

Table I

Action of some inhibitors of the oxidative phosphorylation on the oxygen uptake and histamine release by antigen from sensitized guinea-pig lung slices

Inhibitor		QO ₂ **	Histamine released (μg/g wet weight)		
Concentration	Incub. time* min		Without antigen (a)	With antigen (b)	(b-a)
0	90	5.84 ± 0.29 (4)	3.3 (1)	15.8 ± 1.4 (4) ++	12.5
2,4-dinitrophenol 10 ⁻⁴ M	90	5.89 ± 0.31 (4)	3.4 (1)	5.2 ± 0.35 (4) ++	1.8 + +
0	150	6.92 ± 0.20 (4)	2.5 (1)	9.4 ± 0.47 (4) ++	6.9
2,4-dinitrophenol 10 ⁻⁴ M	150	6.85 ± 0.34 (4)	3.1 (1)	5.1 ± 1.0 (4) ++	2.0 + +
0	30	7.62 ± 0.40 (2)	1.8 (1)	10.2 ± 1.4 (2)	8.4
2,4-dinitrophenol 10 ⁻⁴ M	30	9.00 ± 0.03 (2)	1.9 (1)	2.8 ± 0.5 (2) ++	0.9 + +
0	60	4.54 ± 0.15 (4)	2.5 (1)	3.9 ± 0.17 (4)	1.4
Pentachlorophenol 10 ⁻⁵ M	60	4.39 ± 0.19 (4)	2.4 (1)	3.4 ± 0.22 (4) +	1.0 +
0	60	6.95 ± 0.34 (4)	0.9 (1)	4.5 ± 0.13 (4)	3.6
Pentachlorophenol 2.5 × 10 ⁻⁵ M	60	6.40 ± 0.45 (4)	1.0 (1)	1.1 ± 0.13 (4) ++	0.1 + +
0	60	5.75 ± 0.31 (4)	2.2 (1)	17.0 ± 1.65 (4)'	14.8
Pentachlorophenol 5 × 10 ⁻⁵ M	60	2.98 ± 0.20 (4)	3.0 (1)	3.4 ± 0.18 (4)	0.4 + +
0	120	4.18 ± 0.13 (4)	2.8 (1)	9.0 ± 0.67 (4)	6.2
Azide 1 × 10 ⁻³ M	120	3.25 ± 0.28 (4)	2.8 (1)	5.2 ± 0.26 (4) ++	2.4 + +
0	120	3.97 ± 0.16 (4)	2.0 (1)	16.9 ± 0.5 (4)	14.9
Azide 2.5 × 10 ⁻³ M	120	2.76 ± 0.04 (4)	2.4 (1)	4.1 ± 0.2 (4) ++	1.7 + +
0	120	5.42 ± 0.23 (4)	3.1 (1)	20.6 ± 1.1 (4)	17.5
Azide 5 × 10 ⁻³ M	120	1.96 ± 0.16 (4)	4.3 (1)	4.6 ± 0.2 (4) ++	0.3 + +

* Incubation time before antigen addition.

** Figures taken the 30 min following antigen addition (in parenthesis number of Warburg flasks used).

+ 't' test between the means: P < 0.05.

++ 't' test between the means: P < 0.01.

Table II

Inhibition by 2,4-dinitrophenol of the effect of succinate and α-keto-glutarate on the histamine released during the anaphylactic reaction in vitro

2,4-dinitrophenol, succinate, and α-keto-glutarate		QO ₂ **	Histamine released (μg/g wet weight)		
Concentration	Incub. time* (min)		Without antigen (a)	With antigen (b)	(b-a)
0	120	5.31 ± 0.10 (3)	2.4 (1)	5.2 ± 0.17 (3)	2.8
Succinate 4 × 10 ⁻² M	120	9.81 ± 0.27 (3)	2.8 (1)	7.2 ± 0.65 (3) ++	4.4 + +
Succinate 4 × 10 ⁻² M + DNP 10 ⁻⁴ M	120	9.66 ± 0.79 (3)	3.8 (1)	3.6 ± 0.36 (3) ++	0.0 + +
0	120	4.10 ± 0.21 (3)	3.0 (1)	14.3 ± 0.95 (3)	11.3
Succinate 4 × 10 ⁻² M	120	10.39 ± 0.83 (3)	3.0 (1)	21.9 ± 0.47 (3) ++	18.9 + +
Succinate 4 × 10 ⁻² M + DNP 10 ⁻⁴ M	120	10.40 ± 0.13 (3)	3.1 (1)	3.5 ± 0.12 (3) ++	0.4 + +
α-keto-glutarate 10 ⁻² M	30	7.69 ± 1.10 (2)	0.0 (1)	6.2 ± 0.7 (2)	6.2
α-keto-glutarate 10 ⁻² M + DNP 10 ⁻⁴ M . . .	30	9.95 ± 0.27 (3)	0.0 (1)	1.0 (3) ++	<1.0 + +

* Incubation time before antigen addition.

** Figures taken the 30 min following antigen addition (in parenthesis number of Warburg flasks used).

+ 't' test between the means: P < 0.05.

++ 't' test between the means: P < 0.01.

Résumé

Des expériences ont été faites pour étudier l'influence des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative sur la libération d'histamine pendant la réaction anaphylactique. Une inhibition de la libération d'histamine a été observée, suggérant que des composés phosphorylés riches en énergie sont liés au mécanisme de libération.

Sur les variations stressogènes quantitatives de la sérotonine dans le cerveau

L'étude du rôle de la sérotonine dans le syndrome d'adaptation présente un intérêt particulier. Au cours de

nos recherches sur l'influence de la réserpine sur le système neuro-endocrin des lièvres soumis à l'émotion, nous avons constaté une réponse stressogène notable des cellules neuro-ganglionnaires de la région hypothalamique¹⁻³. Ceci nous a suggéré l'idée d'une étude sur les variations quantitatives de la sérotonine au niveau du cerveau sous l'effet de la frayeur.

¹ R. MILINE, P. ŠTERN et E. ŠERSTNEV, C. R. Assoc. Anatom. 95, 579 (1957).

² R. MILINE, P. ŠTERN, E. ŠERSTNEV et M. MUHIBIĆ, in *Psychotropic Drugs* (Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1957), p. 448.

³ P. ŠTERN, R. MILINE, E. ŠERSTNEV et A. MIHAJLOV, *L'effet de la réserpine sur l'hypothalamus du lièvre*, in *Pathologia Diencephalica*, symposium Internationale Milano (Springer 1958).

Les lièvres, animaux sauvages, constituent le matériel de choix pour cette étude. Un groupe de ces animaux a été sacrifié aussitôt après la capture. Ce groupe était le groupe témoin. Un deuxième groupe a été transporté au laboratoire et soumis à la frayeur causée par la présence d'un chien de chasse pendant 2 h par jour. Les quantités de sérotonine, évaluées comme sérotonine base, sur 1 g de substance cérébrale et selon la méthode d'AMIN *et al.*⁴, ont été déterminées chez les lièvres sacrifiés après 3, 7, 10 et 14 jours d'expérience. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau.

Quantités de sérotonine cérébrale chez des lièvres soumis à l'influence de la peur et exprimées comme sérotonine base

Lièvres	Nombre d'animaux examinés	Quantités de sérotonine en γ
Témoins	5	0,075 ± 0,0061
3 jours sous la peur . . .	3	0,096 ± 0,022
7 jours sous la peur . . .	12	0,102 ± 0,011
10 jours sous la peur . . .	9	0,040 ± 0,015
14 jours sous la peur . . .	11	0,059 ± 0,0098

Ces résultats donnent une preuve que la quantité de sérotonine cérébrale augmente sous l'influence de la frayeur en atteignant son maximum le septième jour, puis s'abaisse au-dessous de la normale, pour remonter, mais sans jamais réatteindre cette normale, à la fin de l'expérience. Cette augmentation initiale de la quantité de sérotonine cérébrale marche de pair avec une augmentation de l'hyperactivité thyroïdienne (effet thyroïdrotrope de la peur)^{1,5}, sans une intervention notable histo-physiologique du cortex surrénal².

Les données acquises démontrent que la sérotonine est sujette à des variations quantitatives notables au cours du stress émotionnel. Elles présentent une preuve de la réaction stressogène d'une substance d'origine cérébrale hautement engagée dans le mécanisme du syndrome d'adaptation.

R. MILINE, P. ŠTERN et S. HUKOVIĆ

Institut d'Histologie et d'Embryologie et Institut de Pharmacologie et de Toxicologie de la Faculté de Médecine, Sarajevo (Yougoslavie), le 18 juin 1958.

Zusammenfassung

Das zerebrale Serotonin unterliegt im Verlaufe eines emotionellen Stress bedeutenden quantitativen Veränderungen. Bei Wildhasen, welche 14 Tage lang Schreckzeichen ausgesetzt waren, vermehrte sich die Menge des Serotonins und erreichte ihr Maximum am 7. Tag. Nachher sinkt die Menge unter den Normalwert, um am Ende der zweiten Woche wieder anzusteigen, wobei sie unter dem Normalwert bleibt.

⁴ A. H. AMIN, T. B. B. CRAWFORD et J. H. GADDUM, *J. Physiol.* 126, 596 (1954).
⁵ P. ŠTERN, R. MILINE et M. ŠČEPOVIĆ, *Schweiz. med. Wschr.* 1956, 415.

In Krebszellen induzierbare anoxygene Energie-wirkung durch O₂-freie Dekokte aus Krebsgeschwülsten

In Auswirkung anaerober Passagenzüchtung anabiotisch gewordene Kulturhefen¹ gären im Zustand der Zytostase ebenso kräftig wie im Normalzustand², trotzdem sind sie aber nicht mehr zu hervortretenden synthetischen Leistungen fähig³, was schon allein aus der Sistierung ihres Wachstums hervorgeht. Nur durch ausreichende Belüftung gelingt es, die Anabiosezellen wieder zur Proliferation zu bringen⁴. Von einer zufälligen Beobachtung ausgehend, stellten wir nun letzthin fest⁵, dass es – an Stelle von Sauerstoff – auch durch Zusatz von O₂-freien Dekokten aus tierischen und menschlichen Krebsgeschwülsten möglich ist, die anoxybiotisch hervorgerufene Zytostase unter anaeroben Bedingungen aufzuheben und die Zellvermehrung weitgehend zu reaktivieren. Es handelt sich hierbei um einen bisher unbekannten anoxygenen Energieprozess, an dessen Zustandekommen, wie wir nachweisen konnten⁶, elektronenübertragende Cofaktoren (Elektronenakzeptoren) beteiligt sind. Zu diesen gehört jedoch nicht DPN⁷, wie die anabiotischen Testungen ergeben haben, so dass demzufolge Gärung und Glykolyse mit dem obigen Prozess der anoxygenen Energiebildung nicht identisch sind⁸.

Nachdem es sich gezeigt hatte, dass in sämtlichen von uns untersuchten malignen Tumoren, tierischen wie menschlichen, energiefreisetzende Cofaktoren nachweisbar sind⁹, war die Frage von nächstliegendem Interesse, ob sich auch *Krebszellen* in ähnlicher Weise wie Hefezellen reaktivieren lassen, wenn sie im anoxybiotischen Medium der Wirkung von O₂-freiem Krebskochaft ausgesetzt werden. Erfahrungsgemäss ist es in der Gewebezüchtung nicht erreichbar, was wir kürzlich unter energetischem Aspekt kritisch herausstellten¹⁰, Krebsgewebe – trotz seiner spezifisch glykolytischen Potenz¹¹ – anaerob *in vitro* weiterzuzüchten oder für längere Zeit am Leben zu erhalten¹².

Um nun eine Entscheidung darüber herbeizuführen, ob Krebszellen in der Anoxybiose – mit und ohne Zusatz von Krebskochaft¹³ – ein unterschiedliches Verhalten zutage

¹ F. WINDISCH, H. HAEHN und W. HEUMANN, *Arch. Geschwulstforsch.* 6, 64 (1953).
² F. WINDISCH, W. HEUMANN und CHR. GOSLICH, *Biol. Zbl.* 74, 646 (1955).
³ F. WINDISCH, W. HEUMANN und CHR. GOSLICH, *Z. Naturforsch.* 8b, 305 (1953).
⁴ F. WINDISCH, W. HEUMANN und CHR. GOSLICH, *Z. Naturforsch.* 8b, 310 (1953).
⁵ F. WINDISCH, H. HAEHN, W. HEUMANN, W. NORDHEIM und B. KROLL, *Naturwiss.* 44, 95 (1957). – F. WINDISCH, W. HEUMANN und W. NORDHEIM, *Z. Naturforsch.* 12b, 348 (1957).
⁶ F. WINDISCH, H. HAEHN, W. NORDHEIM und W. HEUMANN, *Z. Naturforsch.* (im Druck).
⁷ F. WINDISCH, U. GERHARDT und W. NORDHEIM, *Naturwiss.* (im Druck).
⁸ F. WINDISCH, *Proceedings of the International Symposium on Enzyme Chemistry*, Tokio 1957 (erscheint Juni 1958).
⁹ F. WINDISCH, W. NORDHEIM und W. HEUMANN, *Z. Krebsforsch.* (im Druck).
¹⁰ F. WINDISCH, H. HAEHN, W. HEUMANN, W. NORDHEIM und H. KERNER, *Naturwiss.* (im Druck).
¹¹ D. BURK, Addendum zu O. WARBURG, *Science* 123, 309 (1956).
¹² O. WARBURG, F. WIND und E. NEGELEIN, *Klin. Wschr.* 5, 829 (1926).
¹³ Dekokte aus normalen Embryonal-, Organ- und Drüsen-geweben sind ebenfalls wirksam, nicht dagegen aus Muskelgeweben (F. WINDISCH, Vortrag Berliner physiol. Ges. 10. 6. 1958, Ref.: *Klin. Wschr.*). – Das Spezifische der durch Zellkochaft auslösbarer an-