

helixartig aufgerollt zu sein¹ und ist durch Dipolkräfte befähigt, im Innern der Spirale Jodmoleküle in fester Bindung als Komplex (6–8 Glukosereste auf 1 J₂) einzulagern. Für Amylopektin wird eine viel unbeständigere adsorptive Bindung des Jodes angenommen². Nur der Amyloseanteil der Stärke gibt daher eine feste Jodbindung, und besonders für Glykogen ist das Durchschlüpfen einzelner Jodmoleküle durch das Lungenfilter zu erwarten.

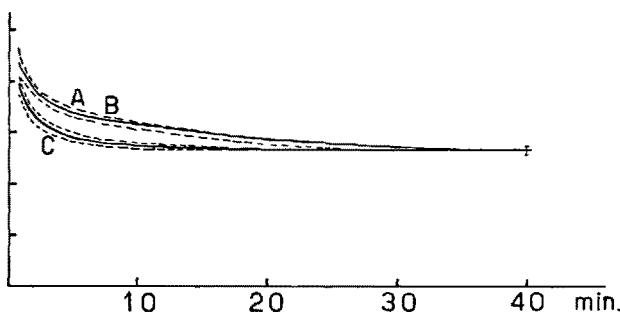


Abb. 3. Lungenaktivität von Kaninchen nach

- A) Injektion von J¹³¹-Stärke,
- B) Injektion von J¹³¹-Glykogen,
- C) Natriumjodid¹³¹ (Extremwerte gestrichelt).

Abszisse: Zeit in Minuten, Ordinate: Radioaktivität (willkürliche Einheiten).

In weiteren Versuchen an Kaninchen konnte gezeigt werden, daß Jodstärke und Jodglykogen längere Zeit in der Lunge festgehalten werden (Abb. 3). Über dem Lungenfeld der narkotisierten Tiere wurde die Radioaktivität während 40 Minuten integrierend (Integrationskonstante 30 Sekunden) registriert. Die zusammenfallenden Kurven A und B geben die Lungenaktivität nach Injektion von Jodglykogen bzw. Jodstärke, Kurve C Kontrollversuche mit Natriumjodid. Die Kurven sind Mittelwerte von 3 parallelen Versuchen (12 Tiere), deren Extremwerte gestrichelt eingezzeichnet wurden. Die Streuung der einzelnen Kurven ist nur unwesentlich größer als die statistische Streuung einer Einzelmessung. Aus der Darstellung ergibt sich eindeutig, daß die Aktivität von Jodglykogen bzw. Jodstärke über dem Lungenfeld größer ist und langsamer abfällt als bei Injektion von Natriumjodid. Der Aktivitätsausgleich bei Jodstärke und Jodglykogen wird nach 35–40 Minuten erreicht, gegenüber 15 Minuten bei Natriumjodid. In den ersten 20 Minuten nach der Injektion ist die Aktivität über dem Lungenfeld 10–20 % höher als bei den Kontrolltieren, obwohl die Gesamtmenge des injizierten radioaktiven Jodes die gleiche war³.

Das verwendete Glykogen hatte ein mittleres Molekulargewicht (osmometrisch bestimmt) von 800000, die Stärke ein solches von 150000. Das J¹³¹ erhielten wir durch Oxydation von NaJ¹³¹ in saurer Lösung. Die Adsorptionsverbindungen hatten wegen der geringen Jodmenge (10 μ /ml) nur schwach blaue bzw. rötliche Farbe und wurden zur Entfernung von eventuell vorhandenen ionogenen Jodüberresten gegen physiologische Kochsalzlösung dialysiert.

¹ R. E. RUNDLE et al., J. Amer. Chem. Soc. 65, 142, 554, 2200 (1943); 66, 2116, 111 (1944).

² R. E. RUNDLE et al., J. Amer. Chem. Soc. 65, 142, 554, 2200 (1943); 66, 2116, 111 (1944).

³ Bemerkung bei der Korrektur. Kürzlich haben K. BUCHER und H. EMMENEGGER (Bulletin der Schweiz. Akad. der Mediz. Wiss., im Druck) an Kaninchen gefunden, daß intravenös injizierte, wasserunlösliche Kugelchen vom Durchmesser 30 und 90 μ je nach Injektionsvene zu einer verschiedenen lokalisierten Embolisierung der Lungen führen. Daraus schließen sie auf eine nicht vollständige Durchmischung des Blutes im rechten Herzen.

Injectiomenge: 0,5–1,0 ml wässrige Lösung mit 0,5 mC J¹³¹ und 100 mg Stärke bzw. Glykogen.

Nach diesen Beobachtungen ist anzunehmen, daß ein großer Teil der injizierten Makromoleküle schon bei der ersten Passage im Kapillargebiet der Lunge zurückgehalten wird. Eine Phagozytose oder Adsorption an Granulozyten ist in dieser kurzen Zeit von 5–8 Sekunden kaum möglich. Die Makromoleküle scheinen viel eher für die nachfolgenden großen Zellen den Weg zu versperren, bis sie nach einiger Zeit fermentativ abgebaut werden. Die Hypothese von STAUB wird dadurch bewiesen.

Zudem kann auf diesem Wege erneut die Zusammensetzung der radiozirkulographischen Herzkurve aus 2 Einzelkurven für das rechte und das linke Herz gezeigt werden.

Von therapeutischem Interesse ist die selektive Fixation der Radioaktivität im Bereich der Lunge nach intravenöser Injektion von grobdispersem Radiozink-Sulfid in Pektinlösung¹. Die resultierenden Mikroembolien bleiben für längere Zeit im Gewebe liegen, während bei den beschriebenen Jodverbindungen der fermentative Abbau relativ frühzeitig beginnt.

P. WASER und W. HUNZINGER

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich und Medizinische Universitätsklinik Basel, den 21. Dezember 1950.

Summary

J¹³¹-labeled glycogen and starch solutions are injected intravenously in men and rabbits. The passage of the substances through the heart and fixation in the lungs is recorded by radiocirculography. The results are in accordance with STAUB's theory of fixation of macromolecules in the lungs.

¹ J. H. MÜLLER und P. H. ROSSIER, Exper. 3, 75 (1947).

Sur la teneur en acide désoxyribonucléique des érythroblastes au cours de la mitose chez l'homme

Au cours de recherches systématiques au moyen de l'histophotomètre de LISON sur la teneur en acide désoxyribonucléique (a.d.r.n.) des noyaux des cellules sanguines¹ nous avons porté l'attention sur les variations quantitatives de cette substance au cours de la mitose. Les érythroblastes basophiles se prêtent à ces recherches d'une façon tout à fait élective.

La plupart des biologistes sont actuellement d'avis que, à la prophase, la teneur en a.d.r.n. des cellules augmente². Cet acide récemment formé en se liant au stroma protidique des chromosomes, provoque la spiraliation et la mise en évidence de ces formations (nucléation). L'augmentation de la teneur en a.d.r.n. à la prophase se poursuit à la métaphase; elle atteint son maximum à l'anaphase. A cette période la cellule en mitose montre une double garniture chromosomique: elle aurait également une teneur double en a.d.r.n. par rapport à l'intercinèse.

A la télophase, chaque plaque chromosomique se transforme en noyau. Le nombre des chromosomes et la teneur en a.d.r.n. de ces noyaux-fils reviennent au niveau typique de l'intercinèse (catachromase).

¹ G. MARINONE, Le Sang, 1950 (sous presse); Boll. Soc. It. Biol. Sperim. 26, 1165 (1950); Haematologica 35 (1951).

² C. D. DARLINGTON J. Genet. (1944).

	Nombre des cellules examinées	Teneur caryologique minima	Teneur caryologique maxima
Prophase	8	740	840
Métaphase	10	651	851
(aster)			
Anaphase	15		
(diaster)			
Teneur de chaque plaque chromosomique .		307	493
Teneur globale des deux plaques . . .		634	913
Noyaux d'érythroblastes en intercinèse	40	554	994
Noyaux de petits lymphocytes	40	321	485

Teneur en a. d. r. n. des différentes phases mitotiques des érythroblastes basophiles chez l'homme. (Dosage photométrique au moyen de l'histophotomètre de LISON sur une lame.)

L'étude photométrique des cellules épithéliales et germinatives en mitose chez les petits rongeurs n'a pas confirmé cette conception classique fondée sur l'examen visuel des préparations colorées au Feulgen. LISON et collaborateur¹ n'ont observé, en effet, aucune augmentation de l'a.d.r.n. dans les cellules aux différentes phases de la caryocinèse. La synthèse nucléaire se produirait au contraire après tout mouvement mitotique cellulaire, à la télophase.

Dans aucun moment de la caryocinèse la cellule ne posséderait donc une teneur en a.d.r.n. double vis-à-vis de la teneur normale, même lorsqu'elle possède une garniture chromosomique double.

Nous avons examiné, au moyen de l'histophotomètre de LISON², les variations de la teneur en a.d.r.n. des érythroblastes basophiles au cours de la mitose dans la moelle de deux sujets normaux.

Avec un photomètre très sensible l'intensité de la réaction de Feulgen dans le noyau de chaque cellule peut être exactement mesurée. Les valeurs observées ne sont pas absolues: elles sont en rapport avec l'intensité de la réaction nucléaire d'une cellule préalablement choisie comme terme de comparaison (petit lymphocyte³).

Nous avons observé que la teneur apparente en a.d.r.n. des normoblastes en mitose n'augmente pas à la prophase: la plaque chromosomique de l'aster possède en effet encore une teneur en a.d.r.n. strictement identique à celle des noyaux des érythroblastes en intercinèse.

A l'anaphase, l'a.d.r.n. de la cellule se répartit symétriquement entre les deux plaques chromosomiques du diaster. Chaque plaque chromosomique possède exactement la moitié de la teneur en a.d.r.n. de la cellule en métaphase: la teneur globale des cellules en anaphase est, par conséquent, encore identique à celle du noyau des érythroblastes en intercinèse (table).

Au début de la télophase, la teneur en a.d.r.n. des noyaux-fils est identique à celle de chaque plaque

chromosomique de l'anaphase. Elle est, par conséquent proche de la moitié de la teneur en a.d.r.n. des cellules en intercinèse.

Dès que la structure nucléaire typique est rétablie (membrane nucléaire, nucléoles, etc.) la teneur en a.d.r.n. augmente: elle atteint progressivement la valeur typique de l'intercinèse.

* * *

Quelle est l'interprétation possible de ces faits?

Les chromosomes au début de la mitose (à la prophase), se forment indépendamment de toute synthèse d'a.d.r.n. La prétendue nucléination, qui conduit à la formation des chromosomes, paraît tout simplement une modification de l'arrangement intercinétique de l'a.d.r.n., des noyaux. En d'autres termes, ce sont les molécules d'a.d.r.n. des noyaux au repos qui vont se disposer autour du stroma protidique des chromosomes qui - comme on le sait - persiste à l'intercinèse. Aucune synthèse d'a.d.r.n. ne caractérise la prophase.

Les modifications des chromosomes à la métaphase et à l'anaphase paraissent presque exclusivement cinétiques: la teneur en a.d.r.n. de l'aster est identique à celle des noyaux à l'intercinèse; et d'autre part, chaque plaque chromosomique à l'anaphase (diaster) ne possède que la moitié de la teneur en a.d.r.n. de la cellule à la métaphase.

Une véritable synthèse d'a.d.r.n. ne se vérifie probablement dans la cellule qu'après tout mouvement caryocinétique, à la télophase, lorsque la structure nucléaire typique est suffisamment reconstituée. La synthèse en a.d.r.n. aboutit rapidement à la normale, la teneur caryologique de la cellule.

Les faits que l'on vient d'exposer s'accordent avec ceux que LISON, PASTEELS¹ et SESHACKAR² ont récemment illustrés. LISON et PASTEELS, à l'aide de recherches photométriques précises, démontrent que toute synthèse d'a.d.r.n. est absente dans les différentes phases de la mitose somatique et réductionnelle chez les petits rongeurs.

SESHACKAR, d'autre part, vient de constater les mêmes phénomènes chez les Ciliés. Chez ces protozoaires la synthèse d'a.d.r.n. se fait comme chez les mammifères à l'intercinèse (télophase tardive).

Il est certainement très prématûr de vouloir tirer de ces observations des conclusions générales. Il est, peut-être, possible, comme LISON et PASTEELS le disent, que le moment de la synthèse en a.d.r.n. ne soit pas le même dans tous les organismes, mais l'observation que des espèces cellulaires très différentes, telles que les cellules intestinales et germinatives des petits rongeurs, certains Ciliés, et les érythroblastes de l'homme, ont le même comportement à cet égard est cependant très suggestive.

Qu'il nous suffise de dire que les mitoses dans plusieurs types de cellules ne semblent pas toujours accompagnées de synthèse d'a.d.r.n.; que la teneur des chromosomes en a.d.r.n. diminue nettement au cours de l'anaphase; et qu'à la télophase dès l'apparition de la membrane nucléaire, loin d'observer une dénucléination du noyau, l'on observe, au contraire, très souvent un rétablissement de la teneur en a.d.r.n. des noyaux à la normale, à partir du niveau minimum des plaques chromosomiques de l'anaphase.

¹ L. LISON et J. PASTEELS, L'évolution de l'acide désoxyribonucléique dans la mitose somatique et réductionnelle (Comm. des auteurs).

² L. LISON, *Etude et réalisation d'un photomètre à l'usage histologique*, Acta Anat. 10, 333 (1950).

³ G. MARINONE, Haematologica 1950 (sous presse). - L. LISON et J. PASTEELS, L'évolution de l'acide désoxyribonucléique dans la mitose somatique et réductionnelle (Comm. des auteurs).

¹ L. LISON, *Etude et réalisation d'un photomètre à l'usage histologique*, Acta Anat. 10, 333 (1950).

² B. R. SESHACKAR, Nature 165, 848 (1950).

Des études successives pourront préciser la signification et l'importance de ces observations jusqu'ici fragmentaires.

G. MARINONE

Clinique médicale de l'Université de Pavie, le 30 octobre 1950.

Riassunto

L'autore studia fotometricamente le modificazioni quantitative dell'acido desossiribonucleinico (a.d.r.n.) nel corso della mitosi degli eritroblasti nel midollo dell'uomo adulto normale.

Egli osserva che la quantità di a.d.r.n. contenuta in queste cellule alla metafase è identica al tenore cariologico degli eritroblasti a nucleo tipico in intercinesi. Nell'anafase si compie una semplice ripartizione del contenuto in a.d.r.n. e di conseguenza la quantità di a.d.r.n.; posseduta da ogni singola stella cromosomica alla fase di diaster è pari alla metà del tenore in a.d.r.n. dell'aster.

I nuclei degli eritroblasti figli, alla telofase precoce, hanno un tenore in a.d.r.n. pari press'a poco alla metà del tenore cariologico della cellula madre, e solo dopo la loro ricostituzione, terminati i fenomeni meccanici della cariocinesi, ha inizio in essi la sintesi dell'a.d.r.n.

I dati sovraesposti sono in accordo con quelli raccolti da LISON e collaboratori negli uccelli e nei piccoli mammiferi, e dimostrano che anche nelle cellule somatiche dell'uomo, la sintesi in a.d.r.n. non avviene durante l'evoluzione del processo cariocinetico, ma bensì dopo la ricostituzione dei nuclei, alla telofase.

Influence de la Cortisone sur l'inflammation expérimentale de la chambre antérieure du lapin, causée par de la poudre de talc stérile

STEFFENSON¹, OLSON², GORDON³, BLAKE⁴, HENDERSON⁵ et MANN⁶ ont publié certaines observations cliniques d'affections oculaires, guéries ou améliorées par administration d'A.C.T.H. ou de Cortisone. La très grande majorité des travaux expérimentaux n'a cependant pas eu l'œil animal pour champ d'activité. Quand ils étudient l'influence des hormones stéroïdes sur le tissu conjonctif, c'est au niveau des organes sexuels ou aux organes pelviens, que LOEB, SUNTZEFF et BURNS⁷, GARDNER et PFEIFFER⁸, HALL et NEWTON⁹, TALMAGE¹⁰, EMERY et LAWTON¹¹, DUCOMMUN et MACH¹² font leurs observations. TAUBENHAUS et AMROMIN¹³ ont utilisé le tissu sous-cutané de la région sus-scapulaire du rat, quand ils ont étudié le rôle des hormones stéroïdes sur

¹ E. H. STEFFENSEN, J. A. OLSEN, R. R. MARGULIS, R. W. SMITH et E. L. WHITNEY, Amer. J. Ophthal. 33, 1033 (1950).

² J. A. OLSEN, E. H. STEFFENSEN et R. R. MARGULIS, J. A. M. A. 142, 1276 (1950).

³ D. M. GORDON et J. M. MCLEAN, J. A. M. A. 142, 1271 (1950).

⁴ E. M. BLAKE, R. M. FASANELLA et A. S. WONG, Amer. J. Ophthal. 33, 1231 (1950).

⁵ J. W. HENDERSON et R. W. HOLLOWHORST, Proc. Staff Meetg. Mayo Clinic 25, 490 (1950).

⁶ W. A. MANN et D. E. MARKEN, Amer. J. Ophthal. 33, 459 (1950).

⁷ L. V. LOEB, V. SUNTZEFF et E. L. BURNS, Amer. J. Cancer 35, 159 (1939).

⁸ W. C. GARDNER et C. A. PFEIFFER, Physiol. Rev. 23, 150 (1943).

⁹ K. HALL et W. H. NEWTON, J. Physiol. 106, 18 (1947).

¹⁰ R. V. TALMAGE, Anat. Rec. 99, 571 (1947).

¹¹ E. EMERY et A. H. LAWTON, Amer. J. Physiol. 151, 134 (1947).

¹² P. DUCOMMUN et R. S. MACH, Sem. Hôp. Paris 26, 3170 (1950).

¹³ M. TAUBENHAUS et G. D. AMROMIN, Endocrinology 44, 359 (1949).

le tissu conjonctif au cours d'une inflammation aseptique (abcès à la térébentine).

Il nous a donc paru utile d'étudier le rôle d'un agent irritant aseptique sur le segment antérieur de l'œil et de chercher à connaître la réponse du stroma irien quand la substance irritante (talc) est ou non mélangée à de l'acétate de Cortisone. La transparence de la cornée permet un examen microscopique du segment antérieur grâce à la lampe à fente, ce qui confère aux observations un caractère clinique et morphologique. Ces observations *in vivo* sont complétées après coup par des contrôles histologiques.

Un premier groupe de cinq lapins a reçu dans la chambre antérieure d'un œil de l'acétate de Cortisone¹ (0,2 à 0,4 cm³ d'une solution à 1%), un deuxième groupe du talc stérile et un troisième groupe un mélange de talc et d'acétate de Cortisone.

Deux jours après l'injection dans la chambre antérieure, on note au niveau du segment antérieur de l'œil une réaction très modérée ou modérée, dans le premier et le deuxième groupe. Par contre le troisième groupe réagit très violemment à l'injection. La cornée est cédématisée, une pseudo-membrane épaisse, vraie couenne, occupe tout ou partie de la chambre antérieure. Il n'y a cependant aucune cellule inflammatoire visible.

Après sept jours le premier groupe est pratiquement guéri. Il ne subsiste presque plus ou plus du tout de Cortisone sur l'iris et ceci depuis deux ou trois jours dans certains cas. La chambre antérieure est calme. — Le deuxième groupe ne montre pas une grande tendance à se débarrasser du talc qui saupoudre l'iris. Deux cas sur cinq se sont aggravés et l'inflammation (dépourvue de cellules inflammatoires) est aiguë. — Le troisième groupe est remarquablement amélioré et plus calme. Le talc et la Cortisone sont l'objet d'un intense processus d'absorption par des granulations issues du stroma irien. Les couennes pseudo-membraneuses sont rétractées dans l'angle irido-cornéen inférieur. Il n'y a pas de cellules inflammatoires.

Le quatorzième jour une comparaison de l'état oculaire des deuxièmes et troisièmes groupes est en faveur de ce dernier, car on aperçoit seulement sur les iris du deuxième groupe les dépôts de talc qui salissent leur surface antérieure. L'élimination du talc paraît être directement fonction du nombre de granulations visibles à la surface de l'iris. La dimension des couennes du troisième groupe est réduite à une petite bandelette blanche inférieure, alors que les pseudo-membranes du deuxième groupe, pourtant beaucoup moins denses au début, n'ont sensiblement pas régressé. Bref, dans le troisième groupe, quatre sujets sont très améliorés, deux sans changement depuis le début et le dernier est très aggravé.

Des faits expérimentaux qui précèdent, on peut conclure que le stroma irien du lapin réagit, tout comme l'humeur aqueuse, d'une manière éclectique vis-à-vis des substances étrangères introduites dans la chambre antérieure. La Cortisone exerce à l'état isolé un effet irritatif. Cette réaction inflammatoire aseptique est cependant très faible si on la compare à celle que déclenche le mélange talc et Cortisone. La réaction paraît être de même nature mais d'intensité différente. Par contre, les réactions qui suivent l'introduction d'une suspension de talc pur n'ont pas les mêmes caractères que celles qui apparaissent quand on injecte le mélange talc et Cortisone. La présence de Cortisone dans la chambre antérieure, qu'elle soit à l'état isolé ou associée à du talc, paraît

¹ La maison CIBA à Bâle a eu l'obligeance de mettre à notre disposition l'acétate de Cortisone. Nous lui en exprimons notre reconnaissance.