

Zellatmungskette die Ursache für diesen verzögerten  $O_2$ -Umsatz zu suchen ist. Er liegt sicher nicht in einer Glykogenentleerung der Leber; denn wie unsere Untersuchungen über die 24-h-Rhythmus des  $QO_2$  der Rattenleber gezeigt haben, erreicht der  $QO_2$  die höchsten Werte wenn der Glykogengehalt am tiefsten ist<sup>6</sup>.

Früher wurde die Messung der tiefen Darmtemperatur oder der LeberTemperatur als indirekte Methode zur Bestimmung des oxydativen Stoffwechsels der Leber verwendet. Danach war die Senkung der Temperatur Ausdruck verminderter  $O_2$ -Umsatzes. Messungen der Temperatur der Leber von Kaninchen ergaben während einer Beobachtungsperiode von 4 h eine Temperatursenkung von 4°C nach Überführung der Tiere in 10%  $O_2$ . Die Temperatursenkung setzte sofort ein und erreichte den tiefsten Wert nach 3-4 h<sup>7</sup>. FLÜCKIGER und VERZÁR<sup>8</sup> untersuchten die tiefe Darmtemperatur von Ratten im Unterdruck bei 350 mm Hg. Die Temperatur fiel ebenfalls nach kurzer Zeit, doch wurden die Ausgangswerte innerhalb von 4 Tagen wieder erreicht.

Die tiefe Darmtemperatur wurde von uns nicht gemessen. Bei einem Vergleich der Ergebnisse der Untersuchungen über den Temperaturabfall bei  $O_2$ -Mangel mit unseren Ergebnissen wird jedoch klar, dass die Messung der tiefen Körpertemperatur in der Nähe der Leber oder in der Leber selbst kein sicherer Parameter zur Erfassung der Adaptation des  $O_2$ -Umsatzes der Leber ist. Nach unseren Untersuchungen war der  $O_2$ -Umsatz am stärksten herabgesetzt, als nach den Untersuchungen von FLÜCKIGER und VERZÁR die Temperatur wieder normal

war. Hier liegen danach verschiedene Adaptationsvorgänge vor, die erst durch die Art der Methoden erkennbar werden und sich voneinander trennen lassen.

**Summary.** The  $O_2$ -consumption of liver tissue of male rats of different ages during the first 10 days at an altitude of 3540 m was significantly decreased on the 5th and 7th day. The deviation from the controls at ground level was - 19% in 40-day-old and - 30% in 11-month-old male rats.

M. KIKUCHI<sup>9</sup> und W. H. WEIHE<sup>10</sup>

Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch, Bern (Schweiz), 29. Juli 1964.

<sup>6</sup> M. KIKUCHI und W. H. WEIHE, Exper. 20, 704 (1964).

<sup>7</sup> A. GOEBEL und W. KLANTE, Z. ges. exp. Med. 121, 84 (1953).

<sup>8</sup> E. FLÜCKIGER und F. VERZÁR, Helv. physiol. Acta 10, 349 (1952).

<sup>9</sup> Institut für Hygiene, Medizinische Fakultät, Juntendo Universität, Tokyo, Japan. Auslandsstipendiat der Schweizerischen Regierung (1963-64). Für die Überlassung eines Laboratoriums und der Apparate möchte ich Herrn Prof. A. v. MURALT auch an dieser Stelle danken.

<sup>10</sup> Die Arbeit wurde unterstützt von der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Deutschland. Ein Teil der Versuchstiere wurde uns freundlicherweise von der Hoffmann-La Roche AG, Basel, durch Herrn Dr. LOOSLI, Füllinsdorf (BL) zur Verfügung gestellt.

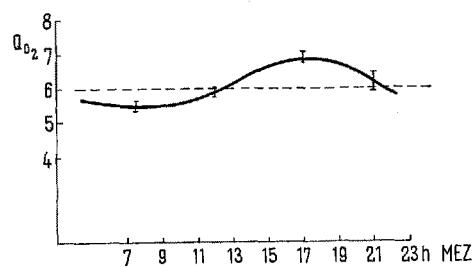
### Tagesperiodik des $O_2$ -Umsatzes der Rattenleber

Es kann vorausgesetzt werden, dass alle physiologischen Funktionen im Organismus eine Tagesperiodik aufweisen<sup>1</sup>. Die Funktionen haben danach in ca. 24 h Phasen mit hoher und niedriger Aktivität. Die Untersuchungen der Tagesperiodik einer physiologischen Funktion ermöglicht es, für das Experiment die Zeit zu wählen, zu der sie die für die Fragestellung gewünschte Aktivität zeigt. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen über den Sauerstoffumsatz der Leber während der Höhenakklimatisation<sup>2</sup> war über die Tagesperiodik der Atmung des Lebergewebes *in vitro* nichts bekannt<sup>3</sup>. Wir haben die Tagesperiodik bei jungen Ratten im Alter von 40-50 Tagen untersucht. Von allen Lebensphasen der Ratte ist der Sauerstoffumsatz in dieser Altersperiode am höchsten und deshalb sind tagesperiodische Schwankungen am deutlichsten ausgeprägt<sup>4</sup>.

**Material und Methoden.** Verwendet wurden männliche Sprague-Dawley Ratten unserer Zucht, Alter 40-50 Tage, frei von muriner Pneumonie. Die Tiere wurden in geräumigen Käfigen auf Hobelspänen gehalten; sie erhielten Wasser und Standardfutter (Altromin R) *ad libitum*; Raumtemperatur 22°C, R.F. 40-60%, Kunstdtag von 07.00-19.00 h. Töten der Tiere im Ätherrausch durch Ausbluten über die Bauchaorta. Schneiden der Leber über Eis nach DEUTSCH<sup>5</sup>, Schnittdicke ca. 0,5 mm, Bestimmung des  $QO_2$  nach Warburg: 40-60 mg Feuchtgewebe pro Gefäß, Krebs-Ringer-Phosphatlösung ( $CaCl_2 = 0,61\%$ ) als Medium, pH 7,3, Gasphase 100%  $O_2$ ,

Wasserbadtemperatur 37,5°C. Berechnung des  $QO_2$  als  $mm^3 O_2/mg$  Leber Trockengewicht/h.

**Ergebnis.** Die Ergebnisse der Messungen sind in der Figur eingetragen. Die  $QO_2$ -Werte lagen morgens um



Tageszeitliche Änderung des  $O_2$ -Umsatzes von Lebergewebe ( $QO_2$ ) *in vitro* (Mittelwerte mit Standardfehler), MEZ = Mitteleuropäische Zeit.

<sup>1</sup> J. ASCHOFF, in *Die Umwelt der Versuchstiere*. Int. Z. Vitaminforsch., Beiheft Nr. 9 (W. H. WEIHE, Hrsg.).

<sup>2</sup> M. KIKUCHI und W. H. WEIHE, Exper. 20, 704 (1964).

<sup>3</sup> M. KIKUCHI und W. H. WEIHE, Int. J. Biometeor., in press.

<sup>4</sup> M. KIKUCHI und W. H. WEIHE, in Vorbereitung.

<sup>5</sup> W. DEUTSCH, J. Physiol. (Lond.) 87, 56 P (1936).

07.30 am tiefsten, bei langsamem Anstieg erreichten sie gegen 17.00 den höchsten Wert, um von dann ab wieder zu fallen. Der Mittelwert war abends 33% höher als morgens ( $P < 0,001$ ).

Die Tagesperiodik des Gesamt- $O_2$ -Verbrauchs haben FUHRMAN, McLIN und TURNER<sup>6</sup> bei Mäusen untersucht. Der  $O_2$ -Umsatz war morgens höher als abends. Es ergab sich eine positive Korrelation mit der lokomotorischen Aktivität, so dass sich die  $O_2$ -Umsatzsteigerung über die Muskelaktivität erklären liess. Die Ratte schlafst während der Zeit des minimalen  $O_2$ -Umsatzes der Leber und wird erst aktiv nach Überschreiten des Maximums am Nachmittag (Figur). Gegen 18.00 beginnt sie zu laufen und zu fressen<sup>7</sup>. Das Maximum des  $O_2$ -Umsatzes der Leber fällt also zusammen mit dem Beginn der nächtlichen Aktivitätsphase, wenn der Leberglykogengehalt am tiefsten ist<sup>1,8</sup>.

**Summary.** There is a 24 h periodicity of the rat liver tissue respiration ( $QO_2$ ) with maximal values at about 07.30 h and minimal values at about 17.00 h.

M. KIKUCHI<sup>9</sup> und W. H. WEIHE<sup>10</sup>

*Hochalpine Forschungsstation Jungfraujoch, Bern (Schweiz), 29. Juli 1964.*

<sup>6</sup> G. J. FUHRMAN, E. D. McLIN und M. L. TURNER, Am. J. Physiol. 147, 284 (1946).

<sup>7</sup> W. H. WEIHE, *Die Umwelt der Versuchstiere*, Int. Z. Vitaminforsch., Beihft Nr. 9 (W. H. WEIHE, Hrsg.).

<sup>8</sup> F. HALBERG, P. G. ALBRECHT und C. P. BARNUM JR., Am. J. Physiol. 199, 400 (1960).

<sup>9</sup> Institut für Hygiene, Medizinische Fakultät der Juntendo Universität, Tokyo, Japan. Auslandsstipendiat der Schweizerischen Regierung (1963/64).

<sup>10</sup> Die Arbeit wurde unterstützt von der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften, Deutschland.

### Pituitary-Adrenal Stimulation Induced by Lethal Doses of 1-Aminocyclopentanecarboxylic Acid

Lethal doses of 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (NSC-1026) are known to cause various pathological changes in intact rats<sup>1,2</sup>. The adrenal glands become very dark and hemorrhagic, the thymus gland atrophies, and ulcerous areas appear in the stomach. The conditions are not present in NSC-1026 treated adrenalectomized rats. These gross symptoms, *per se*, are indicative of adrenal hyperactivity<sup>3,4</sup>. This is further proven by the fact that they are not present in adrenalectomized animals.

Hypophysectomized and reserpine treated animals were employed to determine the nature of the 1026 action on the pituitary-adrenal system.

A total of 15 male Wistar rats (150–175 g) were used. Seven rats were given 1500 mg/kg NSC-1026 intraperitoneally, four received 400 mg/kg, and four were controls. All received daily subcutaneous injections of 1 mg/kg reserpine. Male hypophysectomized rats (approximately 200 g) were obtained from Simonsen Laboratories, Gilroy (California). Five rats were given 1500 mg/kg NSC-1026 intraperitoneally, five received 400 mg/kg NSC-1026, and three remained as untreated controls. All were given food and water *ad libitum*.

On the third day following treatment with 1500 mg/kg NSC-1026 and reserpine, two rats, which were near death, were killed and autopsied. These showed typical stomach ulcers, enlarged adrenals, and diarrhea. However, the thymus glands were normal in size and color. A control rat, also sacrificed at this time, possessed normal appearing organs. The remaining controls and treated rats were autopsied on the fourth day after treatment. The above results were confirmed. Rats receiving 400 mg/kg NSC-1026 were sacrificed in a moribund condition on the seventh and eighth day after injection. These also substantiated the above findings.

Hypophysectomized rats receiving 1500 mg/kg NSC-1026 died on the third and fourth days after injection. Autopsy disclosed normal appearing intestines and thymus but small adrenals. Those injected with 400 mg/kg 1026 died seven and eight days following injection and appeared similar to those treated with the higher dose.

Sacrificed control rats were identical to the treated rats.

The gross pathological changes induced by lethal doses of NSC-1026 were thought to be the result of a stress response. Experimental evidence obtained by treatment with reserpine, which is reported to prevent adrenal hypertrophy by blocking the release of ACTH induced by stressful stimuli<sup>5</sup>, seemed inconclusive. The thymus glands remained normal in appearance, but ulcers and adrenal enlargement were present. However, it is known that pharmacological blockage is often relative to the degree of the strength of the stimulating agent. Hypophysectomized animals provided the logical check on the presence of NSC-1026-induced stress and the activation of the pituitary-adrenal axis, and such activation was evident. Hypophysectomized rats showed none of the pathological symptoms of 1026 treated intact rats.

**Zusammenfassung.** Hypophysenlose Ratten zeigten nach Injektion von 1-Aminocyclopentancarboxylsäure (NSC-1026) keine pathologischen Symptome, wie normale mit dieser Substanz behandelte Tiere. Vergleichsversuche mit Reserpin-vorbehandelten Ratten, nachbehandelt mit NSC-1026, erbrachten keine befriedigenden Resultate.

L. M. CROFALO and M. E. ROBERTS

*Pasadena Foundation for Medical Research, Pasadena (Calif. USA), July 6, 1964.*

<sup>1</sup> Food and Drug Administration Report on NSC-1026, May 15 (1958).

<sup>2</sup> R. B. ROSS, C. I. NOLL, W. C. J. ROSS, M. V. NEDKARNI, B. H. MORRISON JR., and H. W. BOND, J. Med. Pharm. Chem. 3, 1 (1961).

<sup>3</sup> S. J. GRAY, J. A. BENSON JR., R. W. REIFENSTEIN, and H. M. SPIRO, J. Am. med. Assoc. 147, 1529 (1951).

<sup>4</sup> H. SELYE, Perspectives Biol. Med. 2, 403 (1959).

<sup>5</sup> R. P. MAICKEL, E. O. WESTERMANN, and B. B. BRODIE, J. Pharmacol. exp. Therap. 134, 167 (1961).