

1^o Le fait qui nous a le plus frappé est la rapidité de diffusion de ce corps dans le sang. La courbe de la fig. 1 représentant la teneur du sang total est presque tangente à l'origine à l'axe des ordonnées; elle atteint au bout de 3 heures un palier et commence à décroître lentement à partir de la 16me heure.

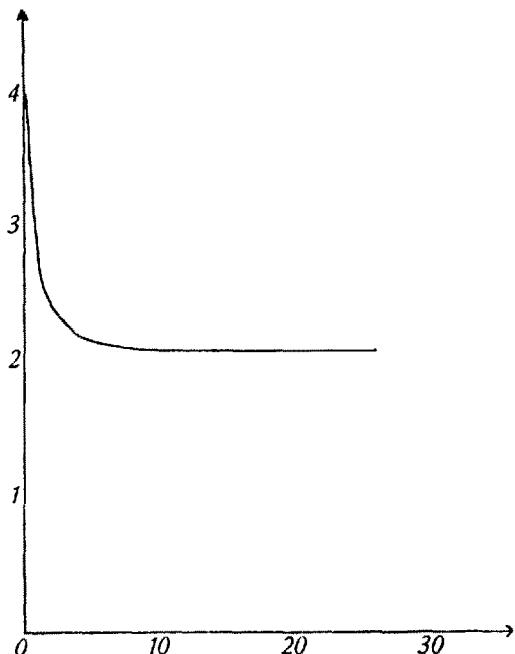


Fig. 2. Variation du rapport des concentrations du corps (I) dans le plasma et dans les globules en fonction du temps (exprimé en heures).

Ayant injecté lentement à des souris 50 mg de (I) et sacrifiant les animaux dès la fin de l'injection, soit 2 minutes après son début, nous avons constaté que le sang contenait déjà une activité très notable.

2^o La substance (I) est surtout présente dans le plasma, mais pénètre aussi dans les globules d'une façon assez rapide; 2 minutes après l'injection, le rapport des activités plasma/globules est de 4:1. Il diminue ensuite pour se maintenir au voisinage de 2 jusqu'à la fin de l'expérience (fig. 2 et 3).

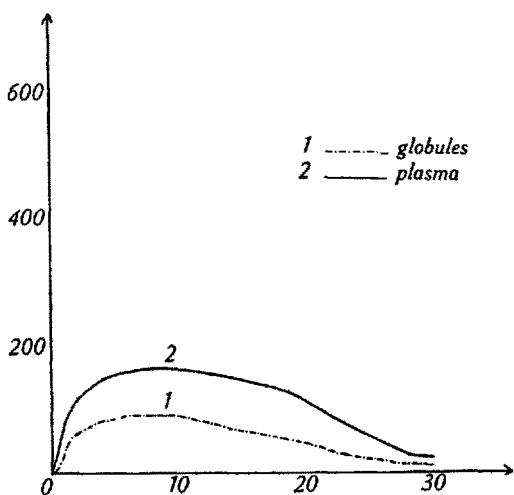


Fig. 3. Variation des concentrations du corps (I) dans le plasma et dans les globules en fonction du temps (abscisses: heures; ordonnées: γ par g de tissus).

3^o L'excrétion par la bile est précoce et importante. Pendant les 22 premières heures, la concentration de la bile en hydroxynaphtoquinone bromée est supérieure à celle du sang; elle diminue ensuite et l'élimination se fait alors surtout par l'urine

4^o L'excrétion par les fèces est considérable, elle suit dans une certaine mesure l'excrétion par la bile, mais atteint des chiffres bien plus élevés.

5^o Enfin, un dernier résultat significatif est que le foie n'est pas un organe de fixation privilégié car, la courbe du foie est confondue avec celle d'organes variés: rate, rein, glandes préputiales, et les taux de (I) y sont demeurés constamment faibles.

On supposait couramment que les substances vitaminoïques K ou leurs antagonistes interviennent au niveau du foie dans la synthèse de la prothrombine. Nos résultats n'apportent pas de confirmation à cette hypothèse, puisqu'il semble que le tissu hépatique ne possède aucun pouvoir de fixation élective pour un corps tel que (I).

M. BERGER, NG. PH. BUU-HOI,
P. et R. DAUDEL, et S. MAY

Ecole Polytechnique, Institut du Radium et Collège de France, Paris, le 26 mars 1946.

Summary

Radioactive 2-bromo-3-hydroxy-1:4-naphtoquinone has been used for the exploration of the metabolism of substances which influence the course of blood-clotting. It has been found that this substance diffuses very rapidly into the blood, and that the liver is not characterized by any elective fixation-power.

Die Sofortwirkung des Thyroxins und ihre klinische Bedeutung

Die Analyse der Stoffwechselwirkung des Thyroxins¹ führte unter anderem zu folgenden Ergebnissen:

1. Angriffspunkt des Thyroxins sind die Organzellen, in welchen nicht unmittelbar die Oxydationen, sondern die Spaltungen, und zwar jene der Eiweißstoffe beschleunigt werden und erst die Spaltprodukte sekundär zur Steigerung der Verbrennungen führen.

2. Dementsprechend wirkt Thyroxin bei reichlicher Sauerstoffversorgung weder in der WARBURGSchen Anordnung noch an isoliert durchströmten Organen, denn durch die Verbrennungen werden bekanntlich die Gärungen – das eigentliche Wirkungssubstrat des Thyroxins – unterdrückt (Pasteur-Reaktion²).

3. Wird durch Schädigung der Zellen oder durch das spezifische Gift der Pasteur-Reaktion, Äthylkarbylamin³, diese Reaktion so gelähmt, daß neben Oxydationen auch Gärungsvorgänge ungestört stattfinden, so bewirkt Thyroxin auch bei guter Sauerstoffversorgung (also auch im Warburg-Versuch) Beschleunigung der Verbrennungen (G. MANSFELD⁴).

4. Mit der Unfähigkeit des Thyroxins, unmittelbar die Oxydationen zu beschleunigen, hängt auch die bekannte Tatsache zusammen, daß Thyroxin erst nach einer Latenz von 24 Stunden die Verbrennungen im Warmblüterorganismus steigert. Vom Blut aus gelangt nämlich das Thyroxin immer nur an die Oberfläche der

¹ Vgl. G. MANSFELD, Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen, Basel 1943 (Benno Schwabe & Co.).

² PASTEUR, Bull. soc. Chim. biol. Paris 79 (1861).

³ SHIGERU TODA, Bioch. Z. 172, 17 (1926).

⁴ G. MANSFELD, Klin. Wschr., 884 (1935).

Zellen, also dorthin, wo die Oxydationen stattfinden (FR. MIESCHER¹, O. WARBURG²).

5. Es ließ sich zeigen, daß das Thyroxin vom Blut aus zunächst in das Zentralnervensystem — wahrscheinlich in das Zwischenhirn — eindringt (SCHITTENHELM und EISLER³) und von dort aus auf dem Wege der peripheren Nerven in das Innere der Zelle gelangt, wo es im sauerstoffarmen Zellbereich Gelegenheit hat, die Gärungsvorgänge zu katalysieren. Diese Nervenwanderung des Thyroxins ließ sich nicht nur unmittelbar am Froschischadicus nachweisen (MANSFELD und HORVÁTH⁴, JANCÓ und NOVÁK⁵), sondern auch dadurch, daß intravenös injiziertes Thyroxin schon nach 16 Stunden in der Parotis, aber erst nach 24 Stunden in der Leber und nach 46 Stunden im Hoden die Verbrennungen steigert.

In Kenntnis dieser Tatsachen mußte gefragt werden, ob nicht auch am ganzen Tier das Thyroxin vom Blut aus, also ohne Latenzzeit, seine Wirkung entfaltet, falls die Organzellen durch irgendeine Noxe geschädigt sind. Dies zu prüfen schien auch deshalb wichtig, weil man bei einer ganzen Reihe von Krankheiten — so bei Anämie, inkompensierten Herzleiden, Tumoren usw. — eine starke Beschleunigung der Verbrennungen und dementsprechende Abmagerung, ja Kachexie beobachtet, welche ungeklärt ist, aber möglicherweise von dem im Blut zirkulierenden Thyroxin bewirkt wird, welches bei Schädigung der Zellen unmittelbar und ungehemmt an der Zelloberfläche seine Wirkung entfalten mag.

Zur Prüfung dieser Frage hatten wir weiße Ratten teils durch Blutentnahme, teils mittels Phenylhydrazin anämisiert und fortlaufend im Stoffwechselapparat den zeitlichen Verlauf der Thyroxinwirkung geprüft.

Es zeigte sich, daß sobald man die Zahl der Erythrozyten auf etwa die Hälfte — also an der Ratte auf 4–4½ Millionen — reduziert, Thyroxin schon ½–1 Stunde nach seiner Eingabe zu einer mächtigen Beschleunigung der Verbrennungen führt, die bis zu 50% betragen kann, was man am Normaltier niemals vor Ablauf von 24 Stunden beobachtet. Daß es sich in der Tat um eine durch mangelhafte O₂-Versorgung bewirkte Zellschädigung handelt, zeigte die weitere interessante Tatsache, daß ihrer Schilddrüse beraubte Ratten bei dem erwähnten Grad von Anämie das Phänomen der Sofortwirkung des Thyroxins nicht zeigen, da ein Verlust von 50% der Sauerstoffüberträger bei ihrem geringeren O₂-Bedürfnis und ihrer geringeren Empfindlichkeit gegenüber O₂-Mangel (STREULI⁶, DURAN⁷) noch keine Zellschädigung bedeutet. Entnimmt man aber diesen schilddrüsenlosen Tieren soviel Blut, daß die Erythrozytenzahl sich auf 2½–3 Millionen vermindert, so sehen wir die gleiche latenzlose Thyroxinwirkung wie am Normaltier.

Von klinischer Seite wurde empfohlen, bei dem schwer kachektischen Zustand Herzkranker durch Verkleinerung der Schilddrüse den Zustand zu verbessern. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß bei allgemeiner Zellschädigung beobachtete Abmagerung, die mit gesteigerten Verbrennungen einhergeht, Arzneimittel, welche entweder eine Minderproduktion von Thyroxin bewirken,

wie das Thiourazil (HUGHES und ASTWOOD¹, GASCHE²), oder die die Stoffwechselwirkung des Thyroxins antagonieren, wie die Thermoathyrine (MANSFELD³), eine günstige Wendung des kachektischen Zustandes bewirken könnten. Die ausführliche Mitteilung der Versuche erfolgt in den «Hungarica acta physiologica».

G. MANSFELD

Institut für exp. Pathologie und Pharmakologie der Universität Pécs (Ungarn), den 27. März 1946.

Summary

Former investigations have shown, that Thyroxine does not accelerate directly oxidations but the fermentations and that combustions are increased by the breakdown products only. That is why Thyroxine cannot act from the blood, for on the surface of the cells fermentations are stopped by the oxidations because of the Pasteur reaction. Therefore Thyroxine must reach the O₂-poor interior of cells by means of the peripheral nerves. If it is so then in case of the damage of the cells—which is followed as known by the paralysis of the Pasteur reaction—Thyroxine must act directly from the blood without any latency, for then fermentations are no longer stopped at the surface of the cells. The experiments have shown indeed, that if you produce by anemia on white rats a lack of oxygen, Thyroxine increases the oxidations up to 50% already in about 30 minutes which in the case of normal animals cannot be expected before 24 hours. It is probable that in the case of the general damage of cells (serious anemia, uncompensated heart defects, tumors) the noticeable loss in weight and cachexia are conditioned by that Thyroxine which circulates in the blood-stream and they may be cured by remedies such as Thiouracil or Thermoathyrine.

¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 34, 138 (1944).

² PAUL GASCHE, Exper. 2, 24 (1946).

³ G. MANSFELD, Schweiz. med. Wschr., 72, 1267 (1942).

Visible Hot Spots on Sliding Surfaces

It has been shown elsewhere¹ that the local temperature at the surface of sliding metals may reach a high value. The temperature may be measured by using the surfaces themselves as a thermometer: that is by placing two different metals in contact so that they form a thermo-couple and measuring the electromotive force generated on sliding. As would be expected, the temperatures reached depend upon the load, speed and thermal conductivity of the metals, but even under comparatively gentle conditions of sliding the temperatures may be high. With the lower melting metals the temperature readily reaches the melting point and does not rise above this. With higher melting metals temperatures of the order of 1000° C are attained. These temperatures are confined to the surface layer and the mass of the metal appears to be cool. Also the temperature fluctuates very violently during sliding. Even if the surfaces are flooded with water or other liquids the temperature is still high. Some recent results obtained with constantan sliding on a flooded steel surface are shown in Figure 1. These measurements were made by Mr. G. K. TUDOR using electrical apparatus developed and

¹ BOWDEN and RIDLER, Proc. Roy. Soc., London, A 154, 640 (1936).

¹ FR. MIESCHER, Die histochem. u. physiol. Arb., Bd. 1, S. 95, F. C. V. Vogel, Leipzig 1897.

² O. WARBURG, Bioch. Z. 119, 134 (1921).

³ SCHITTENHELM und EISLER, Klin. Wschr., 1935 (1927).

⁴ G. MANSFELD und HORVÁTH, Pfl. Arch. 235, 520 (1925).

⁵ M. JANCÓ und E. NOVÁK, Orvosi Hetilap, S. 858 (1935).

⁶ STREULI, Bioch. Z. 68 (1918).

⁷ DURAN, Bioch. Z. 106, 254 (1920).