

Temperaturbereich wurde zwischen 17,5 und 37,5°C variiert und die Aktivierungsenergie berechnet.

Es ergibt sich, dass zwischen der Aktivierungsenergie und der Körpergrösse eine statistisch gesicherte lineare Regression besteht, wobei der Korrelationskoeffizient  $\rho = 0,8394$ ,  $t = 4,08$  und  $P = < 0,01$  betragen (Abb.).

Demnach scheint die Körpergrösse nicht bloss einen Einfluss auf die Höhe der Gewebsatmung auszuüben, wie es für inter- und intraspezifischen Vergleich an Säugetieren nachgewiesen ist<sup>4</sup>. Durch das vorliegende Ergebnis wird auch die Bedeutung der Körpergrösse für die Ansprechbarkeit des Säugergewebes gegenüber einer Temperaturvariation belegt. Dies kann als ein Hinweis für allgemeinere, nämlich für Kalt- und Warmblüter geltende Gesetzmässigkeiten dienen. Darüber hinaus konnte für poikilotherme Wirbeltiere bereits gezeigt werden<sup>2</sup>, dass auch die Grössenabhängigkeit der Gewebsatmung durch die Wirkung der Temperatur in verschiedenartigster Weise modifiziert wird.

A. LOCKER

I. Medizinische Klinik der Universität Wien, 11. Juni 1958.

### Summary

(1) The activation energy of the liver respiration in an interval of temperature between 17.5 and 37.5°C was determined in mice, rats, and guinea pigs. (2) A systematic decrease with increasing body size was observed.

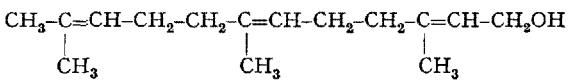
<sup>4</sup> M. KLEIBER, Physiol. Rev. 27, 511 (1947). — H. AEBI und P. EBNER, Biochem. Z. 328, 126 (1956). — L. v. BERTALANFFY und W. J. PIROZYNSKI, Biol. Bull. 105, 240 (1953).

### De la réaction mitotique de l'épiderme de la tétine de cobaye à la suite d'applications répétées de diverses substances

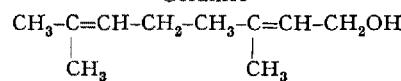
Nous savons qu'une seule application de certains produits détermine dans l'épiderme de la tétine de cobaye une poussée mitotique; cette augmentation du nombre des mitoses est mise en évidence par la colchicine; elle est examinée 36 h après l'application de la substance mitogène. Dans un travail précédent (JADASSOHN, BUJARD et al.<sup>1</sup>), nous avions montré avec deux produits mitogènes (farnésol et géraniol) qu'après 3 applications le nombre de mitoses était beaucoup plus faible qu'après une seule application et qu'il n'était guère plus élevé que celui de la tétine non traitée. Nous avions donc constaté une forte diminution de la capacité mitotique de l'épiderme de la tétine du cobaye, lorsque celui-ci avait été préalablement sollicité par deux applications préliminaires à 24 h d'intervalle.

I. Il nous a semblé intéressant de vérifier ce phénomène et de voir s'il se reproduit avec d'autres substances mitogènes de formules chimiques éloignées le plus possible de celles des deux produits proches parents examinés préliminairement (farnésol et géraniol).

#### Farnésol



#### Géraniol



Pour ce faire nous avons choisi les trois produits les plus fortement mitogènes parmi les différentes familles d'alcools, d'aldéhydes et d'hydrocarbures aliphatiques examinées précédemment (voir BUJARD, JADASSOHN et al.<sup>2</sup>), c'est-à-dire: l'alcool  $\text{C}_{10}$  (décanol), l'aldéhyde  $\text{C}_9$  (nonaldéhyde) et l'hydrocarbure  $\text{C}_{16}$  (hexadécane); nous avons encore étudié un oestrogène, l'Hormoestrol.

**Technique.** Chacun des produits nommés ci-dessus est expérimenté sur 3 séries de cobayes mâles. Chez les animaux de la première série, on fait une seule application du produit sur une tétine; 24 h après on injecte de la colchicine (50  $\mu$ /100 g), puis 9 h après cette injection on excise la tétine traitée, que l'on prépare pour l'examen histologique.

Chez les cobayes de la deuxième série, on fait sur une tétine deux applications du produit à examiner à 24 h d'intervalle. Chez ceux de la troisième série, on fait 3 applications à 24 h d'intervalle chacune; pour la deuxième et la troisième série, la suite de l'expérience est la même que pour la première série (colchicine, excision des tétines, etc.).

Les produits ont été employés non dilués, à part l'Hormoestrol, qui a été mis en solution dans acétone - eau (2  $\gamma/\text{cm}^3$ ).

Tableau I

Produits	Nombre de cobayes	Index mitotique*		Analyse statistique résultat ( $P = 0,05$ )
		Particulier	moyenne	
<i>Farnésol</i>				
1 application	5	3/4/4/3/2	3,2	
2 applications	5	3/2/1/1/2	1,8	
3 applications	5	2/0/1/1/1	1,0	significatif
<i>Géraniol</i>				
1 application	5	2/2/2/2/3	2,2	
2 applications	5	1/0/0/1/1	0,6	
3 applications	5	1/0/2/1/0	0,8	significatif
<i>Alcool <math>\text{C}_{10}</math></i>				
1 application	5	2/3/5/4/3	3,4	
2 applications	5	1/2/0/1/3	1,4	
3 applications	5	0/3/2/1/2	1,6	significatif
<i>Aldéhyde <math>\text{C}_9</math></i>				
1 application	5	4/1/3/5/4	3,4	
2 applications	5	4/3/3/5/3	3,6	
3 applications	5	4/3/4/2/3	3,2	non significatif
<i>Hexadécane</i>				
1 application	5	5/4/4/4/6	4,6	
2 applications	5	4/2/5/4/2	3,4	
3 applications	5	1/2/2/1/2	1,6	significatif
<i>Hormoestrol</i>				
1 application	7	5/4/4/5/5/4	4,6	
3 applications	7	4/3/2/3/2/3	2,7	significatif

\* Le nombre de mitoses de chaque tétine est évalué selon une échelle allant de 0 à +++. Chaque résultat est ensuite transcrit en chiffres selon l'égalité suivante: + = 2.

<sup>1</sup> E. BUJARD, W. JADASSOHN, R. FIRMINICH, R. PAILLARD et P. GAUDIN, Rev. suisse Path. Bact. 14, 612 (1951). — E. BUJARD, W. JADASSOHN et R. PAILLARD, Dermatologica 106, 161 (1953). — E. BUJARD, W. JADASSOHN et R. BRUN, C. r. Soc. Biol. 148, 778 (1954). — R. BRUN, E. BUJARD et W. JADASSOHN, Dermatologica 111, 107 (1957).

<sup>2</sup> W. JADASSOHN, E. BUJARD, R. FIRMINICH et H. ISLER, *Scritti in onore del Prof. J. Cappelli* (éd. Minerva Medica, Torino 1951).

Tableau II

Traitement	Tétine	Nombre de cobayes	Index mitotique*		Analyse de la différence
			Particulier	moyenne	
2 applications farnésol . . . . . + 1 application géraniol . . . . . 1 application géraniol . . . . .	gauche droite	10	1/2/1/1/1/3/2/1/1/1	1,4	$t = 2,986$ significatif $p < 0,05$
2 applications géraniol . . . . . + 1 applications farnésol . . . . . 1 application farnésol . . . . .			2/1/3/3/3/2/3/2/3/3	2,5	
2 applications géraniol . . . . . + 1 applications farnésol . . . . . 1 application farnésol . . . . .	gauche droite	5	3/1/2/2/0	1,6	$t = 3,211$ significatif $p < 0,05$
2 applications géraniol . . . . . + 1 application Hormoestrol . . . . . 1 application Hormoestrol . . . . .			3/3/4/3/1	2,8	
2 applications géraniol . . . . . + 1 application Hormoestrol . . . . . 1 application Hormoestrol . . . . .	A B	4 7	3/6/4/5 5/4/4/5/5/5/4	4,5 4,6	non significatif

\* Voir note sous Tableau I

**Résultats.** Les substances choisies provoquent, après une seule application, une nette poussée mitotique. Après 2 ou 3 applications de farnésol, de géraniol, de décanol, d'hexadécane et d'hormoestrol le nombre des mitoses est inférieur à celui obtenu après une seule application.

La nonaldéhyde, par contre, se comporte différemment et aucune diminution de l'index mitotique n'est constatable après la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> application. Il est à noter toutefois qu'avec cette dernière substance, de même que dans certains cas avec l'hexadécane, on observe quelques altérations de l'épiderme.

\* \* \*

II. Afin de voir si la diminution de la capacité mitotique est spécifique, c'est-à-dire si l'application successive de deux substances différentes produit le même phénomène, nous avons fait les expériences suivantes:

**Technique.** Les produits choisis ont été examinés sur 3 groupes de cobayes mâles. Chez les animaux du premier groupe, on fait sur la tétine gauche 2 applications de farnésol à 24 h d'intervalle, le troisième jour on applique du géraniol sur la tétine gauche ainsi que sur la tétine droite (contrôle); chez ceux du second groupe, on inverse l'ordre de ces deux produits; chez ceux du troisième groupe, enfin, on applique sur les deux tétines de l'Hormoestrol le 3<sup>e</sup> jour après 2 applications préalables de géraniol sur la tétine gauche.

**Résultats.** On remarque que les tétines traitées préliminairement par deux applications de farnésol réagissent moins à l'application de géraniol que les tétines de contrôle, qui n'ont pas eu de traitement préalable au farnésol.

L'expérience inverse, géraniol en premier, puis farnésol donne le même résultat<sup>3</sup>.

Par contre l'application d'Hormoestrol après 2 traitements au géraniol est suivie d'une poussée mitotique aussi importante que si l'oestrogène avait été appliqué sur une tétine neuve (voir Tableau II).

**Discussion.** Notre première série d'expériences montre qu'après trois applications de la même substance, la réaction mitotique de l'épiderme de la tétine de cobaye diminue dans la majorité des cas; seul l'aldéhyde C<sub>9</sub> a fait exception, mais ce produit provoque des altérations cellu-

<sup>3</sup> Le farnésol et le géraniol ayant une formule chimique voisine, nous avons encore essayé de la même façon l'action de deux produits moins apparentés entre eux: l'hexadécane et le géraniol. Malheureusement ces dernières expériences ont révélé des différences individuelles trop grandes pour que nous puissions tenir compte des résultats obtenus.

laires importantes dans l'épiderme, ce qui complique le problème.

Cette diminution de la capacité de se diviser par mitoses pourrait s'expliquer soit par un épuisement des cellules, qui deviendraient incapables de réagir par mitoses à l'action de la substance, soit par une accoutumance à ce produit. Autrement dit, cette diminution de la capacité mitotique est-elle réelle ou apparente?

La seconde série de nos expériences permet, semble-t-il, de répondre à cette question. Lorsqu'il s'agit de deux substances appartenant à une même classe chimique, le farnésol et le géraniol, les cellules épidermiques de la tétine, après application de l'une des deux substances, ne réagissent que peu à l'application de l'autre substance. Le problème reste entier: accoutumance vis-à-vis de substances parentes ou épuisement?

Mais dans le cas où l'application de géraniol est suivie de celle d'Hormoestrol, les cellules épidermiques réagissent avec autant d'intensité que si elles n'avaient pas été traitées au préalable. On ne peut donc pas parler d'épuisement des cellules, d'incapacité réelle de se diviser. Le fait qu'après des applications successives d'aldéhyde C<sub>9</sub>, l'intensité de la réaction mitotique ne diminue pas est aussi en faveur de cette interprétation, malgré l'intervention d'altérations épidermiques.

En conclusion, les faits observés dans notre première série d'expériences et résumés par le Tableau I, semblent bien relever d'un phénomène d'accoutumance, dont la nature intime nous échappe.

E. BUJARD, R. BRUN et W. JADASSOHN

Clinique de Dermatologie et Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Genève, le 11 juin 1958.

#### Summary

- The majority of substances tested produced a weaker mitotic reaction of the epidermis of the guinea pig nipple after 3 applications (24 h intervals) of the same substance than after a single application.
- This decrease in the ability of the epidermic cells to be divided has to be attributed, it seems, to a habit-forming processus and not to an exhaustion of the cells; indeed after two applications of geraniol, the application of a substance of different nature, Hormoestrol, produced in the nipple epidermis a mitotic flare up as intense as that obtained in the epidermis of a nipple not previously treated.
- Aldehyde C<sub>9</sub> alone, among the substances tested, does not produce a decrease of epidermic mitoses after three applications but induces cellular alterations.