

L'activité ovarienne semble ralentie. Les modifications morphologiques des surrénales rappellent celles qui ont été décrites après thyroïdectomie et que To-

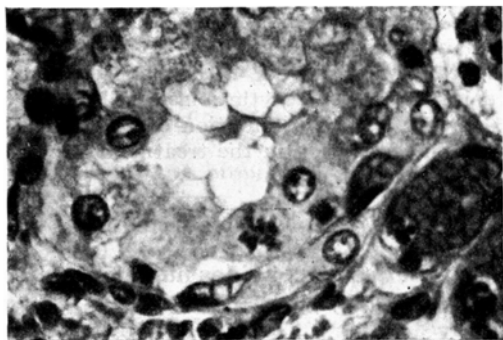


Fig. 4. Détail d'un autotransplant thyroïdien intra-splénique; une métaphase dans une cellule thyroïdienne. Fix. Bouin, triple col. de Prenant. Microphoto 500 diamètres.

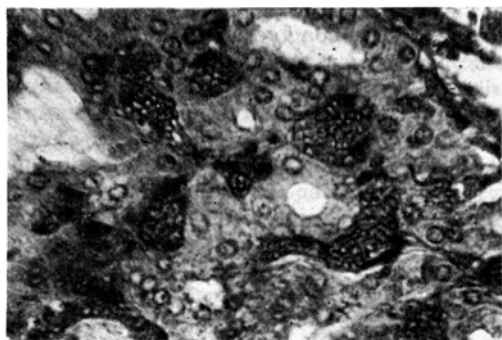


Fig. 5. Détail d'un autotransplant thyroïdien juxta-splénique. Congestion intense des capillaires. Fix. Bouin, col. van Gieson. Microphoto, 400 diamètres.

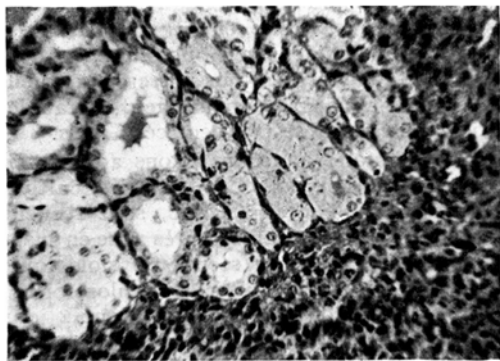


Fig. 6. Zone de jonction d'un autotransplant thyroïdien intra-splénique et de la rate. Fix. Bouin, col. van Gieson. Microphoto, 180 diamètres.

NUTTI<sup>1</sup> considère comme traduisant un hypofonctionnement. Le taux du glycogène hépatique est très supérieur à celui des témoins, la différence étant suffisamment nette pour être appréciée par les techniques histochimiques.

Quant à l'état de l'hypophyse, la raréfaction des cellules éosinophiles et la vacuolisation des éléments baso-

philes sont considérées comme étant, chez le Rat, la traduction cytologique de la thyroïdectomie.

La coexistence, chez les mêmes animaux, d'un état d'hypothyroïdie et de transplants histologiquement actifs dans le territoire de la veine porte s'explique en admettant que la sécrétion thyroïdienne est inactivée au niveau du foie. En effet, les autres organes ne recevant plus les produits normaux de l'activité thyroïdienne, leurs modifications histologiques s'expliqueraient d'elles-mêmes. D'autre part, l'hypophyse réagirait à l'absence, dans la circulation générale, d'hormone thyroïdienne par une production accrue d'hormone thyroïdienne, d'où les aspects d'hyperfonctionnement observés au niveau des transplants.

**Conclusion.** En cas d'autotransplantation de la thyroïde de la rate albinos dans le territoire de la veine porte on constate que les transplants sont, histologiquement, très actifs; par contre, l'examen histologique des autres organes met en évidence des signes d'hypothyroïdie au niveau des surrénales, du foie et de l'hypophyse. Cette contradiction apparente s'explique en admettant l'inactivation de l'hormone thyroïdienne par le foie.

M. GABE et L. ARVY

Laboratoire d'anatomie et d'histologie comparées de la Sorbonne, Paris, le 13 avril 1947.

#### *Zusammenfassung*

90 Tage nach einer in der Gegend der Pfortader erfolgten Autotransplantation der Schilddrüse bei weiblichen Albinoratten zeigt die histologische Untersuchung der Transplantate alle Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit. Dem entgegengesetzt befinden sich Nebenniere, Leber und Hypophysis in dem als Folge der Schilddrüsenextirpation beschriebenen Zustand. Dieser scheinbare Widerspruch stützt die Annahme einer Inaktivierung des Schilddrüsenhormons durch die Leber.

#### **Wirkungsmechanismus des Urethans bei Leukämien**

Der auffallende therapeutische Effekt des Urethans ( $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ , d. h. dem Äthylester der Carbaminsäure) auf die chronischen Leukämien<sup>1</sup> wird durch verschiedene Untersuchungen in bezug auf seinen eigentlichen Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt näher untersucht<sup>2</sup>. PATERSON hatte bei mit Urethan behandelten Karzinompatienten einen Abfall der Leukozyten festgestellt, so daß man annehmen konnte, der Effekt des Urethans sei lediglich eine Folge einer allgemeinen depressorischen Wirkung des Urethans auf das Knochenmark. Wir haben deshalb zuerst bei gesunden Menschen (6 Fälle), die über längere Zeit (30–40 Tage) täglich 4 g Urethan zu sich nahmen, die Veränderungen des Blutbildes und des Knochenmarkes untersucht. Es kam dabei in 5 von 6 Fällen zu einem deutlichen Abfall der Lymphozyten, während die Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten sowie die Retikulozyten nicht merkbar beeinflußt wurden. Im Knochenmark (Sternalpunktat) ergab die Auszählung der Mitosen vor und nach 14–22 Tagen kontinuierlicher Urethanverabreichung in 3 Fällen keine Verminderung des Mitoseindex der Erythroblasten, und auch die in zwei Fällen leichte

<sup>1</sup> PATERSON, HADDOW, THOMAS und WATKINSON, Lancet 150, Nr. 6402, 677 (1946).

<sup>2</sup> MOESCHLIN, Schweiz. med. Wschr. 1947 (im Druck).

<sup>1</sup> TONUTTI, Z. mikr.-anat. Forsch. 52, 33 (1942).

depressorische Wirkung auf die Mitosen der Granulozytopoese schwankten noch im Bereiche der Fehlergrenzen. Beim *Kaninchen* konnte mit täglich 1 g pro 4 kg auch nach einer während 92 Tagen fortgeführten Behandlung keine Veränderungen des Blutbildes hervorgerufen werden. *Zusammenfassend zeigt, also das Urethan in den therapeutisch angewandten Dosen außer einer depressorischen Wirkung auf die Lymphozyten keine deutliche Beeinflussung der normalen Leuko-, Erythro- oder Thrombopoese.*

Bei *chronisch-myeloischen Leukämien* zeigte das Knochenmark- (Myelogramm) und das Milzpunktat (Splenogramm) nach 30–40 Tagen Urethantherapie außer einer deutlichen Zunahme der Erythroblasten keine wesentlichen Veränderungen des weißen Zellbildes. Im besondern fällt im Vergleich zur Arsen- oder Röntgentherapie, wo es zu einer weitgehenden Verschiebung der unreifen weißen Zellreihe nach der reifen Seite hin kommt, beim Urethan das Weiterbestehen des leukämischen, d. h. nach der unreifen Seite hin verschobenen Zellbildes in Knochenmark und Milz auf. Das gleiche gilt auch für die chronisch lymphatischen Leukämien, bei denen die prozentualen Lymphozytenwerte in Milz und Knochenmark im Vergleich mit der starken Abnahme der Zellen im peripheren Blut prozentual relativ nur wenig zurückgehen. Dagegen nehmen auch hier die Erythroblasten deutlich zu. *Das Urethan zeigt also im Gegensatz zum Arsen keinen ausreifenden Einfluß auf die leukämische Zellreihe.*

Die Berechnung der prozentual vorkommenden Mitosen (Mitoseindex) ergab unter dem Einfluß des Urethans für die granulozytopoetische, leukämisch entgleiste Reihe einen Abfall der Mitosetätigkeit um über die Hälfte des früheren Wertes, während der Mitoseindex der Erythropoese auf das Doppelte empor-schnellte. *Die günstige Wirkung des Urethans bei chronisch-leukämischen Erkrankungen ist also, wie damit erstmals nachgewiesen wird, eine Folge der elektiven starken Drosselung der pathologisch entgleisten leukämischen Zellreihe, bei nur wenig oder fehlender depressorischer Wirkung auf die Zellteilung der normalen Blutzellen.*

Dieses Moment ist in Anbetracht der von HADDOW<sup>1</sup> in tierexperimentellen Untersuchungen gefundenen deutlichen Hemmung gewisser Tumoren wahrscheinlich ein weiterer Hinweis dafür, daß wir in den Leukämien eigentliche Neoplasien vor uns haben. In diesem Zusammenhang sei auf die Wichtigkeit dieser Befunde für die weitere Forschung nach ähnlichen Stoffen der therapeutischen Beeinflussung der Mitosetätigkeit der Malignome hingewiesen, indem hier erstmals eine Substanz vorliegt, die imstande ist, die Zellteilung neoplastisch entgleister Zellen in mehr oder weniger starkem Maße *elektiv* zu hemmen. Es ist vielleicht zu hoffen, daß es der weiteren Forschung gelingen wird, mit ähnlichen Stoffen auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen eine chemotherapeutische Beeinflussbarkeit zu erzielen, wie dies klinisch schon von PATERSON mit dem Urethan bei gewissen Malignomen beobachtet werden konnte.

SVEN MOESCHLIN

Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 22. Februar 1947.

#### Summary

Examinations of the blood and bone-marrow in healthy persons and patients with chronic leukemia have shown that the remarkable influence of urethane in

chronic leukemias is due to an elective inhibition of the karyokinesis of the leukemic "neoplastic" cells. On the other hand the mitosis of the normal blood-cells is influenced hardly, or not at all, with the same therapeutical doses. Contrary to arsenic, urethane does not cause any increased maturation of the immature leukemic cells. Therefore the cell formula in the bone-marrow and the spleen is very little changed except for a marked increase of the erythroblasts. The importance of this finding (elective inhibition of the karyokinesis) for further investigation in the treatment of neoplastic diseases is discussed.

#### La libération des deux acides nucléiques au cours de l'autolyse des bactéries et sa signification

Nous avons rapporté, ici même, que la culture d'un colibacille, dans le filtrat de culture d'un autre colibacille, peut parfois amener le premier germe à subir une mutation «dirigée» lui imposant les caractères antigéniques propres au second germe et nous avons montré que le principe inducteur en cause est l'acide désoxyribonucléique de ce second germe, considéré sous sa forme originelle hautement polymérisée<sup>1</sup>. C'est à partir des bactéries mortes, toujours présentes en plus ou moins grand nombre dans les cultures, que se produit la libération de l'acide désoxyribonucléique, au cours de l'autolyse subie par les germes sous l'action de leurs propres enzymes. Une libération simultanée d'acide ribonucléique se produit (l'acide ribonucléique est inactif dans le processus des mutations dirigées). Toutefois, durant l'autolyse, les deux acides nucléiques tendent non seulement à se détacher, le premier du noyau bactérien, le second du cytoplasme bactérien, pour passer dans le milieu ambiant, mais aussi à subir des dépolymérisations et des décompositions chimiques plus ou moins poussées du fait des enzymes. On se trouve ainsi en présence de phénomènes complexes qui paraissent mériter une étude systématique.

Nous voudrions indiquer, ici, quelques premiers résultats concernant la mise en liberté, dans le milieu ambiant, des deux acides nucléiques, au cours de l'autolyse de diverses bactéries. Nous laisserons actuellement de côté, pour y revenir ultérieurement, l'état de polymérisation sous lequel se trouvent ces acides.

Voici la technique que nous avons adoptée pour la préparation des autolysats. Les bactéries, cultivées sur gélose pendant 20 heures à 37° C, sont recueillies et lavées au sérum physiologique. Après mise en suspension dans 10 fois leur poids de sérum physiologique, elles sont tuées par agitation avec du chloroforme, puis abandonnées à l'autolyse à 37° C pendant 2 jours. On élimine, par centrifugation, les débris bactériens et le liquide clair est additionné d'acide acétique jusqu'à précipitation maximum ( $p_H$  quelque peu variable d'une bactérie à l'autre, mais se situant généralement autour de 3,5–4,0). Une fraction nucléoprotéidique précipite<sup>2</sup>, qu'on purifie par une série de redissolutions en milieu faiblement alcalin ( $p_H$  8) et de reprécipitations acétiques. Finalement, on la lave à l'alcool, puis à l'éther et on la dessèche dans le vide. Le rendement en nucléoprotéide est très variable d'un germe à l'autre. L'ana-

<sup>1</sup> A. BOIVIN, A. DELAUNAY, R. VENDRELY et Y. LEHOULT, *Exper.* 1, 334 (1945); 2, 139 (1946). – A. BOIVIN et R. VENDRELY, *Exper.* 3, 32 (1947).

<sup>2</sup> Après cette précipitation acétique optimum, il ne reste que de petites quantités d'acide nucléique dans le liquide surnageant.

<sup>1</sup> HADDOW, *Nature* 157, 501 (1946).