

detti fosfochinasi¹ indispensabili al normale metabolismo degli idrati di carbonio. (L'inibizione dell'esochinasi del lievito sembra verificarsi per azione del mustard gas^{2,3} indipendentemente dall'ossidazione del gruppo sulfidrico.)

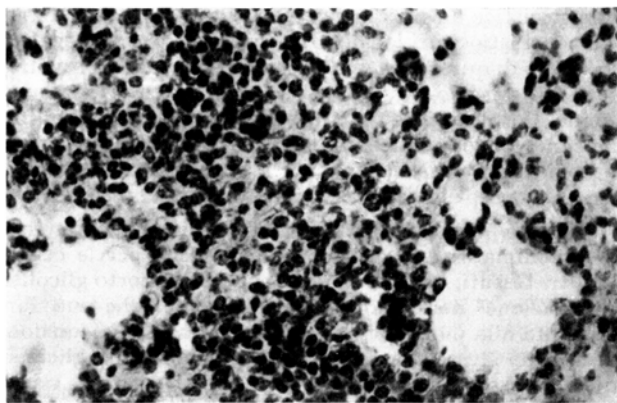


Fig. 1. – Aspetto caratteristico in un polmone di cavia dopo 11 giorni dalla prima iniezione intraparenchimale di istamina.

Le cloroamine, inoltre, attivano certi processi ossidoriduttivi (lattico e succino deidrase⁴) per cui la glicolisi verrebbe anche ridotta, secondo quanto si è detto, dall'aumento dell'ossidazione del glicosio.

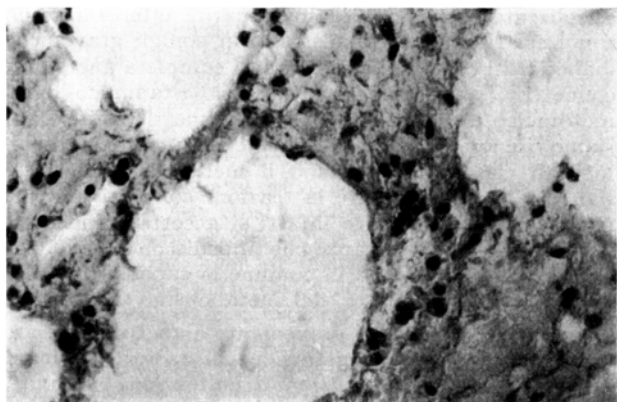


Fig. 2. – Aspetto caratteristico in un polmone di cavia trattata con cloroamine (1,0 mg/kg pro die), dopo 11 giorni dalla prima iniezione intraparenchimale di istamina.

24 cavie del peso di 500–650 g, maschi e femmine, sono state impiegate: 12 subirono un trattamento quotidiano con 0,5–1,0 mg/kg p.c., di bis-beta-cloroetilamina per via sottocutanea; a partire dal secondo giorno di trattamento si iniettò, per 3 volte a giorni alterni, nel polmone destro di ogni animale, una dose di 0,05–0,07 mg di istamina bicloridrato in 0,10 cm³ di soluzione fisiologica.

Altrettanti animali di controllo subirono il solo trattamento istaminico, e furono sacrificati man mano, in coppia con ogni animale trattato. La resistenza a dosi

tossiche di cloroamine è piuttosto limitata; alcuni animali han potuto sopravvivere fino al 9°–10°–11° giorno essendo stato il trattamento sospeso al 7°.

Lo studio istologico della reazione connettivale del parenchima polmonare negli animali trattati con cloroamina e nei controlli, ha dato i risultati seguenti (vedi fig. 1 e 2):

a) La reazione connettivale produttiva del polmone, evidentissima negli animali controllo, è molto scarsa negli animali trattati con cloroamine; ciò è più particolarmente evidente nei casi degli animali più a lungo sopravvissuti (8–11 giorni);

b) I setti interalveolari, nei polmoni degli animali trattati con cloroamine, si presentano quasi ovunque imbibiti da una considerevole quantità di liquido essudato, in cui si notano rari elementi di tipo istiocitario.

Risulta che¹, mediante l'uso di cloroamine, era già stata osservata inibizione della reazione iperplastica istiocitaria periarteritica da ipersensibilità a siero eterologo nel coniglio; parallelamente risultò inibita anche la formazione di anticorpi e la ipersensibilità cutanea: ciò interessa i rapporti della reazione anticorpale con quella reticolo istiocitaria e pone in evidenza il significato difensivo, anatomico e umorale, di quest'ultima; anche gli effetti capillarotossici ed ememizanti delle azoipriti sono stati osservati e studiati².

Molte modalità di azione citostatica e citoinvolutiva sono state attribuite alle cloroamine, tuttavia, in base alle recenti acquisizioni sull'attività antimitotica delle sostanze che inibiscono la utilizzazione dei glicidi, ci sembra avvalorata la tesi³ secondo cui l'azione antimitotica delle cloroamine sarebbe da riferire allo spostamento del rapporto glicosio glicolizzato/glicosio ossidato verso valori sufficientemente bassi da rendere termodinamicamente impossibili⁴ i processi della moltiplicazione cellulare.

MICHELE ZACCO e GIUSEPPE CIASCA

Istituto di Clinica Medica dell'Università di Bari, luglio 30, 1950.

Zusammenfassung

Die Autoren zeigen, daß die hyperplastische Reaktion des Lungenbindegewebes, welche beim Meerschweinchen regelmäßig durch lokale Reizung mit Histamin hervorgerufen werden kann, durch Chloramin vollständig verhindert wird.

Gestützt auf histologische Studien wird zur Deutung auf die antimitotische Wirkung der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen verwiesen.

¹ S. C. BUKANTZ e Collab., J. Lab. and Clin. Med. 33, 1463 (1948); Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 72, 21 (1949).

² L. KREYBERG e O. E. HANSSEN, Acta Path. et Microbiol. Scand. 6, 809 (1949).

³ C. MALAGUZZI VALERI, F. DI RAIMONDO e N. VICINO, Progr. Med. 13, 407 (1949).

⁴ R. RASHEWSKY, rif. in: MAZZA².

¹ D. M. NEEDHAM e M. DIXON, rif. in: MALAGUZZI VALERI e collab.⁴

² Rif. in: C. AUERBACH, Exper. 1, 17 (1950).

³ R. HEYNINGEN, Report No. 10, Cambridge Biochemical Lab. (1950).

⁴ C. MALAGUZZI VALERI, F. DI RAIMONDO e N. VICINO, Progr. Med. 13, 407 (1949).

Endocrine Activity of the Spermatogenic Tissue demonstrated in the Rat by Means of the Administration of Large Quantities of Gonadotrophins

The existence has long been discussed of an endocrine activity of the testis in connection with the germinal epithelium cells or at least of the seminiferous tubules, apart therefore from the endocrine function exerted by

the interstitial tissue. According to the majority of authors this secretive activity should be brought particularly in connection with the gonadotrophic function of the hypophysis.

As far back as 1923, MOTTRAM and CRAMER¹ observed that by irradiating the rats' testes with small doses of X-rays, so as not to injure the interstitial tissue, the pituitary of the animals treated presented a castration picture; since also according to WITSCHI *et al.*², as well as to JOHNSTON³, such a type of irradiation has no influence upon either the interstitial tissue or the accessories, it is evident that the castration picture thus obtained is not due to a deficiency in androgens. This is confirmed by the fact that the amount of androgen necessary to prevent the onset of the histological picture of the castration pituitary (or to bring it back to normal), is much higher than that which can be assumed to be normally secreted by the testis, and that is true both in the rat (SCHOELLER *et al.*⁴), and in man (FRANK and SALMON⁵). There are finally many clinical data which lead us to believe that also in man the regulation of the gonadotrophic activity of the anterior pituitary depends upon the tissue of the seminiferous tubules: in oligospermia and in degenerative tubular lesions the urine content of gonadotrophins is increased even if the elimination values of the 17-ketosteroids, which indicate the degree of activity of the interstitial tissue, are normal (KLINEFELTER *et al.*⁶; McCULLAGH *et al.*⁷).

Since the tubular epithelium is under control of the follicle-stimulating hormone (FSH), it is evident that if it actually elaborates a hormone which can influence the gonadotrophic activity of the hypophysis, this hormone production will depend upon the quantity of circulating FSH. On the basis of this assumption I have tested the gonadotrophic activity of the pituitary of male rats treated with: (a) large doses of follicle-stimulating hormone and (b) large doses of luteinizing (JCSH) hormone. The action of the two hormones has been controlled by determining for the former the increase of the weight of the testes, and for the latter the increase of both the prostate and the seminal vesicles. The hypertrophy of the interstitial tissue surely has no appreciable influence upon the testis weight.

The pituitaries of the donors were transplanted into the peritoneal cavity of immature female rats aged 30 days (2 pituitaries per recipient). The right ovary of the latter was removed and weighed at the moment of transplantation. After 72 hours the recipients were sacrificed and their left ovary was weighed. The difference, which indicates the increase of ovarian weight following the pituitary transplantation, was taken as an index of the gonadotrophic activity of the donors. All the weighings were performed on pieces previously fixed for 48 hours in 5% formalin, liberated from the connective tissue and carefully wiped with filter paper; all the values reported indicate also the relationship between the weight of the organ under examination and the

animal's body weight multiplied by 10⁶. The follicle-stimulating hormone used was the gonadotrophin from pregnant mare serum ("PMS" supplied by Burrough's, Wellcome and Co. Laboratories, London¹); the luteinizing hormone was chorionic gonadotrophin ("Lutormon" from the Burrough's, Wellcome and Co., London Laboratories; and Progon from the Istituto Sieroterapico Milanese). The animals treated (immature male rats 35–40 days old) received daily doses of 60 I.U. of PMS for 3 days or 22 I.U. of chorionic gonadotrophin per day respectively, and were sacrificed 96 hours after the first injection.

Table I

Effect of PMS and of chorionic gonadotrophin on the testes and the accessories weight as well as on the gonadotrophic activity of the pituitary of immature male rats, compared to the values considered = 100 in normal animals.

Treatment	No. of animals	Testis weight	Accessories weight	Gonadotrophic activity
Controls	30	100	100	100
3 × 60 I.U. of PMS .	36	142	158	13
Castrated +				
3 × 60 I.U. of PMS .	20	—	—	95
3 × 22 I.U. of chorionic gonadotrophin	22	112	197	72

Table I shows that the follicle stimulating hormone in the quantities employed brings about a decrease in the gonadotrophin content of the pituitary, which can reach 87%; such action fails to be produced in castrated animals. The chorionic gonadotrophin on its turn has a much less effect, since the gonadotrophic hormones, after treatment of the animal, undergo only a 28% decrease. This decrease in gonadotrophin content is proportional to the increase of the testes weight and not of the accessories.

From these findings a conclusion can be drawn which is in favour of the hypothesis that the spermiogenetic tissue produces a hormone which is active upon the anterior pituitary. Since the serum gonadotrophin in itself does not possess any anti-pituitary action (see results with castrated donors), the latter is evidently due to the germinal epithelium: in fact the androgen production (as proved by the weight increase of the accessories) which is obtained with PMS (and which depends upon the luteinizing action of this hormone) cannot be responsible for the inactivation of the hypophysis, because a much higher quantity of androgens, such as that produced under the chorionic gonadotrophin stimulation, shows very little, if any, activity. On the other hand the decrease in gonadotrophic activity caused by chorionic gonadotrophin may be rather due to the modest development of the tubules (as proved by the slight increase in the testis weight) than to the androgens produced. These results indicate that in all probability also in normal conditions the pituitary secretion is regulated by the testis and does not depend on the level of circulating gonadotrophins; moreover, they allow us to suggest that also in males the FSH must play a very important role, contrary to what has been supposed by SIMPSON and EVANS².

¹ It will be kept in mind that this hormone has also a luteinizing action.

² M. E. SIMPSON and H. M. EVANS, *Endocrinol.* 39, 281 (1946).

¹ J. C. MOTTRAM and W. CRAMER, *Quart. J. exper. Physiol.* 13, 209 (1923).

² E. WITSCHI, W. T. LEVINE, and R. T. HILL, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 29, 1024 (1932).

³ R. L. JOHNSTON, *Endocrinol.* 18, 123 (1934).

⁴ W. SCHOELLER, M. DOHRN, and W. HOHLWEG, *Klin. Wschr.* 15, 1907 (1936).

⁵ R. T. FRANK and U. J. SALMON, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 35, 493 (1936).

⁶ H. S. KLINEFELTER, E. C. REIFENSTEIN, and F. ALBRIGHT, *J. Clin. Endocrinol.* 2, 615 (1942).

⁷ E. P. McCULLAGH, R. W. SCHNEIDER, W. BOWMAN, and M. B. SMITH, *J. Clin. Endocrinol.* 8, 275 (1948).

Concerning the type of hormone which is produced in the spermiogenetic tissue, many possibilities have been proposed: McCULLAGH¹ and McCULLAGH and WALSH² claim they have extracted from the testis a hydro-soluble substance which can inhibit the hypophyseal castration picture without influencing the accessories. Their findings, however, have not been confirmed. TÖRNBLOM³ claims he has isolated from the testis a substance which has the biological properties of estradiol and which is responsible for the anti-pituitary action; in fact the testes produce estrogens, probably within the Sertoli cells (WITSCHI and MENGERT⁴), and in certain animals such production is very abundant.

Nothing positive can so far be stated, on the nature of this hormone.

PAOLO SCHLECHTER

Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna, 1 agosto 1950.

Zusammenfassung

Das Gonadotrophin aus dem Serum trächtiger Stuten, in hohen Dosen verabreicht, inaktiviert die Hypophyse der unreifen männlichen Ratte. Eine solche Inaktivierung findet nur in Anwesenheit der Testes statt. Sie geht der Entwicklung des samenbildenden Gewebes, nicht aber der Androgenproduktion parallel. Das choriogene Gonadotrophin ist in diesem Sinne sehr wenig aktiv. Diese Tatsachen sprechen für die Existenz eines Hormons mit antihypophysärer Wirkung, welches im samenbildenden Gewebe entstehen könnte.

¹ D. R. McCULLAGH, Science 76, 19 (1932).

² D. R. McCULLAGH and E. L. WALSH, Endocrinol. 19, 422 (1935).

³ N. TÖRNBLOM, cited in: H. E. NIEBURGS, *Hormones in clinical practice* (Cassel, London, 1949), p. 181.

⁴ E. WITSCHI and W. F. MENGERT, J. Clin. Endocrinol. 2, 279 (1942).

Effetto del 17-Idrossi 11-Deidro corticosterone (Cortisone) sulla Granulomatosi coccidioides sperimentale

Nella letteratura più recente viene segnalato che il 17-idrossi 11-deidro corticosterone (composto E di KENDALL) (Cortisone) inibisce il tessuto di granulazione che si forma nei normali processi di guarigione delle ferite (RAGAN e coll.¹); nostre ricerche ancora inedite confermano ampiamente questi dati. È noto che il composto E agisce in senso inibitore sui fenomeni allergici (FISCHEL²). Altri Autori riferiscono che l'ormone surrenale ha la proprietà di risvegliare nell'animale da esperimento infezioni latenti pseudotubercolari (ANGERER e ANTOPOL³).

Questi diversi fatti fanno pensare che il composto E possa modificare il decorso e l'evoluzione di infezioni croniche, in special modo di quelle in cui sono particolarmente cimentate le difese locali del tessuto. Per questo abbiamo ritenuto interessante studiare l'effetto del composto E su un'infezione sperimentale specifica, precisamente sulla granulomatosi coccidioides, comparativamente all'effetto di altri steroidi ad azione corticoide, quali l'acetato di 11-desossicorticosterone (DCA) e il 21-acetossi pregnenolone (Artisone).

Il *Coccidioides immitis* Stiles è un fungo patogeno obbligato dell'uomo e degli animali, agente eziologico della granulomatosi coccidioides, rara malattia delle Americhe («Valley o Desert fever»), clinicamente ed anatomica-

mente affine alla tubercolosi polmonare. Il fungo presenta un doppio ciclo vitale, culturale e parassitario; in fase parassitaria si presenta in forma di zoosporangi e zoospore, che risvegliano nei tessuti dell'ospite una reazione granulomatosa con varia componente essudativo-necrotica.

Ratti maschi adulti, tenuti nelle stesse condizioni alimentari ed ambientali, sono stati inoculati sottocute con sospensioni 1:10 in soluzione fisiologica di patina culturale di *Coccidioides immitis* nella quantità di 1 cm³ per animale (culture su agar glucosato incubate a 37°C per 5 giorni).

Gli esperimenti sono stati condotti su quattro gruppi di cinque animali ciascuno; un gruppo di controllo e tre gruppi trattati rispettivamente con Cortisone (Ciba), DCA (Farmitalia) e Artisone (Farmitalia), in dose di 5 mg al giorno per animale, iniziando il trattamento tre giorni prima dell'inoculazione del fungo e continuandolo quindi per 15 giorni fino al sacrificio dell'animale.

Nei ratti di controllo si è notato nella sede di inoculazione del fungo una neoformazione granulomatosa a limiti netti, più o meno voluminosa: istologicamente è stata accertata la presenza di un tessuto di granulazione esuberante, disposto in formazioni nodulari, con larga partecipazione di cellule epitelioidi e giganti, ricco di fibroblasti; scarse zoospore del fungo, in varia fase regressiva, erano presenti al centro dei granulomi. In nessuno degli animali si è avuta una generalizzazione della forma morbosa.

Negli animali trattati con DCA o Artisone si è notata una più larga partecipazione di polimorfi neutrofili ed eosinofili in sede di granuloma, una certa prevalenza di zone necrotiche insieme ad una maggiore vegetazione fungina. Anche in questi animali l'episodio morboso è rimasto circoscritto al punto d'inoculazione del fungo.

I reperti più dimostrativi si sono avuti negli animali trattati con Cortisone. Oltre ad una costante e forte diminuzione del peso corporeo, in tutti gli animali si è osservato nel punto di innesto del fungo un'infiltrazione di dimensioni piuttosto limitate, a limiti imprecisi, istologicamente costituita in prevalenza assoluta da polimorfi neutrofili in varia fase regressiva e da estese zone necrotiche, praticamente priva di una reazione istiale e senza alcuna reazione demarcante fibroblastica; nelle zone necrotiche essudative il fungo si è riscontrato in forte quantità in forma di sporangi. In tre casi su cinque si è avuta una generalizzazione della forma morbosa con localizzazioni del fungo, istologicamente accertate, in sede polmonare e splenica.

I reperti nel loro insieme permettono di affermare che il Cortisone ha un potente effetto inibitore sulla formazione locale di tessuto di granulazione specifico; un effetto analogo, ma di gran lunga più modesto, pare posseggano anche il DCA e l'Artisone.

Per il Cortisone si deve inoltre ammettere un'influenza negativa sui processi generali di difesa verso le infezioni; nelle nostre esperienze viene sottolineata la possibilità di una diffusione a distanza di una malattia infettiva che di norma rimane circoscritta al punto di inoculazione. Questo fa pensare che sotto l'azione ormonale si abbia una caduta dei comuni meccanismi di difesa antiinfettiva, in analogia con i reperti già noti sull'effetto anti-allergico dell'ormone.

P. REDAELLI, C. CAVALLERO, M. BORASI, G. SALA e A. AMIRA

Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Milano e Laboratorio Ricerche Farmitalia di Milano, 15 luglio, 1950.

¹ C. RAGAN e coll., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72, 718 (1949).

² E. E. FISCHEL, Bull. New York Acad. Med. 26, 255 (1950).

³ H. H. ANGERER e W. ANTOPOL, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73, 262 (1950).