

Iproniazid and implantation in mice.
Days of pregnancy were counted with day 1 as the day on which the vaginal plug was observed. Injections in saline subcutaneously

Iproniazid mg/kg	Day of treatment	Number of successful pregnancies versus number of ♀ with vaginal plugs
2 x 12	6, 7	6/6
2 x 25	6, 7	6/6
2 x 50	6, 7	3/3
2 x 100	6, 7	9/10
2 x 200	6, 7	2/2
0		8/8
100	6	4/4
100	5	3/6
100	5	3/3
0		8/10
100, 50	4, 5	3/4
100	4	2/3
0		2/3
2 x 100	4, 5	12/12
0		14/16

Zusammenfassung. Iproniazid-Behandlung von befruchteten Mäusen soll durch Serotoninanhäufung mit der Implantation interferieren. Unsere gezielten Versuche ergeben bei mit Iproniazid behandelten Mäusen normale Fruchtbarkeit. Wir schliessen, dass Iproniazid nicht spezifisch mit der Implantation interferieren kann.

E. FLÜCKIGER and R. SALZMANN

Pharmakologische Laboratorien, SANDOZ AG, Basel,
December 20, 1960.

Serotoninantagonismus an der Placenta

Serotonin-Injektionen lösen bei Ratte und Maus leicht Infärbierungen verschiedener Organe aus, weshalb vorgeschlagen wurde, diese Erscheinung an der Ratteniere zur Testierung von Serotoninantagonisten zu verwenden¹; die hierfür verwendete intraperitoneale Dosis von Serotonin beträgt 100 mg/kg. Wir haben festgestellt, dass die Placenta in der zweiten Hälfte der Tragzeit bei Maus und Ratte auf bedeutend geringere Mengen subkutan verabreichtes Serotonin anspricht, ohne dass in der Niere oder einem anderen Organ makroskopisch Infarkterscheinungen beobachtet werden. Die vaskuläre Reaktion der Placenta auf Serotonin führt bei geeigneter Dosierung zum Tod der Foeten innerhalb 3-4 h. Dieser Serotonineffekt schien uns dank seiner Eindeutigkeit und Raschheit geeignet, die Wirksamkeit von Serotoninantagonisten miteinander zu vergleichen.

Serotonin in 0,9% NaCl wurde subkutan 17-19 Tage trächtigen Mäusen 30 min nach Vorbehandlung injiziert. Die Vorbehandlung bestand in subkutaner Injektion von 0,3-0,5 cm³ 0,9% NaCl mit oder ohne Antagonist. 4 h nach der Serotonininjektion wurden die Tiere im Ätherrausch dekapiert und geöffnet: In den eröffneten Uteri wurde die Zahl der toten und lebenden Foeten gezählt und der Zustand der Placenta notiert. Als Kriterium für den Serotoninantagonismus wurde also das Überleben von Foeten nach einer sicher tödenden Serotoninosis verwendet. Im Bereich der ED₅₀ wurden pro Dosis minimal 5 Weibchen bzw. 50 Foeten zur Beurteilung der Schutzwirkung verwendet. Die ED₅₀ der Serotonin-Antagonisten wurde nach der Probit-Methode graphisch ermittelt.

Folgende Stoffe wurden verglichen: 1. D-Lysergsäure-diaethylamid (LSD-25, Delysid®). 2. 1-Methyl-D-Lysergsäure-propanolamid (PML-946). 3. 1-Methyl-D-Lysergsäure-butanolamid (UML-491, Deseril®).

Resultate. Nach Vorversuchen wurden als Serotoninosis 15 mg/kg und eine Wartefrist von 4 h gewählt: bei insgesamt 26 Kontrolltieren wurden so 144 von 152 Foeten getötet.

Die drei untersuchten Serotoninantagonisten erwiesen sich auch in dieser Versuchsanordnung als stark aktiv: Ihre Dosis-Wirkungskurven verlaufen im mittleren Wirkungsbereich parallel zueinander, so dass ein direkter Vergleich ihrer ED₅₀ zulässig ist.

Für LSD wurde eine ED₅₀ von ca. 30 µg/kg ermittelt. PML erzielte eine ED₅₀ von 9 µg/kg, und für UML wurde bei 3,7 µg/kg Maus noch eine 50%ige Schutzwirkung gefunden. UML (Deseril®) erwies sich somit als rund 8mal wirksamer als LSD und ca. 2,5mal wirksamer als sein Propanolaloges PML.

Am Serotoninödem der Rattenpote wurde ein Aktivitätsverhältnis LSD:PML:UML von 1:2,6:4,4 gefunden² und am isolierten Rattenuterus ist UML 4mal stärker serotoninhemmend als LSD³. An der Placenta kann sich, wie die vorliegenden Versuche ergaben, der die Serotoninhemmung steigernde Effekt der 1-Methylierung der D-Lysergsäure noch stärker entfalten; dies wird besonders deutlich beim Vergleich der verwendeten Dosen von Agonist und Antagonist, die im Falle von UML (Deseril®) bei 50% Hemmwirkung an der Placenta sich wie 1:4000 verhalten.

Es dürfte deshalb von Interesse sein, den Wirkungsmechanismus, der diesem Antagonismus an der Placenta zugrunde liegt, näher zu untersuchen.

Summary. The placentae of 17 to 19 days pregnant mice respond to subcutaneous serotonin (15 mg/kg) with vascular changes which lead to the death of the fetuses in 3-4 h. Pretreatment of the females with D-lysergic acid derivatives preserves the life of the young. Thus, LSD showed an ED₅₀ of only 30 µg/kg, while UML (Deseril®) gave an ED₅₀ of 3.7 µg/kg. PML takes an intermediate position. At a 50% efficiency level, UML (Deseril®) antagonises the effect of a 4000 times higher dose of serotonin.

E. FLÜCKIGER und R. SALZMANN
Pharmakologische Laboratorien der SANDOZ AG., Basel,
29. Dezember 1960.

¹ G. JASMIN und P. BOIS, Labor. Investig. 9, 503 (1960).

² W. DOEPFNER und A. CERLETTI, Int. Arch. Allergy 12, 89 (1958).

³ A. FANCHAMPS, W. DOEPFNER, H. WEIDMANN und A. CERLETTI, Schweiz. med. Wschr. 90, 1040 (1960).

PRO EXPERIMENTIS

The First Axenic Cultivation of a Rotifer Species¹

The cultivation, in the absence of living organisms (and living cells) of other species, for long periods and with repeated subculturing—in other words, the sustained axenic cultivation—of members of the aschelminth Class Rotifera has not been claimed heretofore². Two groups of

¹ The early part of this work was done at the Laboratory of Comparative Biology, Kaiser Foundation Research Institute, Richmond (California) and was supported, in part, by Grants G-6018 and G-13138 from the National Science Foundation.

² Except in a brief abstract: E. C. DOUGHERTY, B. SOLBERG, and D. JOANNE FERRAL, Anat. Rec. 138, 344 (1960).