

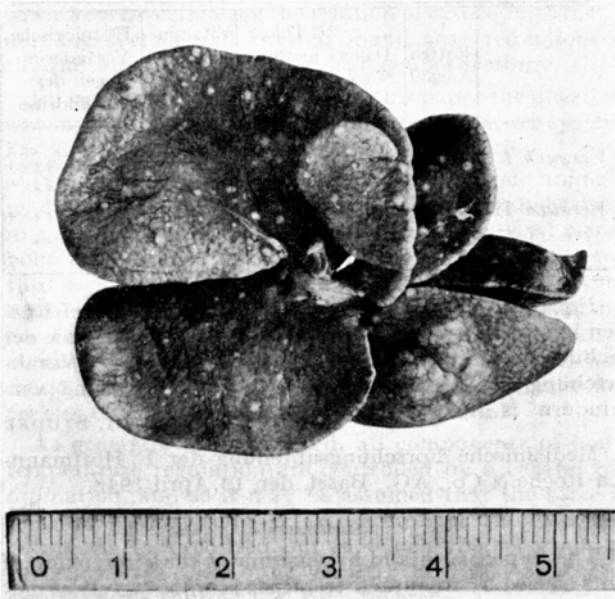


Abb. 1. Zahlreiche, z.T. konfluierende Adenomknötchen der Leber nach viermonatiger cholinarmer Diät.

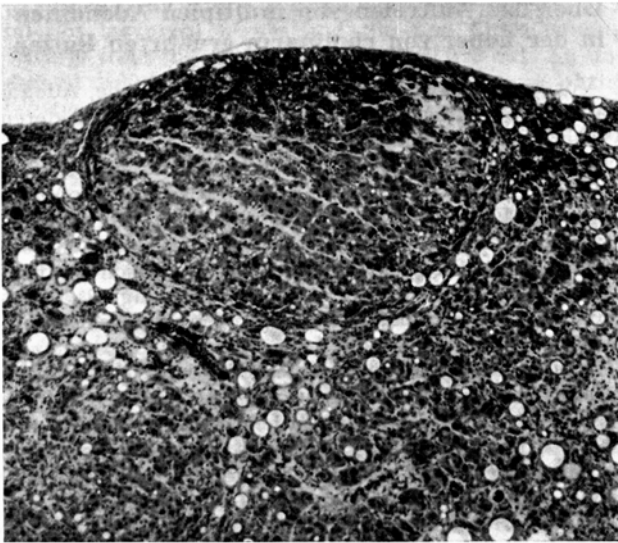


Abb. 2. Adenomartige Struktur eines Knötchens an der Leberoberfläche nach dreimonatiger cholinarmer Diät. In der Umgebung grobtropfige Verfettung und Riesenleberzellen.

chenförmige adenomatöse Bildungen auf, welche den Charakter von Regeneraten haben. Aber auch das übrige Lebergewebe zeigt Zeichen von gesteigertem Umbau. Neben starker fein- und grobtropfiger Verfettung weisen die Leberzellen auffallende Größenunterschiede auf. Man kann von eigentlichen Riesenleberzellen sprechen, deren Kerne ebenfalls teilweise sehr groß, gelegentlich pyknotisch sind. Das interstitielle Gewebe ist diffus leicht vermehrt und zellreich. Es finden sich Lymphozyten, Plasmazellen sowie auch Vermehrung von Histiocyten. Manchmal sieht man, in stark dystrophischem Lebergewebe eingelagert, ganze Herde, die aus kleineren und großen adenomartigen Bezirken aufgebaut sind. Im umliegenden Gewebe liegen wabige, wie Schaumzellen aussehende Gebilde, in denen noch kleine Kerne zu erkennen sind. Im Fettrotpräparat ergeben diese Schaumzellen intensive feinkörnige Verfettung.

Bis jetzt wurden 106 Ratten beiderlei Geschlechts in den Versuch eingesetzt. Davon gingen 20 an den Folgen des akuten Cholinmangels (subkapsuläre Nierenblutungen, Nierenrindennekrose, Leberverfettung, intraokulare Blutungen¹ usw.) ein. Es handelt sich also um Tiere, die trotz der geringen Cholinzufuhr den Zustand der «hämorrhagischen Degeneration» nicht überstehen konnten. Von den übrigen 86 Ratten gingen 17 z.T. an Infektion der oberen Luftwege, z.T. an den Folgen des chronischen Cholinmangels ein. 10 von diesen Ratten wiesen Adenome der Leber auf. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß sich diese Leberadenome nach einer genügend langen Cholinmangelperiode zu Adenokarzinomen weiterentwickeln.

Die Versuche wurden aus Mitteln der Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung durchgeführt.

H. STAUB, G. VIOLIER und A. WERTHEMANN

Eiweißlaboratorium der medizinischen Klinik und Pathologische Anstalt der Universität Basel, den 9. März 1948.

Summary

Hepatoma-like neoplasmas were found in the liver of rats that had been on a choline-deficient diet for 3 to 4 months. Thus, the work of COPELAND and SALMON is confirmed. In our experiments, however, the lesions were observed earlier.

¹ R. BRÜCKNER und G. VIOLIER, *Helv. physiol. acta* 6, C 3 (1948).

The Influence of Sodium Thiosulfate on Experimental Tumor Induction

In a recent paper we described the influence of sodium thiosulfate on the proteolytic action of papain and related plant enzymes¹. While partly purified and inactivated enzyme preparations were reactivated by low concentrations of this salt, an inhibitory action was observed in the presence of thiosulfate when the activity of proteolytically active plant saps was tested. It was suggested that the thiosulfate ion is able to replace the active part of the ferment which contains an SH-group.

Considerable comparative work has been done on the catheptic activity of tissue and serum of normal and tumor-bearing animals and humans². In general, an increased catheptic activity of the serum of tumor bearing animals and tumor tissue has been found. As some cathepsins resemble the papain-like plant enzymes in their behavior toward activators and inhibitors, it was thought to be of interest to study the action of sodium thiosulfate on experimental carcinogenesis.

Two months old albino mice of a strain showing 0.5% spontaneous sarcomas at the age of 1 year and 15% spontaneous pulmonary adenomas at the age of 6 months were used in the following experiments. In the treated groups, finely ground crystalline sodium thiosulfate was added to the stock diet in the amount of 0.4%, and this supplemented diet was fed 1 week before the carcinogenic treatment and through the whole experimental period. The results presented in table I and II show that the number of tumors produced by methyl-cholanthrene

¹ W. G. JAFFÉ, *Arch. Biochem.* 8, 385 (1945).

² M. E. MAVER and J. W. THOMPSON, A.A.A.S. Research Conference on Cancer, 227, (1945). – K. STERN and R. WILLHEIM, *The Biochemistry of Malignant Tumors* (Reference Press, Brooklyn, N.Y., 1943), p. 334. – J. P. GREENSTEIN, *Biochemistry of Cancer* (Academic Press, Inc., New York, 1947), p. 235.

Table I

Comparison of the percentages of mice developing local tumors within 4 months after a single subcutaneous injection of methylcholanthrene and fed a diet with or without added sodium thiosulfate.

Dose of methylcholanthrene	Diet	Number of animals	% of animals with local tumors
0.9 mg	stock	119	63
0.9 mg	stock + 0.4% thiosulfate	44	34
0.45 mg	stock	86	64
0.45 mg	stock + 0.4% thiosulfate	49	51

or urethane was smaller when thiosulfate was fed with the diet. In an experiment with a transplantable mouse sarcoma there was no difference in takes in 72 mice on the experimental diet and 90 controls.

In another experiment 2 months old albino rats were fed the stock diet with 0.015% of p-dimethylaminoazobenzene. Moreover, one group received 0.4% of sodium thiosulfate with the diet. The result is presented in table 3 and shows an impressive reduction of the number of liver tumors in the treated group after 15 months on the diet. Histological changes in the livers other than tumors were also reduced in the animals receiving thiosulfate.

No detrimental effect of the thiosulfate diet could be detected in the treated groups and in 2 control series receiving the same diet without carcinogenic treatment. Individual food intake was not recorded but gross determinations did not reveal any difference in food consumption or between final weights of the treated and control animals. The fact that the number of takes of tumor implants in mice was not reduced by the thiosulfate diet may indicate that its action is perhaps exercised during the stage of malignant transformation, although the experiments presented do not allow to decide whether the treatment only delays tumor development or whether it definitely inhibits it. The influence on tumor growth was not studied. It seems especially noteworthy that the effect of the thiosulfate treatment was observable with 3 completely different and differently acting carcinogens, because most of the known anticarcinogenic agents are rather specific in

Table III

Comparison of the number of rats with liver tumors after 15 months on a diet containing 0.015% of p-dimethylaminoazobenzene with or without added sodium thiosulfate

Diet	Effective total	Number of rats with liver tumors	Number of rats with other tumors
stock + 0.015% p-dimethylaminoazobenzene	38	10	6
stock + 0.015% p-dimethylaminoazobenzene + 0.4% thiosulfate . .	40	1	2

their effect, probably because they act on the metabolic destruction or excretion of the carcinogenic agent. The fact that thiosulfate is active with the different carcinogens used may be an indication that its action is more closely related to the process of carcinogenesis. Any attempt to explain its action would yet be purely speculative.

It may be mentioned that thiosulfate has been used in clinical cases of cancer and that encouraging results have been reported¹. The present experiments can not be taken as evidence for a therapeutical value of this compound as its effect on established tumors has not been studied. Its counteraction of the tendency of urethane to produce pulmonary tumors in mice may be of practical interest, as this compound, although definitely carcinogenic², has some use in human therapy and has been applied lately in clinical cases of leukemia³ and prostatic tumors⁴.

The experiments were made in the Instituto Químico-Biológico, Caracas. We are indebted to Dr. RUDOLF JAFFÉ for the histological study of the tumor slices.

W. G. JAFFÉ

Departamento de Química, Ministerio de Agricultura y Cría, Caracas, Venezuela, April 4, 1948.

¹ K. STERN and R. WILLHEIM, *The Biochemistry of Malignant Tumors* (Reference Press, Brooklyn, N.Y., 1943), pp. 70 and 290.

² W. G. JAFFÉ, *Cancer Res.* 7, 107 (1947).

³ E. PATERSON, A. HADDOW, A. THOMAS, and J. M. WATKINSON, *Lancet* I, 677 (1946).

⁴ C. HUGGINS, S. T. YÜ, and R. JONES, *Science* 106, 147 (1947).

Table II

Comparison of the percentages of mice developing ethylurethane-induced pulmonary adenomas when fed a diet with or without added sodium thiosulfate

Route of application and dose of urethane	Diet	75 days after beginning of treatment		Mean number of tumor nodules	110 days after beginning of treatment		Mean number of tumor nodules
		Effective total	% of tumor bearing mice		Effective total	% of tumor bearing mice	
0.15 mg injected	stock	87	68	2.7	22	92	5.4
0.15 mg injected	stock + 0.4% thiosulfate	76	59	1.8	25	58	2.8
0.15 % in the diet	stock + urethane	85	51	3.9	50	98	12
0.15 % in the diet	stock + urethane + 0.4% thiosulfate	16	47	1.3	22	92	11
0.075% in the diet	stock + urethane	10	80	1.5	14	100	11
0.075% in the diet	stock + urethane + 0.4% thiosulfate	10	60	1.5	34	68	3.2

The mean number of pulmonary adenoma nodules was calculated for the tumor-bearing animals only.

Zusammenfassung

Mäuse wurden mit einer Diät ernährt, die 0,4% Natriumthiosulfat enthielt. Nach Injektion von Methylcholanthren entwickelten sich dann weniger lokale Tumoren als bei den Kontrolltieren. Ebenso gab es seltener Lungenadenome nach Verabreichung von Urethan. Dasselbe zeigte sich bei Ratten: durch Buttergelb wurden weniger Hepatome erzeugt, wenn gleichzeitig Natriumthiosulfat gegeben wurde.

Cathétérisme intracardiaque en clinique

Importance de la méthode

Le cathétérisme des cavités du cœur, déjà pratiqué depuis longtemps sur l'animal par les physiologistes, a été effectué chez l'homme pour la première fois en 1929. FORSSMANN¹ réalisa sur lui-même cette expérience, introduisant une sonde jusque dans son oreillette droite, par une veine du bras mise à nu.

Depuis lors, de nombreux chercheurs² ont utilisé cette méthode d'investigation; ils ont pu se convaincre de son innocuité. Les travaux les plus importants sur ce sujet ont été publiés par MONIZ³ (Lisbonne), COURNAND⁴ (New-York), McMICHAEL⁵ (Londres), LENÈGRE⁶ (Paris), CHAVEZ (Mexico) et leurs élèves.

Alors que la plupart des opérateurs dénudent la veine jugulaire droite et utilisent des cathéters semi-rigides, d'autres, dont LENÈGRE et MAURICE⁶, introduisent une sonde souple par un trocart placé dans une veine du pli du coude, la basilique de préférence. Il s'agit donc d'une ponction veineuse transcutanée, ce qui constitue en fait un procédé relativement simple. Venant des grandes veines, la sonde gagne l'oreillette droite, le ventricule droit et dans les cas favorables remonte jusque dans l'artère pulmonaire. Il arrive aussi qu'elle pénètre dans l'oreillette gauche par le trou de Botal et atteigne ainsi l'orifice d'une veine pulmonaire dans laquelle elle s'engage (fig. 1).

Jusqu'ici nous avons eu la possibilité d'explorer 18 fois l'oreillette droite, 13 fois le ventricule droit, 2 fois l'oreillette gauche, 1 fois une veine pulmonaire, 2 fois l'artère pulmonaire.

Le sondage permet de multiples investigations:

1° Mesure de la pression dans les cavités cardiaques et les vaisseaux pulmonaires et caves.

2° Enregistrement d'électrocardiogrammes intracardiaques à tous les points du parcours de la sonde.

3° Prélèvement d'échantillons de sang dans les cavités explorées, en vue du dosage de l'O₂ et du CO₂ (calcul exact du débit cardiaque; diagnostic de communications anormales).

4° Prélèvement d'échantillons de sang dans la veine cave inférieure, dans les veines sus-hépatiques ou rénales (étude chimique des fonctions hépatiques et rénales).

5° Radiographie des cavités cardiaques et des gros vaisseaux par l'injection d'un liquide radio-opaque,

¹ W. I. FORSSMANN, Klin. Wschr. 8, 2085 (1929).

² R. A. BLOOMFIELD, H. D. LAUSON, A. COUNNAND, E. S. BREED et D. W. RICHARDS, J. Clin. Investigation 25, 639 (1946). – L. WERKÖ, Suppl. Acta med. Scand. (1947).

³ E. MONIZ, L. DE CARVALHO et A. LIMA, Presse méd. 996 (1931/II).

⁴ A. COUNNAND et H. RANGES, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 46, 462 (1941).

⁵ J. McMICHAEL et E. P. SHARPEY-SCHAFER, Brit. Heart J. 6, 33 (1944).

⁶ J. LENÈGRE et P. MAURICE, Paris médical, 129, 21, 23 (1945). Acta cardiolog. 2, 1 (1947).

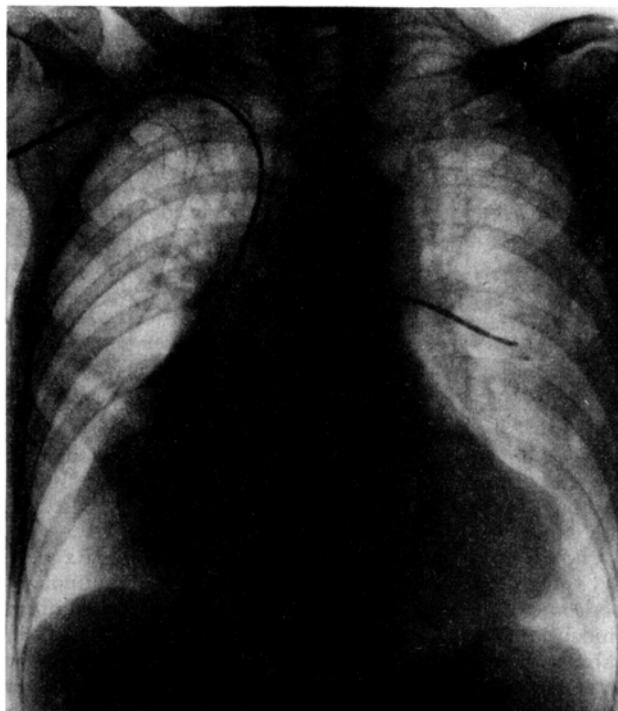


Fig. 1. La sonde introduite par la veine basilique droite a gagné l'oreillette droite, puis a pénétré dans l'oreillette gauche en franchissant le trou de Botal. Elle s'est engagée dans une veine pulmonaire gauche. Femme 75 ans. Infarctus pariétal, R. M.

méthode connue sous le nom d'angiocardiographie (moyen de diagnostic indispensable chez les congénitaux destinés à la correction chirurgicale).

À côté de l'intérêt physiologique évident de ces applications du cathétérisme, c'est avant tout la portée clinique de la méthode qui a retenu notre attention. L'un de nous a introduit récemment à la Clinique médicale le procédé spécial de sondage tel qu'il est pratiqué par LENÈGRE¹. Cet auteur a déjà démontré que l'élévation de la pression ventriculaire droite précède le plus souvent tous les signes classiques de la décompensation. On conçoit l'intérêt lié à la connaissance de cette nouvelle mesure manométrique. Citons par exemple sa valeur chez des malades appelés à subir une intervention chirurgicale ou chez des femmes enceintes atteintes de cardiopathie. La mesure des pressions endocavitaires fournit aussi un appoint utile à la reconnaissance des malformations congénitales (COURNAND²). Elle facilite le diagnostic différentiel des pneumopathies et des cardiopathies chroniques.

Nous extrayons de nos premiers examens deux exemples:

1° Ba. Paul, 54 ans, voyageur, fréquentes bronchites, broncho-pneumonie en 1946. Cyanose. Hb. 104%, Gl. r. 5248000. Dyspnée d'effort accusée. Capacité vitale 900 cm³. R. X.: augmentation globale du cœur. Tension artérielle: 140/90. ECG: déviation axiale droite. B.W. négatif. Le cathétérisme donne les chiffres de pression suivants: Or. dr. 5 cm; ventr. dr. 49 cm (chiffre normal 15 cm d'eau); Or. g. (traversée du trou de Botal) 9 cm.

L'élévation de la pression intraventriculaire droite indique nettement une surcharge imposée à cette moitié du cœur et l'influence néfaste de la pneumopathie chronique.

2° Weg. James, 24 ans, polisseur, pneumonie en 1943, bronchite en 1947 et dyspnée progressive. Maigre et mauvais état général.

¹ J. LENÈGRE et P. MAURICE, Paris médical 129, 21, 23 (1945).

² A. COUNNAND, H. D. LAUSON, R. A. BLOOMFIELD, E. S. BREED et F. E. DE BALDWIN, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 55, 34 (1944).