

cal damage of the spermatozoa were recorded in each case. The results are summarized in the Table.

P. PETERSEN in collaboration with
S. NORDLUND

*Institute of Physiology, University of Lund (Sweden),
February 20, 1958.*

Zusammenfassung

Bullenspermien überleben in N_2 bei 150 atm und $+6^\circ C$ gut 8 Tage (bis 14 Tage). In H_2 bei 100 atm und $+6^\circ C$ nimmt die Überlebensfähigkeit ab. An den Spermien wurden Schäden durch Entwicklung von Gasbläschen bei Drucksenkung beobachtet. Weitere Versuche bei höherem Druck sind in reiner Flüssigkeitsumgebung auszuführen.

Die Wirkung von 4,6-Dinitro-o-kresol auf die Atmung eines experimentellen Rattentumors bei verschiedenen Temperaturen

Da sich die Wirkung von 4,6-Dinitro-o-kresol (DNOC) auf die Gewebsatmung des Warmblüters unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Einflusses der Temperatur wesentlich von der auf die Gewebsatmung des Kaltblüters unterscheidet¹, andererseits aber auch am Tumorgewebe eine Aktivierung der Atmung mit Dinitrophenol-Verbindungen zu erzielen ist², dürfte auch an diesem Gewebe der Temperatur eine Bedeutung zukommen. Wir untersuchten daher den Einfluss von 10^{-5} M DNOC auf die *in vitro*-Atmung eines experimentellen Rattentumors, der durch subkutane Injektion von 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen erzeugt wurde und ein Spindelzell-Sarkom darstellte.

Der Temperaturbereich war $22,5-47,5^\circ C$. Atmungsmessung im indirekten Verfahren nach WARBURG mit Krebs-Bicarbonat-Ringer (ohne Glucose!) als Medium. Versuchsdauer 3 h DNOC wurde entweder zu Versuchsbeginn oder nach 1 h zugesetzt. Sonstige methodische Einzelheiten wie in vorhergehenden Untersuchungen³.

Es ergibt sich (Abb. 1), dass die Tumorumatung schon mit Temperaturerhöhung stark ansteigt, aber durch die angewandte DNOC-Konzentration noch weiter erhöht wird. Die Abbildung 2, welche die Umformung der Resultate in relative Aktivitäten bringt, lässt erkennen, dass diese Förderung systematisch mit Erhöhung der Temperatur erfolgt. Sie offenbart somit einen Verlauf, der im Gegensatz zu dem des Normalgewebes des homoiothermen Tieres, etwa der Leber der Maus¹, steht. Die %-Aktivitäts-Temperatur-Relation des Tumors entspricht daher dem Hemmtyp I nach JOHNSON⁴, das heisst einer Bindung des Inhibitors bzw. Aktivators an aktives und denaturiertes Enzym und ergibt somit eine Beziehung, welche die Atmung der Leber von Kröten unter dem kombinierten Einfluss von DNOC und Temperatur zeigte und welche als für das Gewebe des poikilothermen Tieres typische angesehen werden konnte. Im Sinne der Theorie von JOHNSON muss demnach auch für das Tumorgewebe ein Enzymgleichgewicht von der Art angenommen werden, dass sich aktives und denaturiertes Enzym konzentrationsmässig nahestehen. Dadurch unterscheidet sich das Tumorgewebe wesentlich vom normalen Gewebe des

homoiothermen Tieres, für welches eine extreme Verschiebung des Enzymgleichgewichtes zugunsten der aktiven Phase charakteristisch zu sein scheint¹. Es geht offenbar die dem Tumor zugrundeliegende Korrelationsstörung so weit, dass der Tumor sozusagen poikilotherm im homoiothermen Organismus wird.

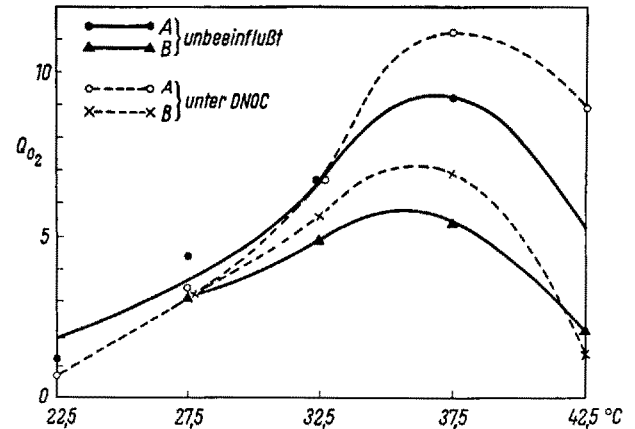


Abb. 1. Atmung des Ratten-Sarkoms unter Temperatur- und DNOC-Einfluss. A Q_{O_2} von 1.-3. h. B Q_{O_2} von 2.-3. h (bei DNOC-Zusatz 1 h nach Versuchsbeginn).

Eine weitgehende Übereinstimmung der DNOC- und Temperaturwirkung auf Kaltblüter- und Tumorgewebe besteht auch darin, dass sich beim Tumor die Aktivierungsenergie (μ) der Atmung gleichfalls erhöht: Bei DNOC von Anfang: $\mu = 18\,300 \rightarrow 27\,800$ cal, bei DNOC nach 1 h: $14\,500 \rightarrow 18\,700$ cal.

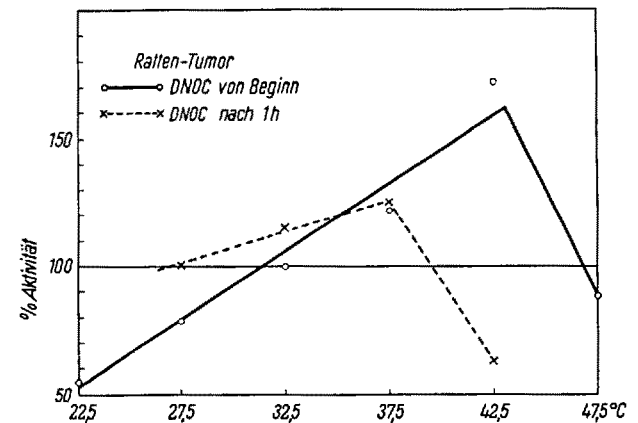


Abb. 2. %-Aktivität der Atmung des Rattentumors unter Einfluss von DNOC bei verschiedenen Temperaturen.

Für eine Übereinstimmung der morphologischen Organisation des Tumorgewebes des Warmblüters mit Geweben poikilothermer Tiere sprechen neue Befunde von ELIAS⁵.

Trotz der weitgehenden Analogie in den Befunden von Tumor- und Kaltblütertumorgewebe bleibt es aber fraglich, ob die Entsprechung für Tumorgewebe überhaupt gilt oder auf unseren Experimentaltumor, der eine für Tumorgewebe ungewöhnlich hohe Atmung zeigte, beschränkt werden muss.

¹ A. LOCKER, vorangehende Mitteilung No. 11.

² P. SIEKEVITZ und V. R. POTTER, *Cancer Res.* 13, 513 (1953). – M. WOODS, *J. Nat. Cancer Inst.* 17, 615 (1956).

³ A. LOCKER *et al.*, *Z. exp. Med.* 117, 519 (1951).

⁴ F. H. JOHNSON, H. EYRING und M. J. POLISSAR, *The Kinetic Basis of Molecular Biology* (New-York-London 1954).

⁵ H. ELIAS, *Acta Hepatol.* 5, 1 (1957).

Die Tumoren wurden von Herrn Doz. E. DEUTSCH im hiesigen Laboratorium mit der ihm von weiland Prof. A. MÜLLER übergebenen Substanz erzeugt und zur weiteren Stoffwechseluntersuchung uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

A. LOCKER und R. HOFER

I. Medizinische Klinik der Universität Wien, 9. Januar 1958.

Summary

(1) The oxygen uptake of an experimental sarcoma of the rat was measured under the influence of 4,6-Dinitro-o-cresol in a range of temperature from 22.5 to 47.5°C.

(2) Dinitrocresol inhibited the respiration of the tumor at low temperatures and stimulated it with rising temperatures, similar to its action on tissues of poikilothermic animals.

(3) An explanation is given in terms of the theory of JOHNSON and our own preceding results.

Die Wirkung der Temperatur auf das Verhalten der Gewebsatmung poikilothermer und homoiothermer Tiere unter dem Einfluss von 4,6-Dinitro-o-kresol

Obwohl seit langem bekannt ist, dass die Gewebsatmung poikilothermer Tiere niedriger ist als die homoiothermer, liegt bis heute keine Untersuchung über die Ursache dieser Unterschiede vor. In dieser Mitteilung wird daher eine Untersuchung über die Gewebsatmung der Leber von Mäusen und Kröten im Temperaturbereich von 17,5 bis 42,5°C vorgelegt, wobei der Einfluss von 4,6-Dinitro-o-kresol (DNOC) im Konzentrationsbereich 10^{-4} bis 10^{-6} M studiert wurde.

Die Gewebsatmungsmessung erfolgte nach dem indirekten Verfahren von WARBURG mit Krebs-Bicarbonat-Ringer als Medium in der für Warm- und Kaltblüter erforderlichen Isotonie. Versuchsdauer 3 h. Weitere methodische Einzelheiten wie in unseren bisherigen Untersuchungen¹.

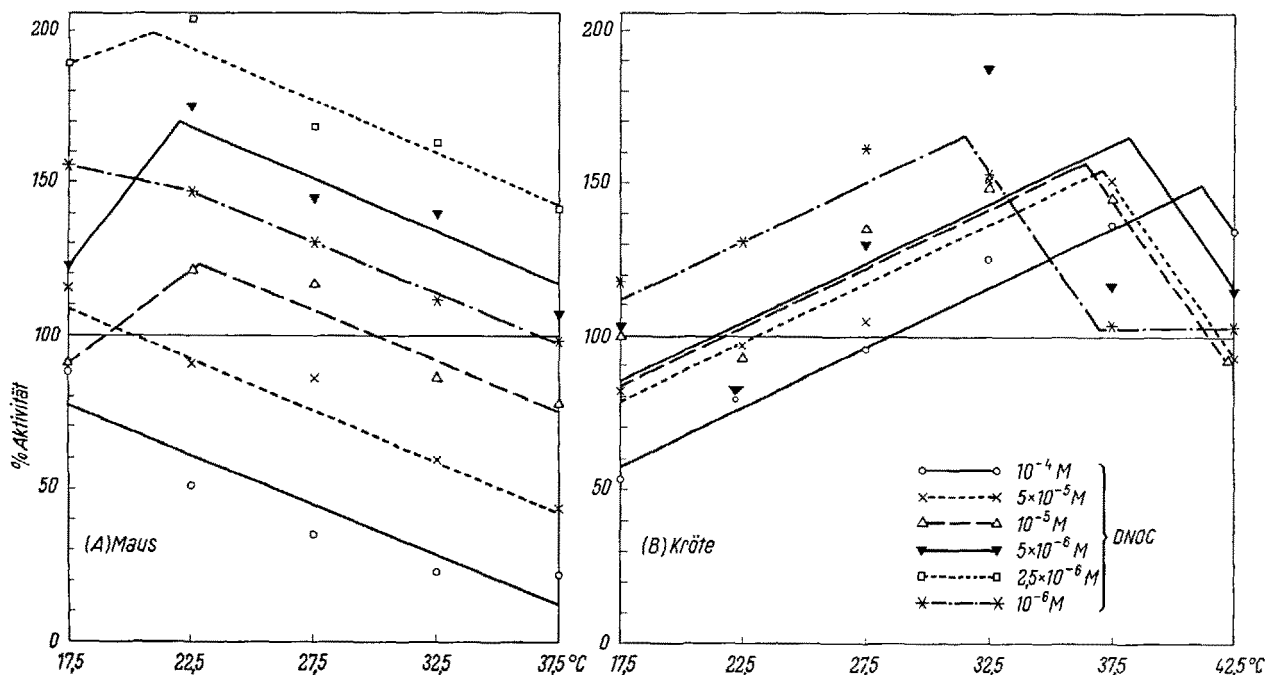
Die Leberatmung zeigt die bekannte Temperaturbeziehung, nämlich allmählichen Anstieg mit einem absoluten Maximum bei 37,5° (Q_{O_2} der Mausleber bei dieser Temperatur: 11,79, der Krötenleber: 1,91). DNOC übt unterschiedliche Wirkungen an den beiden Geweben aus, die gut bei Umformung der Q_{O_2} -Werte in relative Aktivität erfasst werden (Abbildung). Hierbei zeigt sich, dass mit zunehmender Temperatur die Atmung der Mausleber unter DNOC eine zunehmende Verminderung der prozentuellen Aktivität erfährt. Das Umgekehrte ist an der Leber der Kröte der Fall, deren Atmung unter DNOC bei tiefen Temperaturen gehemmt erscheint, aber mit Steigerung der Temperatur eine Förderung erfährt.

Die Aktivierungsenergie (μ) nach ARRHENIUS, berechnet aus der Gewebsatmung im Intervall von 17,5 bis 37,5°C, wird an der Mausleber durch höhere Konzentrationen (10^{-4} M) von DNOC gehemmt ($16900 \rightarrow 3600$ cal), dagegen an der Krötenleber gesteigert ($9300 \rightarrow 17700$ cal).

Diese Ergebnisse können im Lichte der Theorie von JOHNSON² erklärt werden, welche die Zunahme der Aktivität biologischer Systeme mit der Temperatur bzw. ihre Abnahme über dem absoluten Maximum als Folge von Verschiebungen an reversiblen Gleichgewichten ansieht, die an den Enzymen der Zelle zwischen aktiver und inaktiver Form bestehen sollen. Diese Gleichgewichte werden durch chemische Wirkstoffe beeinflusst, wobei 3 typische Hemmformen entstehen, mit denen sich unser Ergebnis konfrontieren lässt. Das Verhalten der Gewebsatmung der Krötenleber nach DNOC (Zunahme der prozentuellen Aktivität mit Erhöhung der Temperatur) ent-

¹ A. LOCKER et al. Z. exper. Med. 117, 519 (1951).

² F. H. JOHNSON, H. EYRING und M. J. POLISSAR, *The Kinetic Basis of Molecular Biology* (New-York-London 1954).



Prozentuelle Aktivität der Gewebsatmung der Leber der 24 h hungernden Maus (A) und der Kröte (Frühlingstiere, B) unter DNOC-Einfluss bei verschiedenen Temperaturen.