

3.^o che la fase precocissima è caratterizzata da un sostanziale rimaneggiamento della sostanza cromatica che si addensa, quasi fosse eterocromatina, e sembra particolarmente ricca di ac. timonucleinico;

4.^o che il benzopirene, oltre a rimaneggiare la cromatina del nucleo in riposo normale blocca il fuso, poliploidizzando i nuclei.

Quest'ultima azione (già comunicata da CASABONA, 1947) è riferita al fuso in via ipotetica, perché le fasi di poliploidizzazione in atto appaiono difficili da interpretare.

Riguardo l'azione del benzopirene è notevole il fatto che i fenomeni riscontrati corrispondono ad un momento nel quale *in situ* devono permanere solo tracce, secondo quanto ricerche biochimiche hanno dimostrato (LARIONOV, 1947¹). Infine va notato che in 4 casi su 41 furono riscontrate metastasi epatiche renali, polmonari, riconosciute all'esame anatomicopatologico.

Queste non furono studiate dal punto di vista della struttura dei nuclei. L'analisi citologica del tumore da benzopirene nel ratto ha così concesso di riconoscere una più precisa azione sul nucleo cellulare della sostanza oncogena, specialmente in fase precocissima.

C. BARIGOZZI e U. CASABONA

Istituti di Zoologia e di Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Parma, il 20 gennaio 1948.

Zusammenfassung

Die Verfasser studieren an Quetschpräparaten die Kernstruktur in Benzopyrensarkomen der Ratte. Mit der Feulgenreaktion werden die Entwicklungsvorgänge der Geschwulstzellen analysiert und die Hauptphasen beschrieben, die durch die Ruhekernanalyse erkannt werden können.

Die Kernphänomene in Benzopyrensarkomen entsprechen weitgehend denjenigen, die in spontanen Karzinomen des Menschen beobachtet werden.

¹ L. TH. LARIONOV, Cancer Research 7, 230 (1947).

Experimentelle Untersuchungen über die Therapie der Tuberkulose durch Kombination von Streptomycin mit PAS oder Sulfon-N-azetat

Auf Grund der von LEHMANN¹ entdeckten bakterio-statischen Wirkung der Paraaminosalizylsäure (PAS) auf die Tuberkelbazillen *in vitro* und der nachgewiesenen deutlichen Hemmung der experimentellen Tuberkulose (Meerschweinchen), die von YOUNG² (Mäuseversuche) bestätigt wurden, erschien es uns von Interesse, tierexperimentell zu untersuchen, ob sich durch eine Kombination von Streptomycin mit PAS³ und vielleicht auch

¹ J. LEHMANN, Lancet No. 6384, 15 (1946); Svenska Läkartidningen n:r 33 (1946).

² G. P. YOUNG, Quart. Bull., Chicago 20, 420 (1946).

³ Nachtrag: Nach Abschluß dieser Untersuchungen, die im Sommer 1947 durchgeführt wurden, stießen wir in einer neuen Arbeit von YOUNG, J. Bact. (Am.) 54, 409 (Oktoberheft 1947), in der er seine *in vitro*-Versuche mit PAS und weitere *in vivo*-Versuche mit PAS in verschiedenen Dosierungen von 1–4% Futterzusatz bei Mäusen mitteilt, auf eine vorläufige Notiz, daß auch er *in vivo* bei einer Kombination von PAS mit Streptomycin einen günstigeren therapeutischen Effekt beobachtete als bei der alleinigen Anwendung der beiden Stoffe. Seine genaueren Versuchsergebnisse liegen aber im Moment noch nicht vor. — DEMPSEY und LOGG berichten neuerdings über günstige, aber nicht überzeugende klinische Resultate mit PAS bei Lungentuberkulose. Lancet Dec. 13, p. 871 (1947).

mit neuen *parenteral* verabreichbaren Sulfonderivaten, da ja die perorale Promintherapie für den Menschen zufolge schwerer Nebenwirkungen nicht in Frage kommt, eine Verstärkung des therapeutischen Effektes erzielen ließe. Die chemische Synthese wurde durch die Laboratorien der «Cilag» durchgeführt, mit denen wir seit zwei Jahren diese Probleme verfolgen.

Technik

Für die Versuche verwendeten wir die von YOUNG angegebene Technik der experimentellen Mäusetuberkulose. Die Infektion der Tiere erfolgte intravenös durch Injektion von 0,1 mg einer Aufschwemmung von Tbc-Bazillen des virulenten humanen Stammes H 37 Rv¹. Die Behandlung der Tiere setzte 2–4 Tage nach der Infektion ein. Je nach der Gruppe erhielten die Tiere zweimal täglich ½ mg Streptomycin oder zweimal 5 mg Sulfon-N-azetat sc. injiziert. Die PAS wurde in einer Dosis von 2% dem abgewogenen Futter zugesetzt (2 g Körnerfutter pro Tag und Maus). Nach sechs Wochen wurden alle noch überlebenden Tiere getötet und die Lunge, Leber, Milz und Nieren histologisch untersucht. Bei allen Tieren wurden Ausstriche von den Lungen auf Tbc-Bazillen untersucht und zum Teil kulturell verifiziert. Bei dieser hämatogen gesetzten Infektion kommt es vor allem zur Entwicklung einer schweren Lungentuberkulose.

Ergebnisse

Die Versuchsergebnisse sind in der folgenden Tabelle je nach der histologischen Ausdehnung der Tbc-Herde in der Lunge mit 1 bis maximal 4 bezeichnet worden. Die Versuchstiere, die vor Abschluß des Versuches *ad exitum* kamen, sind eingeklammert. Für die Berechnung des durchschnittlichen Schweregrades der Tuberkulose der verschiedenen Versuchsgruppen wurden diese Tiere, sofern sie vor dem 30. Tage *ad exitum* kamen, nicht mitgerechnet. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenstellen:

1. Die Ergebnisse von LEHMANN² und YOUNG³, daß der PAS bei der tierexperimentellen Tuberkulose ein deutlicher therapeutischer Effekt zukommt, können voll bestätigt werden. Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, beträgt der durchschnittliche Schweregrad der Lungentuberkulose bei den Kontrolltieren 3,6, während derselbe bei den PAS-Tieren nur 2,3–2,4 erreicht. Die Wirkung der PAS bleibt aber dabei noch deutlich hinter der Wirkung des Streptomycins (zweimal täglich ½ mg sc.) zurück, wo wir aus dem histologischen Bild nur auf einen durchschnittlichen Schweregrad von 1,6 kommen.

2. Die PAS verstärkte den therapeutischen Effekt des Streptomycins, indem in der Kombinationsgruppe der durchschnittliche Schweregrad nur 1,0 erreichte.

3. Unter *parenteral* injizierbaren neuen Sulfonderivaten erwies sich erstmals im Gegensatz zu den früheren negativen Ergebnissen mit Sulfonzuckerverbindungen (FELDMANN und HINSHAW⁴, ACKLIN, ROSSI und SCHMID⁵, MOESCHLIN und STOLLER⁶) ein Diamino-diphenyl-Sulfon-N-azetat («Cilag») bei *parenteraler* Injektion von

¹ Prof. LEHMANN sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung einer Versuchsmenge von PAS und des Tbc-Stammes unser bester Dank ausgesprochen!

² J. LEHMANN, Svenska Läkartidningen, n:r 33 (1946).

³ G. P. YOUNG, Quart. Bull., Chicago 20, 420 (1946).

⁴ Cf. Brit. med. J. 278 (1946, I).

⁵ ACKLIN, ROSSI und SCHMID, Helv. paed. acta, Suppl. III zu Vol. I/1946.

⁶ S. MOESCHLIN und CH. STOLLER, Schweiz. med. Wschr. 77, 1176 (1947).

Übersicht über den Ausbreitungsgrad der Mäuselungen-Tbc bei verschiedener chemotherapeutischer Behandlung

Tier Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Durchschnittl. Schweregrad der Tbc	
Kontrolltiere	+10.T. (Ø)	+38.T. 4	+33.T. 3	4	3	4	4	3	3	4	4	4	4	3	3	4	3	4	4	4	3,6	
Sulfonazetat zweimal täglich 0,005 g sc.	2	+24.T. 2	+21.T. 2	+17.T. 3	4	2	2	3	3	+8.T. (Ø)	1	3	1	1	1	+10.T. 2	+17.T. 2	+17.T. 3	4	+18.T. 3	2,3	
Streptomycin zweimal täglich 0,5 mg sc.	1	2	2	3	2	2	+21.T. 1	1	2	2	1	2	2	1	1	2	1	2	1	2	1,6	
Streptomycin + Sulfon- azetat	1	1	+31.T. 3	1	(Ø)	1	+14.T. 1	+31.T. 1	1	+19.T. 1	2	1	1	1	2	+14.T. 3	+12.T. 3	1	2	3	1,5	
Kontrolltiere	3	4	+38.T. 4	parav. (Ø)	2	3	+37.T. 4	fehlt	+22.T. 4	+35.T. 4	3	4	4	+28.T. 4	+27.T. 4	4	4	4	4	2	3	3,6
PAS 2% Pp. LEHMANN .	2	3	2	2	+14.T. (Ø)	2	2	3	fehlt	1	2	3	3	1	3	(Ø)	4	3	3	2	2,4	
PAS 2% Pp. D ¹⁵ . . .	+5.T. (Ø)	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	fehlt	3	+31.T. 2	1	3	2	3	2	2,3	
Streptomycin + PAS. .	1	1	1	1	+10.T. (Ø)	2	1	1	1	(Ø)	1	1	1	1	(Ø)	2	1	1	1	1	1,0	

ungefähr gleicher Wirksamkeit wie die PAS, indem der durchschnittliche Schweregrad der Lungentuberkulose hier 2,3 erreichte.

4. Die kombinierte Verwendung von Streptomycin und von parenteral verabreichtem Sulfon-N-azetat ergab in den obigen Versuchen keine Verbesserung der Streptomycinwirkung, doch müssen wir für die endgültige Beurteilung dieser Frage noch das Resultat weiterer mit niedrigeren Dosierungen gegenwärtig noch laufender Versuche abwarten.

5. Die PAS hat sich in den bisher vorliegenden klinischen Untersuchungen (VALLENTIN, ALIN und DIFS¹) nicht als überzeugend wirksam erwiesen. *Es ist aber durchaus denkbar, daß eine kombinierte Anwendung des Streptomycins mit der PAS auch beim Menschen den therapeutischen Effekt verstärkt.* Diese Möglichkeit ist um so wahrscheinlicher, weil YOUNG² *in vitro* nachweisen konnte, daß sich die PAS auch gegenüber streptomycin-resistent gewordenen pathogenen, humanen Tuberkulosestämmen als stark bakterio-statisch erweist, was auf einen verschiedenen Angriffspunkt der beiden Mittel hinweist. Der eventuelle therapeutische Erfolg einer solchen kombinierten Anwendung beim Menschen läßt sich nur auf Grund eingehender weiterer klinischer Untersuchungen beurteilen, über die wir bis jetzt kein sicheres Urteil abgeben können.

S. MOESCHLIN², G. JACCARD und M. BOSSHARD
Medizinische Universitätsklinik Zürich, den 11. Dezember 1947.

Summary

Tests with experimental tuberculosis in mice infected with the pathogenic human strain H37 Rv gave the following results:

(1) The confirmation of a noticeable therapeutical effect of PAS (para-aminosalicylic acid), which does not equal, however, that of streptomycin.

(2) PAS when applied simultaneously with streptomycin clearly strengthens the therapeutical effect.

¹ K. ALIN und H. DIFS, Nordisk Medicin 151 (1947).
² Résumé nach einem am 11. Dezember 1947 in der «Gesellschaft der Ärzte in Zürich» gehaltenen Vortrag.

(3) For the first time a new parenterally applied sulfon derivate, *sulfon-N-acetate*, showed a certain therapeutical effect, whereas up till now there was no effect to be seen either in experiments with animals or clinically through the parenteral application of promin-sugar-derivates.

(4) The combination of the streptomycin treatment with this new sulfon derivate produced no stronger inhibition of tuberculosis than with streptomycin alone, but for the further clarification of this problem the results of more experiments, being performed at this moment, have to be awaited.

PRO LABORATORIO

Über eine neue Färbemethode von Bakterienkulturen zum Zweck rascher Feststellung der Wirkung bakterizider Agenzien

Die Messung des Wachstums von Bakterien oder Bakterienkolonien dient bekanntlich sowohl zur Messung der wirksamen Dosen antibakterieller Agenzien wie auch zur Konzentrationsermittlung wichtiger Wirk- oder Nährstoffe. Zur Ermittlung der Wirkung weicher Röntgenstrahlen hat der eine von uns kürzlich ein Verfahren¹ beschrieben, das auf der Zählung der von bestrahlten *Pyocyaneus*bakterien gebildeten Kolonien beruht. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß mit Nähragar bestrichene Glasplättchen (Objekträger) durch Versprühen bakterienhaltiger Flüssigkeit an zahlreichen Stellen beimpft, an einer Stelle bestrahlt und dann bebrütet werden; die Zählung der an den bestrahlten und an den unbestrahlten Stellen gebildeten Kolonien gibt ein Maß für die Wirkungsart und den Wirkungsgrad der verwendeten Strahlung. Bei einer gegenwärtig im Gang befindlichen strahlenbiologischen Untersuchung war es nötig, viele Hunderte der erwähnten Glasplättchen mit größtmöglicher Genauigkeit auszuzählen. Die ursprüng-

¹ V. HARDUNG, Helv. physica acta 18, 45 (1945).