, Z. Biol. 74, 191 (1922).
² G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkung (Benno Schwabe, Basel 1943).
³ S. BELÁK und A. ILLÉNYI, Biochem. Z. 281, 27 (1935).

On the other hand, all serum preparations of the 4 control rabbits—which also had been subjected to tracheotomy and had a permanent canula inserted—produced a marked decrease in the basal metabolic rate of albino rats, i.e. thermothyrene A was present in these preparations (see table).

These experiments demonstrate that the thermothyrene-A secretion of the thyroid—an important factor in the protection of homoiothermy when danger of overheating is present¹—is controlled by a central regulation, and that the parasympathetic pathways to the thyroid seem to convey the secretory impulses.

I wish to express my best thanks to Miss MARY SCHNELL for technical assistance.

B. BERDE

Institute of Physiology, University of Budapest, October 15, 1947.

Zusammenfassung

Es gelang MANSFELD, im Blute überwärmter Tiere ein oxydationshemmendes Schilddrüsenhormon, das Thermothyrin A, nachzuweisen, das die Wärmebildung des Organismus — im Interesse der Homoiothermie — herabzusetzen imstande ist.

Die eben mitgeteilten Versuche an überwärmten Kaninchen zeigen, daß die Thermothyrin-A-Sekretion in warmer Umgebung nicht erfolgt, wenn die parasympathischen Nerven der Schilddrüse durchtrennt worden sind, was für eine zentrale Regulierung der Thermothyrin-A-Produktion spricht.

¹ B. BERDE, Exper. 2, 498 (1946); Hungarica acta physiologica 1, 52 (1947).

Hemmung des Thiouracilkropfes der Ratte durch synthetischen Vitamin-A-Methyläther

Einleitung. Thiouracil und seine Derivate verursachen in der Rattenschilddrüse Überhöhung der Epithelien mit Verengung des Bläschenlumens, gehäufte Mitosen, Kolloidschwund, starke Hyperämie¹.

In der mit Thiouracil behandelten Basedow-Schilddrüse treten diese Veränderungen zwar nicht so gesetzmäßig auf, jedoch kommt oftmals trotz besserem klinischen Befinden der Patienten Vergrößerung der Schilddrüse vor. Für den Chirurgen besonders lästig ist die starke Durchblutung des Gewebes und die Brüchigkeit der Gefäße nach Thiouracilvorbehandlung.

Es wäre deshalb von Interesse, die unerwünschten indirekten Wirkungen der Thiouracilderivate beeinflussen zu können. Es wurde versucht, dieses Problem experimentell an der Ratte zu bearbeiten und hierzu Vitamin A in Form des kürzlich synthetisierten Methyläthers² gewählt.

Die bisher erhaltenen Resultate zum Problem „Vitamin A—Schilddrüse“ sind experimentell wie klinisch äußerst widersprechend. Einzelne Autoren betrachten den Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin als gesichert³, während andere stärkste Zweifel äußern⁴. Die

¹ E. B. ASTWOOD, J. Pharmac. exp. Ther. 78, 79 (1943). – C. WEGELIN, Helv. med. acta 1, H. 3 (1948).
² O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO und R. KOFLER, Borell Fest-schrift 1946, S. 31; Exper. 2, 31 (1946).
³ J. ABELIN, Münch. med. Wschr. 1, 36 (1937). – D. P. SADHU und S. BRODY, Am. J. Phys. 149, No. 2, 400 (1947). – TH. V. FELLEBERG und F. GRÜTER, Biochem. Z. 253, 42 (1932).
⁴ B. SURE und K. BUCHANAN, J. Nutr. 13, 513 (1937). – F. STEFFEN und T. ZOIS, Arch. exp. Path. Pharm. 189, 75 (1938).

einen¹ versuchen einen Antagonismus zwischen Vitamin A und der Hypophyse zu beweisen, andere² können ihn nicht bestätigen. Manche Autoren³ berichten über sehr positive Resultate mit Vitamin A in der Behandlung des Basedow, andere³ über vollständig negative.

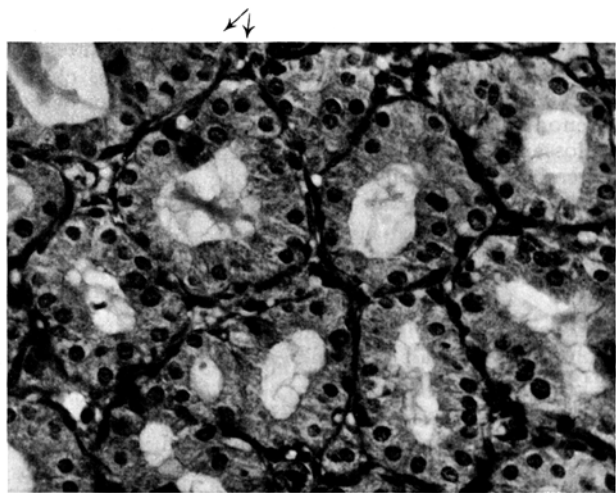


Abb. 1. Ratte U, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil an 7 Tagen. Starke Proliferation der Epithelien. Mitosen (↗) verschiedener Stadien. Weitgehender Schwund des Kolloids. Verengung des Bläschenlumens. Hyperämie.

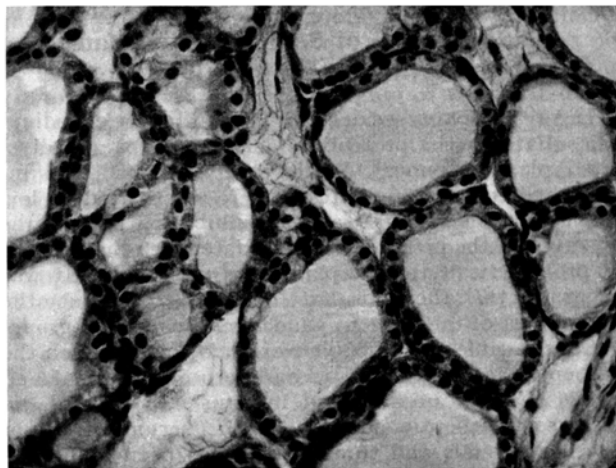


Abb. 2. Ratte K, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil + täglich 20000 IE Vitamin-A-Methyläther an 7 Tagen. Geringere Umwandlung. Epithelien kubisch. Kolloid zum Teil noch vorhanden. Keine Mitosen. Fehlende Hyperämie.

Versuchsanordnung. Wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, wurden 2-Thio-6-methyluracil und Vitamin-A-Methyläther in zwei Versuchsreihen in verschiedener Dosierung mit der Schlundsonde an junge weibliche Ratten im Gewicht von 30–40 g verabreicht.

¹ E. SCHULZE und G. HUNDHAUSEN, Arch. exp. Path. Pharm. 192, 43 (1939). – K. FELLINGER und O. HOCHSTEDT, Wiener klin. Wschr. 1339 (1936).
² J. JACOBI und H. POMP, Klin. Wschr. 873 (1938). – W. THIELE, Münch. med. Wschr. Nr. 32, 881 (1941).
³ H. WENDT, Med. Klinik 32, 27 (1936). – K. VOIT, Münch. med. Wschr. Nr. 41 (1937). – H. E. DIETRICH, Münch. med. Wschr. Nr. 8. 1936). – K. NEIDHARDT, Therapie der Gegenwart Nr. 7 (1937). – S. SIMKINS, J. clin. Endocrinol. 7, 574 (1947).

	Ratten Anzahl	Dauer Tage	2-Thio-6- methyl- uracil g/kg/Tag	Vitamin- A-Me- thyläther IE/Tag	Histologische Veränderun- gen der Schilddrüse
Versuch I	10	7	0,1	—	+++ bis ++++
	7	7	0,1	20000	(+) bis ++
Versuch II	7	10	0,05	—	+++ bis ++++
	8	10	0,05	2000	– bis ++

Ergebnis. Die nach Thiouracilverabreichung bei Ratten immer auftretende Hyperplasie und Hyperämie der Schilddrüse läßt sich durch gleichzeitige perorale Verabreichung von Vitamin-A-Methyläther weitgehend verhindern (s. Abb. 1 und 2).

A. STUDER

Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, den 13. April 1948.

Summary

The hyperplasia and hyperæmia of the thyreoidea of rats caused by thiouracil treatment can be largely avoided by simultaneous doses of vitamin-A methylether.

Über das Auftreten von multiplen Adenomen in der Leber von cholinarm ernährten Ratten

Vor kurzem wurden Neoplasmen (Hepatome, Adenokarzinome und Sarkome) in Leber, Lungen und anderen Geweben als Folge langdauernden, 8–10monatigen Cholinmangels beschrieben¹. Die Tiere erhielten eine caseinarme fettreiche Diät, bestehend aus Casein (alkoholextrahiert), Erdnußmehl (alkoholextrahiert), Rohrzucker, Schweineschmalz, Salzgemisch, Carotin, Calciferol, Tocopherol, sämtlichen B-Vitaminen (einschließlich Nicotinsäureamid² und Inosit) in üblicher Dosierung. Nach Bedarf wurden minimale Cholinmengen zugegeben, um einen akuten Cholinmangeltod zu vermeiden. Casein und Erdnußmehl wurden fünfmal in siedendem Alkohol während 1–2 Stunden am Rückflußkühler extrahiert².

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, sind bei weißen Ratten tumorartige, adenomatöse Gebilde der Leber schon nach 3–4monatigem Cholinmangel nachweisbar, wenn man ein nach folgendem Verfahren behandeltes Casein verfüttert. Casein «für Vitaminversuche» der Firma Wander AG., Bern, wird zuerst mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen, dreimal mit Brunnenwasser gewaschen, abgenutscht, zweimal mit 92–95% Alkohol angerührt und abgesaugt. Hierauf wird die Masse zweimal 24 Stunden mit 95% Alkohol bei 60° am Rückflußkühler extrahiert, dann noch einmal mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen und die ganze Prozedur von neuem wiederholt. Zum Schluß wird das Casein mehrere Tage im Brutschrank getrocknet. Bei den mit diesem hochgereinigten Casein gefütterten Ratten treten Leberadenome früher (etwa in der halben Zeit) als in den Versuchen von COPELAND und SALMON¹ auf.

Makroskopisch (Abb. 1) ist die Leber blaßgelblich, die Oberfläche weist eine feine Granulierung auf und ist von zahlreichen, stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt, die zum Teil konfluieren.

Bei der histologischen Untersuchung fallen sowohl unter der Kapsel (Abb. 2) als auch im Leberinnern knöt-

¹ D. H. COPELAND und W. D. SALMON, Am. J. Path. 22, 1059 (1946).
² W. D. SALMON, persönliche Mitteilung.