

L'ACTIVITÉ MITOTIQUE DE L'ORGANISME TUMORAL

F. GYERGYAY et Cs. HADNAGY

(Reçu le 8. Novembre 1956)

Chez une partie importante de nos malades atteints de tumeur maligne, une cachexie se développe. (SIMMONS [31] 22% ; MONOKI et FAZEKAS [25] 26% ; ZALKA [39] 56% ; WOLFF [38] 88—90%). Les malades atteints de tumeur deviennent anémiques, s'amaigrissent et si une maladie intercurrente n'intervient pas, la fin est précédée par un état cachectique. Souvent c'est l'amaigrissement accentué qui est le premier signe qui conduit le malade atteint de tumeur chez le médecin.

Nous ignorons la cause exacte de la cachexie cancéreuse. Nous ignorons la raison, pour laquelle une tumeur maligne, relativement petite, détermine un amaigrissement, alors qu'une tumeur bénigne notablement plus grande, ne s'accompagne d'aucune perte de poids. Nous énumérons les principales théories, qui tentent à expliquer le développement de la cachexie cancéreuse :

1. Selon la théorie la plus ancienne, la tumeur maligne produit des substances à effets toxiques et ce sont elles, qui sont à l'origine de la cachexie. (FR. MÜLLER [26] ; GIRARD, MANGIN et ROGER [13] et beaucoup d'autres.) En administrant des extraits de tumeurs à des animaux d'expérience, quelquefois ceux-ci en ont péri. CARREL et BURROWS [8] (1911) ont constaté que les extraits de sarcome stimulent le développement des cultures de fibroblastes. LAMBERT [21] et d'autres n'ont pu confirmer les expériences de CARREL. CARREL [7] a répété ces expériences et il a constaté, que si la tumeur contient des parties nécrosées, les extraits qui en sont tirés, après une stimulation initiale empêchent le développement de la culture, ou bien la détruisent d'emblée. Les extraits de tumeur ne présentant pas de nécrose, stimulent le développement de la culture du tissu. FISCHER [11], DREW [10], KUTZSCHE [20], TIMOFIEVSKI [35], SORESINA [32] ont également constaté une activité stimulante.

Les travaux de GURWITSCH et COLL [15] sont d'un grand intérêt. Ils ont pu démontrer dans le sang et dans les tissus d'animaux et d'êtres humains atteints de tumeur, une substance arrêtant le rayonnement mitogénétique et empêchant la multiplication des cellules de levure. Après extirpation totale de la tumeur, cette substance disparaît du sérum sanguin, pour réapparaître, si la tumeur réapparaît.

Les expériences de SÜMEGI [33] font également penser à l'origine toxique de la cachexie. Il a préparé différents extraits de tumeurs nécrosées et il a trouvé, que chez les rats sains les acides gras supérieurs déterminent une anémie, tandis que les acides gras inférieurs provoquent la cachexie. D'autres auteurs par contre n'ont pas trouvé de substances toxiques dans les tumeurs (ROSANOW [29], GRAEFE [14], DEBOVE [9], BLUMENTHAL [3]).

2. Plusieurs chercheurs expliquent la cause de la cachexie par le pouvoir lytique accru du tissu tumoral. C'est BLUMENTHAL [3], qui est le principal représentant de cette théorie. FR. MÜLLER et EMERSON [27] ont constaté dès 1902, que dans l'estomac cancéreux la digestion va plus loin que dans l'estomac sain, les albumines se désagrègent jusqu'aux acides aminés. Ceci a été confirmé par ABDERHALDEN [1], qui a démontré, que le suc obtenu par l'expression des tumeurs désagrège rapidement les polypeptides. BLUMENTHAL et WOLFF [6] ont ajouté des extraits de tumeurs au tissu hépatique et ont constaté l'intensification de l'autolyse. Ils ont conclu de cette constatation, que le tissu tumoral contient des substances hétérolytiques, substances contenues dans les cellules et qui n'arrivent dans le sang, que lorsque les cellules se désagrègent, déterminant alors la cachexie. C'est cette action protéolytique accrue, qui expliquerait aussi l'accroissement infiltratif des tumeurs malignes. La théorie de BLUMENTHAL n'a pu être confirmée par KEPINOV [18], HESS et SAXL [17], LIEBLEIN [23] et d'autres, alors que l'excrétion accrue de N des cancéreux, la fibrinolyse augmentée du sang et la propriété du tissu tumoral de liquéfier le plasma coagulé semblent être néanmoins en faveur de cette conception.

3. Certains (SCHNEIDER [30]) cherchent la cause de la cachexie dans la lésion hépatique.

4. MAHNET et MOSER [24] (1952) ont observé des phénomènes allergiques chez leurs malades atteints de cancer. Ceci peut être la cause de la mobilité accrue de l'ACTH constatée aussi lors d'expériences sur animaux. Les auteurs sont d'avis, que les glandes surrénales s'épuisent sous l'influence stressante continue et c'est là la raison de la cachexie des cancéreux. Cette conception est corroborée par l'observation, selon laquelle on peut obtenir des effets favorables par la desoxycorticostérone dans la cachexie cancéreuse (KÖHLER et BAYER [19]).

5. Selon l'avis de nombreux auteurs, les tumeurs, lors de leur développement rapide, détournent des substances nutritives de l'organisme; les produits désagrégés, ainsi que des infections secondaires fréquentes, surchargent le métabolisme de l'organisme; la tumeur et ses métastases constituent un obstacle mécanique à l'absorption de l'aliment et le fonctionnement de certains organes et tout ceci, sans l'intervention d'aucune action toxique particulière est la cause de l'anémie et de la cachexie cancéreuse [37].

Nous avons voulu étudier, quel est le rôle de l'activité mitotique de l'organisme dans le développement de la cachexie tumorale et dans ce but

nous avons pratiqué sur animaux de laboratoire les expériences suivantes :

Expériences. 1. Nous avons examiné l'activité mitotique de l'épithélium de la cornée de souris inoculées par sarcome transplantable (S_2 et R_1) obtenu au départ par badigeonnage au goudron. Les animaux atteints de tumeur ont été mis à notre disposition par le Pr. GY. PUTNOKY. Six semaines après leur inoculation et quatre semaines après leur apparition, les tumeurs ont atteint une taille allant d'une noisette à une noix et les souris ont présenté des symptômes de cachexie. C'est alors, que nous avons injecté 3 microgrammes de colchicine par de poids dans la cavité abdominale des animaux. Nous avons administré en même temps de la colchicine à 10 souris saines de même âge et provenant du même élevage. 6 heures après l'administration de la colchicine nous avons sacrifié les souris et nous avons fixé leurs yeux dans la solution de Bouin. Après avoir placé les yeux dans de la paraffine, nous avons pratiqué des coupes larges de 6 microns. Nous avons compté dans l'épithélium de la cornée 2 à 3000 cellules basales chez chaque animal, en notant celles, qui étaient en division. On sait que la colchicine paralyse la mitose en métaphase. Cela veut dire, que les divisions cellulaires commencées pendant le temps écoulé entre l'administration de la colchicine et la mort des animaux, s'arrêtent en métaphase et peuvent ainsi être comptées.

2. Nous avons répété ces expériences sur des rats. Nous avons implanté sous la peau dorsale de ces animaux un sarcome de rat désigné par K_1 , obtenu au départ par le benzpyrène. Après 60 jours, lorsque les tumeurs ont atteint une taille allant de celle d'une prune à un petit oeuf, nous avons injecté par voie souscutanée 450 microgrammes de colchicine à ces animaux, ainsi qu'à des rats de contrôle, ayant le même âge et provenant du même élevage. Nous avons sacrifié les animaux 6 heures plus tard et nous avons compté les divisions dans l'épithélium de la cornée, selon la technique mentionnée. Nous devons noter, que les rats atteints de tumeur n'ont présenté qu'une cachexie modérée.

3. Dans la série d'expériences suivantes, nous avons voulu préciser, comment varie l'activité mitotique pendant le temps, qui sépare l'implantation de la tumeur et la mort de l'animal.

Nous avons pratiqué nos expériences sur 100 souris, 50 mâles et 50 femelles, provenant d'un même élevage et pesant de 18 à 22 grammes. Nous avons préparé une suspension de cellules tumorales en broyant, puis en diluant dans du sérum physiologique une tumeur mammaire transplantable, désignée par M_N . Nous avons injecté sous la peau du dos 0,5 ml de cette suspension à 50 souris. 50 autres animaux ont servi de contrôle. Nous avons placé les animaux dans des récipients de verre, en séparant les deux sexes et par groupes de cinq. Nous leur avons donné une alimentation mixte, composée de bouille de maïs, orge, avoine et lait. Tous les 4 à 6 jours, nous avons sacrifié 8 à 10 animaux inoculés et un nombre égal d'animaux de contrôle. Nous ne sommes servis pour ces expériences, que de souris dont la tumeur grandissait progres-

sivement. Nous n'avons pas tenu compte d'animaux dont la tumeur n'a pas pris, ou était en régression. Pour éliminer les variations mitotiques journalières, ainsi que celles dues à l'alimentation, nous avons sacrifié les souris toujours au même moment, entre 10 et 11 heures du matin, et nous ne leur avons donné aucune alimentation les dernières 24 heures. En dehors du premier groupe, nous n'avons examiné que ceux des animaux, chez lesquels l'implantation a été couronnée de succès.

Nous avons placé le duodénum, l'œil gauche, le pavillon de l'oreille gauche, ainsi que le thymus des souris dans la solution de formol de Zenker, puis nous les avons fixé dans de la paraffine, pratiqués au microtome des coupes de 6 microns de large, que nous avons coloré par l'hématoxyline-éosine et selon la technique de Feulgen. Nous avons pratiqué trois coupes transversales par intestin et nous avons compté les divisions de noyaux dans les cryptes de Lieberkühn, en calculant la moyenne par coupe transversale. La variation du nombre des mitoses trouvées dans les coupes d'intestin était audessous de $\pm 5\%$.

4. Dans la quatrième série, nous avons répété l'expérience précédente, en utilisant comme tumeur le cancer d'ascite d'Ehrlich. Nous avons administré par voie intraperitonéale à 50 souris 0,3 ml de liquide d'ascite dilué au quart. 50 autres souris ont servi de témoins. Les conditions de l'expérience étaient par ailleurs à tout point semblables à celles de la série précédente. A la suite de l'accroissement de la tumeur, au quatorzième jour après l'inoculation, de nombreux animaux ont péri. Pour cette raison, nous avons réuni deux groupes d'animaux et nous nous sommes contentés d'intervalles de deux jours.

Le contrôle statistique de nos résultats a été fait selon la méthode *t* de Student.

Résultats. Nous avons représenté les résultats de nos expériences 1, 2, 3, et 4 sur le tableau N° 1. On peut constater sur ce tableau, que l'activité mitotique a diminué par rapport à celle des animaux de contrôle dans l'épithélium de la cornée des souris et des rats atteints de tumeur, ainsi que dans les cryptes de Lieberkühn du duodénum des souris. Dans la majeure partie de ces expériences la différence déterminée par cette diminution est significative, vu que la valeur de *P* est moindre, que 0,05.

Dans la première série d'expériences, la proportion de division de noyaux était de $66,7 \pm 8,35\%$ dans l'épithélium de la cornée des souris saines; il était de $22,2 \pm 6,13\%$ chez les animaux atteints de tumeur et cachectiques. L'activité mitotique a donc diminué de deux tiers.

Le sarcome de rat K_1 implanté dans notre deuxième expérience se développe lentement, n'influence que très peu — selon nos observations — l'état de nutrition des rats et ainsi la cachexie n'apparaît que très tard, après l'ulcération des tumeurs. Dans cette série d'expériences, nous n'avons constaté chez ces animaux, que des symptômes atténués de cachexie. La proportion des mitoses dans l'épithélium de la cornée des animaux sains était de $35,63 \pm 4,92\%$,

il était de $25,9 \pm 5,87\%$ chez les sarcomateux. L'activité mitotique a donc diminué chez les rats atteints de tumeur et peu cachétiques, mais cette diminution n'atteignait pas les proportions constatées dans notre première série d'expériences. La signification des différences est, elle aussi, moindre ($0,1 < P < 0,05$).

Tableau No. I.

Série expérimentale				Série de contrôle					
jours	n	nombre des mitoses		n'	nombre des mitoses		t	P	
Exp. s. No 1 Activité mitotique de l'épithélium de la cornée de la souris après implantation du sarcome R ₁ et S ₂									
42	8	22,2	6,13%	10	66,7	8,35%	3,480	0,01	
Exp. s. No 2 Activité mitotique de l'épithélium de la cornée du rat après implantation du sarcome K ₁									
60	5	25,9	5,87%	6	35,63	4,92%	2,108	0,1	0,05
Exp. s. No 3 Activité mitotique de l'épithélium duodénal de la souris après implantation du carcinome M ₄									
6	6	175,16	18,26	6	236,00	12,22	2,931	0,02	0,01
11	8	131,75	17,14	7	188,57	17,84	2,291	0,05	0,02
16	5	96,60	15,91	4	124,50	21,51	1,970	0,1	0,05
20	6	69,00	6,36	6	207,83	10,88	11,013	0,001	
25	4	75,75	12,34	4	177,75	24,98	4,178	0,01	
Moyenne :	29	113,96	9,76	27	192,21	9,74	5,658	0,001	
Exp. s. No 4 Activité mitotique de l'épithélium duodénal de la souris après implantation du carcinome d'Ehrlich									
4	9	90,11	10,33	8	175,75	11,04	5,639	0,001	
8	8	80,5	19,97	5	164,00	11,24	5,969	0,001	
12	8	64,12	3,82	9	190,55	14,59	7,928	0,001	
14	7	59,00	4,72	7	174,14	11,91	8,383	0,001	
Moyenne :	32	74,43	5,18	29	178,10	6,66	12,395	0,001	

Explication des signes : jours : temps passé depuis l'implantation de la tumeur
 n : nombre des animaux atteints de tumeur
 n' : nombre des animaux de contrôle
 t : valeur du t selon Student
 P : probabilité

En examinant les résultats de la troisième expérience, on peut constater, que chez les animaux inoculés avec la tumeur M₄ l'activité mitotique des cryptes de Lieberkühn du duodenum a notablement diminué. L'inhibition des mitoses peut être observée dès le sixième jour de l'implantation de la tumeur et elle continue à s'accroître, même si le degré de cette accentuation n'est pas très important. Les différences entre les colonnes de chiffres sont significatives selon les calculs statistiques. L'activité mitotique a diminué progres-

sivement au cours de l'augmentation de la tumeur. Au sixième jour de l'implantation elle était de 74,22% (en prenant pour 100% la série de contrôle) mais n'était plus que de 42,61% au 25^{ème} jour après l'implantation.

Nous avons compté les divisions de noyaux dans l'épithélium de la cornée et dans l'épithélium de l'oreille au fort grossissement (30—30). Comme ces animaux n'ont pas reçu de colchicine, le nombre des cellules en division est relativement petite et c'est pour cette raison que nous n'avons pas statistiquement évalué les résultats. Nous avons pu néanmoins constater que, si au sixième et au onzième jours nous n'avons pu noter de différences sensibles entre les souris atteintes de tumeur et les souris servant de contrôle, dans les trois séries suivantes la différence est devenue significative. Nous avons vu des coupes entières d'oreille et de cornée dans la série tumorale, ou aucune division de noyau n'était visible.

Déjà lors de l'autopsie des animaux nous avons remarqué, que le thymus des animaux atteints de tumeur était notablement amoindri par rapport à celui des animaux de contrôle et, quelquefois, il n'était même pas visible à l'oeil nu. Sur les coupes histologiques la zone corticale est amincie, le nombre des noyaux en division est, en diminution, et on constate la présence de nombreuses cellules en picnonécrose. Les altérations du thymus sont surtout importantes chez les souris sacrifiées au-delà du 16^{ème} jour.

Dans la quatrième série d'expériences, l'activité mitotique a encore plus notablement diminué. Nous avons pu noter une inhibition nette dès le quatrième jour, qui s'est encore accentué plus tard. Le carcinome d'ascite d'Ehrlich est une tumeur à évolution rapide, qui tue précocement les souris. Ainsi, au 14^{ème} jour de l'implantation, seul la moitié des animaux reste en vie et habituellement le restant périt aussi avant le 23^{ème} jour. 8 à 10 jours après l'implantation, nous voyons chez les souris apparaître des signes de cachexie. Dans le cas du carcinome d'ascite, nous devons tenir compte de la surface relativement grande du péritoine à travers duquel les substances de désagrégation libérées de la tumeur s'absorbent plus facilement, qu'à partir des tumeurs solides. En conséquence, l'activité mitotique de la muqueuse intestinale a diminué à 51,27% au quatrième jour et à 33,88% au 14^{ème} jour, par rapport aux taux obtenus chez les animaux de contrôle.

Les altérations observées quant à l'activité mitotique de l'épithélium cutané et cornéen, ainsi que les altérations du thymus, les constatations sont les mêmes, que dans la série précédente.

Les expériences, dont nous venons de rendre compte plaident en faveur du fait, que chez les animaux atteints de tumeur la dynamique des divisions cellulaires est diminuée dans les tissus non tumoraux. La diminution de l'activité mitotique dans les différents tissus aboutit nécessairement à leur atrophie. La diminution de la reconstruction cellulaire, allant de pair avec une destruction cellulaire constante, ou éventuellement augmentée, aboutit à la diminu-

tion du nombre total des cellules, qui constituent les tissus. Dans le cas de la peau et de l'intestin, les organes s'amincissent. L'inhibition de la mitose agissent sur les tissus hémopoétiques aboutit à l'anémie. Selon notre avis la diminution du nombre des mitoses n'est pas le seul facteur, mais est peut-être le facteur le plus important dans la formation de la cachexie tumorale. L'inhibition de la mitose n'intervient pas uniformément dans tous les tissus, ce qui explique le degré différent de la cachexie dans les différents organes. Les expériences, que nous venons d'exposer font suggérer que l'inhibition mitotique précède notablement la formation de la cachexie, elle est donc plutôt la cause, que la conséquence de la cachexie. Du point de vue de leur forme, les mitoses paraissent intactes. Le facteur inhibiteur agit non pas en troublant la division cellulaire, mais par une inhibition intermitotique.

Nous expliquons également la gênese de l'atrophie du nourrisson par une activité mitotique inhibée, sous l'influence d'effets toxique-infectieux. Nous avons démontré que les endotoxines des souches de *Bacillus coli dyspepsiae* agissent en inhibant les mitoses de l'épithélium glandulaire du duodénum de la souris [34].

J. O. LAWS et G. P. WRIGHT [22] (1952) ont également démontré, que la tumeur transplantable diminue la régénération épithéliale physiologique des parties du corps de la souris éloignées de la tumeur. Cette diminution de la mitose est devenue évidente, lorsque la tumeur a atteint 10% du poids du corps de l'animal et s'est manifestée même en absence de la cachexie.

I. A. UTKIN [36] a examiné la proportion des mitoses dans l'épithélium de la cornée des souris inoculées par voie sous-cutanée avec le carcinome d'Ehrlich. Le nombre des mitoses a diminué très considérablement dans les parties marginales de la cornée et modérément dans ses parties centrales.

Certains auteurs rendent compte d'une augmentation de l'activité mitotique, qui serait en rapport avec la présence d'une tumeur. E. ANNEU, A. MANGINELLI et A. ROTH [2] (1951) ont constaté que chez les rats et chez les souris atteints de tumeur, le rapport foie/poids du corps augmente et cela est dû à l'activité mitotique accrue du foie. G. E. PAGET [28] a observé un phénomène semblable dans l'urémie et dans les processus nécrotiques extrahépatiques. Cela indique, que le changement du nombre des mitoses est dû aux produits de désintégration absorbés de la tumeur.

Quoique nous n'ayons jamais observé ce fait dans aucune de nos séries d'expériences, nous supposons, que dans certaines phases de début du développement tumoral, l'activité mitotique peut être augmentée, précédant ainsi la phase d'inhibition.

Tous les facteurs énumérés dans l'introduction en tant que causes de la cachexie peuvent jouer un rôle dans la diminution de l'activité mitotique. Il se peut que les substances absorbées de la tumeur aient une action antimitotique, que la pullulation tumorale retire de l'organisme des substances nécessaires

à la division cellulaire, ou bien, qu'elle détermine un trouble général du métabolisme, avant tout un trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

De nos constatations on peut conclure que l'activité mitotique de l'organisme tumoral est diminuée dans des régions situées loin de la tumeur, et c'est cette inhibition de la régénération physiologique, qui joue un rôle important, à côté d'autres facteurs, dans la formation de la cachexie tumorale et de l'anémie.

Résumé

Les auteurs, après avoir passé en revue les principales théories concernant la gênès de la cachexie tumorale, examinent dans 4 séries d'expériences l'activité mitotique des tissus non tumoraux chez des souris et des rats atteints de tumeur.

1. La proportion des mitoses passe de $66,7 \pm 8,35\%$ à $22,2 \pm 6,13\%$ dans l'épithélium de la cornée des souris cachectiques inoculées par le sarcome de souris (R_1, S_2) transplantable.

2. La proportion des mitoses passe de $35,63 \pm 4,92\%$ à $25,9 \pm 5,87\%$ dans l'épithélium de la cornée des rats inoculés par le sarcome de rat (K_1) transplantable et présentant des symptômes de début de la cachexie.

3. Le nombre des mitoses dans l'épithélium glandulaire du duodénum des souris inoculées par le carcinome mammaire M_3 transplantable diminue notablement au sixième jour suivant cette inoculation, et cette diminution s'accroît encore au cours de l'augmentation ultérieure de la tumeur. L'état de l'épithélium de la cornée et de la peau, ainsi que l'état du thymus suggèrent une inhibition notable de la mitose.

4. Après inoculation du carcinome d'Ehrlich, une diminution semblable mais encore plus accentuée des divisions cellulaires de l'épithélium glandulaire du duodénum a pu être constaté.

Les auteurs attribuent la diminution du nombre des mitoses à des substances absorbées de la tumeur. L'inhibition de la division cellulaire précède la cachexie, elle peut être ainsi considérée plutôt comme cause, que conséquence de la cachexie. Les auteurs mettent en corrélation l'inhibition cellulaire intermitotique constatée lors de leurs expériences, avec la formation de la cachexie et de l'anémie tumorale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN, E. : (1941) *Abwehrfermente*. 6^{ème} ed. Dresden. — 2. ANNAU, E., MANGINELLI, A., RÓTH, A. : (1951) Increased weight and mitotic activity in the liver of tumor-bearing rats and mice. *Cancer Res.* *11*, 304. — 3. BLUMENTHAL, F. : (1911) Innere Behandlung und Fürsorge bei Krebskranken. *Ztschr. Krebsforsch.* *10*, 134. — 4. BLUMENTHAL, F., HIRSCHFELD, H. : (1919) Untersuchungen über bösartige Geschwülste bei Pflanzen und ihre Erreger. *Ztschr. Krebsforsch.* *16*, 51. — 5. BLUMENTHAL, F. : (1919) Die chemisch-biologischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Die Ursache der Krebskachexie. *Ztsch. Krebsforsch.* *16*, 58. — 6. BLUMENTHAL, F., WOLFF, H. : (1905) Über Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. *Med. Klin.* *1*, 166. — 7. CARREL, A. : (1925) Effets de l'extrait de sarcomes fusocellulaires sur des cultures pures de fibroblastes. *C. R. Soc. Biol.* *92*, 477—479. — 8. CARREL, A., BURROWS, M. T. : (1911) *J. A. M. A.* *56*, 32, cit. : Carrel, A. [7]. — 9. DEBOVE : (1906) Nature du cancer et de la cachexie cancéreuse. *Presse méd.* — 10. DREW, A. H. : (1923) Growth and differentiation in tissue cultures. *Brit. J. Exper. Path.* *4*, 46. — 10/a. DREW, A. H. : (1923) Cultivation of tissues and tumours in vitro. *Lancet* *1*, 833. — 11. FISCHER—WASELS, B. : (1927) *Allgemeine Geschwulstlehre* Hans Bethel—Bergmann : Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Springer Berlin, Vol. 14/2, 1341. — 12. GIRARD—MANGIN, N. : (1909) Les poisons cancéreux. Masson, Paris. — 13. GIRARD—MANGIN, N., ROGER, H. : (1907) Nouvelles recherches expérimentales sur les poisons cancéreux. *Presse méd.* *241*. — 14. GRAFE, E. : (1929) Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* *1928*, 18. — 81. — 15. GURWITSCH, A., GURWITSCH, L. : (1939) Further studies in the extinguisher and anti extinguisher of cancerous blood. *ref. : Ber. Physiol.* *123*, 296 (1941).

— 16. GYERGYAY, F.: (1957) A neuroendocrin rendszer szerepe a daganatos betegségekben. Editura Medicală, București. — 16/a. GYERGYAY, F., HADNAGY, Cs.: (1957) Die Mitoseaktivität des Hornhaut- und Darmepithels bei Mäusen und Ratten mit transplantierten Geschwülsten. Naturwiss. 44, 381. — 17. HESS, SAXL: (1909) Zur Kenntnis des spezifischen Eigenschaften der Carcinomzelle. Urban & Schwarzenberg, Wien. — 18. KEPINOV, L.: (1909) Über die Eiweißspaltenden Fermente der benignen und malignen Gewebe. Ztschr. Krebsforsch. 7, 517—548. — 19. KÖHLER, V., BAYER, B.: (1951) Die unspezifische Wirkung des Desoxycorticosteronazetats auf die Karzinomkachexie. Med. Mschr. 5, 246. — 20. KUTZSCHE, A.: (1938) Über die Beeinflussung von Transplantumoren durch Tumorlipide. Diss. Frankfurt. 1938, 325, ref. Ber. Physiol. 123, 296, (1941). — 21. LAMBERT, R. A.: (1916) cit. Carrel, A. [7]. — 22. LAWS, J. O., WRIGHT, G. P.: (1952) The frequency of mitosis in the epidermis of normal and tumour-bearing mice. Brit. J. Cancer. 6, 236. — 23. LIEBLEIN, V.: (1910) Zur Kenntnis der proteolytischen Fermente der Krebszelle. Ztschr. Krebsforsch. 9, 609—614. — 24. MAHNET, A., MOSER, H.: (1952) Krebskrankheit und Allergie. Krebsarzt 7, 143. — 25. MONOKI, I., FAZEKAS, L.: (1957) A daganatos betegség a marosvásárhelyi kórbontani intézet anyagában. Orvosi Szemle (Marosvásárhely) 3, 67. — 26. MÜLLER, Fr.: cit. Kepinow, L. [18]. — 27. MÜLLER, Fr., EMERSON: cit. Blumenthal, F., Hirschfeld, H. [4]. — 28. PAGET, G. E.: (1954) Mitotic activity in the human liver. J. Path. Bact. 67, 401. — 29. ROSANOW, N. I.: (1929) Zu den Versuchen zur Erhaltung des Cancertoxins. Ztsch. Krebsforsch. 28, 431—432. — 30. SCHNEIDER, E.: (1929) Die Genese der Krebskachexie. Dtsch. Z. chir. 216, 188. — 31. SIMMONDS, M.: (1904) An welchen Komplikationen sterben Krebskranke? Ztschr. Krebsforsch. 1, 315. — 32. SORESINA, C.: (1939) Recherche su cultura in vitro di sarcoma da benzopirene. Tumori, 25, 644. — 33. SÜMEGI, I.: (1933) Untersuchungen über die Anämie bei dem experimentellen Rattenkrebs. Beitr. path. Anat. 92, 210. — 34. SZENTKIRÁLYI, I., HADNAGY, Cs., GYERGYAY, F., KREPSZ, I., KINDA, K.: (1955) Influența endotoxinelor Bact. coli dyspepsiae asupra troficității organismului și rolul lor în patogenia distrofiei infantile. Pediatria (București) 4, 69—71. — 35. TIMOFEEVSKY, A. D.: (1939) Continuous cultures of tumours of man. ref.: Ber. Physiol. 120, 558, (1940). — 35/a. Тимофеевский, А. Д.: (1947) Эксплантация опухолей человека. Изд. Акад. Наук СССР. Москва. — 36. Уткин, Н. А.: (1955) Влияние очага злокачественного роста на клеточное размножение неопухолевой ткани. Вопросы онкологии, 4. — 37. WALD, B.: (1952) Onkologia, Budapest. — 38. WOLFF, K.: (1940) Rákstatisztika a székesfővárosi Szent Rókus kórház-csoport 1896—1937. évi boncolási anyaga alapján. Budapest. — 39. ZALKA, Ö.: (1940) Rákstatisztika a székesfővárosi Szent István kórház-csoport 1896—1935. évi boncolási anyaga alapján. Budapest.

МИТОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО ОРГАНИЗМА

Ф. ДЬЕРДЬАИ и Ч. ХАДНАДЬ

Авторы исследовали в четырех опытных сериях митотическую активность в тканях мышей и крыс страдающих саркомой и раком.

1. У мышей, привитых саркомой S_1 и R_2 , в стадии, когда опухоли уже развивались и у животных уже проявлялась кахексия, митотическая деятельность эпителия роговицы в значительной степени уменьшалась. У мышей, страдающих саркомой: 22,2%, а у контрольных животных: 66,7%.

2. У крыс, привитых саркомой K_1 в стадии развития опухоли, до проявления кахектического состояния, наблюдается подобное уменьшение митотической активности, но в меньшей степени. У крыс, страдающих саркомой: 25,9%, а у контрольных животных: 35,6%. В опытных сериях 1. и 2. митотическая активность исследовалась после подачи колхицина.

3. Привитых перевиваемым раком M_4 мышей авторы убивали в различных промежуточных времени после имплантации и исследовали в кишке изменения митотической активности. Число митозов — при исчислении на одно поперечное сечение кишки — составляло в среднем в серии опухолевых животных 113,96, а в контрольной серии — 192,29. Число митозов уменьшается как в роговице, так и в коже. Зобная железа опухолевых животных еще до появления кахексии в значительной степени уменьшается.

4. У мышей, привитых раком Эрлиха число митозов в исчислении на поперечное сечение кишки составляло 74,40, а у контрольных животных 177,93.

Авторы приписывают большое значение уменьшению митотической активности в возникновении кахексии и малокровия опухолевых животных и следовательно и людей.

MITOTISCHE AKTIVITÄT DES TUMORÖSEN ORGANISMUS

F. GYERGYAY und CS. HADNAGY

In vier Versuchsreihen wurde die mitotische Aktivität von mit Sarkom und Karzinom behafteten Mäusen und Ratten untersucht.

1. Bei Mäusen, denen Sarkom S_2 und R_1 eingepflegt wurde, verminderte sich die mitotische Aktivität des Hornhautepithels in bedeutendem Masse, sobald die Geschwülste sich bereits entwickelt hatten und die Tiere kachektisch wurden, bei sarkomatösen Mäusen zu 2,22‰, bei den Kontrolltieren zu 6,67‰.

2. Bei mit Sarkom K_1 eingepflegten Ratten erfolgte in der Entwicklungsphase der Geschwülste vor dem Auftreten der Kachexie eine ähnliche Verminderung der mitotischen Aktivität, jedoch von geringerem Ausmass: bei den tumorösen Tieren zu 2,59‰, bei den Kontrollen zu 3,56‰. In den Versuchsserien 1. und 2. wurde die mitotische Aktivität nach Kolchizingenaben untersucht.

3. Die mit weiterimpfbareren Karzinom M_4 eingepflegten Mäuse wurden in verschiedenen Zeiträumen nach der Implantation getötet und die Veränderungen der mitotischen Aktivität im Darm untersucht. Die Zahl der Mitosen — errechnet auf einen Darmquerschnitt — betrug im Durchschnitt bei den tumorösen Tieren 113,96, bei den Kontrollen 192,20. Die Zahl der Mitosen sank sowohl in der Hornhaut, als auch in der Haut. Der Thymus der tumorösen Tiere war noch vor Auftreten der Kachexie bedeutend vermindert.

4. Bei Mäusen die mit Ehrlichschem-Aszites-Krebs eingepflegt wurden, betrug die Zahl der auf einen Darmquerschnitt errechneten Mitosen 74,40, bei der Kontrollserie hingegen 177,93.

Die Verfasser schreiben der verminderten mitotischen Aktivität in der Entstehung der Kachexie und Anämie bei tumorösen Tieren und somit auch bei Menschen eine grosse Bedeutung zu.

Prof. Ferenc GYERGYAY	} Tîrgu-Mureş, Str. Universităţii Nr. 38.
Dr. Csaba HADNAGY	