

support by the results of LAJOS¹, HORN, and SÁNDOR², who found that deficiency in vitamin A resulted in a disorder of the oxidations and assimilations of cells.

IVÁNOVICS is of the view that raphanin does, like other antibiotic substances, enter into a reaction with the SH-radix contained in the body of bacteria.

A. DÓSA

Medicolegal Department, University of Szeged, July 1, 1949.

Zusammenfassung

Raphanin vermag in einer passenden Konzentration (1:100–1:200) das Wachstum von farbstoffbildenden Fadenpilzen vollkommen zu verhindern. Ihr Widerstand gegen Raphanin ist ebenso groß wie der der Sproßpilze. Ihr Wachstum wird durch Raphanin früher und stärker geschädigt als ihre Fähigkeit, Farbstoff zu erzeugen. Unter der Einwirkung von Mohrrübensaft wachsen sie schneller, und ihre Farben werden früher aufgebaut. Auf einem karotinhaltigen Medium kommt die das Wachstum und die die Pigmenterzeugung schädigende Wirkung des Raphanins weniger zur Geltung als auf einem gewöhnlichen Nährboden.

¹ L. LAJOS, Orvostudományi beszámoló 9, 536 (1948).

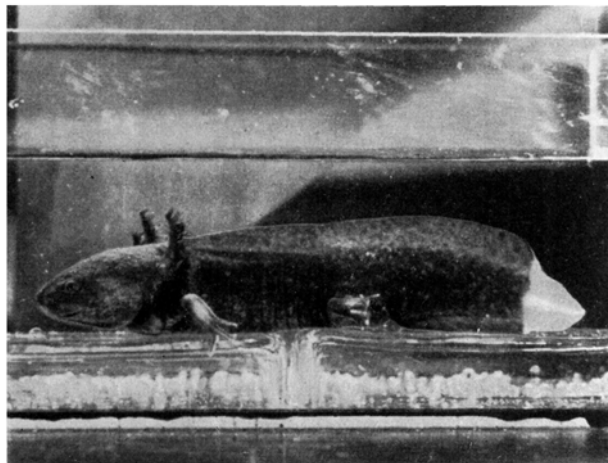
² Z. HORN and I. SÁNDOR, Orvostudományi beszámoló, cit. by Lajos László, 9, 536 (1948).

Action inhibitrice du thiouracil sur la mélanogénèse de la queue d'Axolotl en régénération

La thiourée et ses dérivés (thiouracil, méthyl- et propyl-thiouracil) sont employés aujourd'hui couramment pour le traitement des hyperthyroïses. Leur action pharmacologique et thérapeutique a été étudiée sous tous ses aspects; on connaît également leur influence sur différents systèmes enzymatiques, à laquelle on peut attribuer leur activité pharmacodynamique. Avant l'introduction du thiouracil dans la thérapeutique antithyroïdienne, DENNY a préconisé la thiourée comme agent inhibiteur du noircissement de différents tissus végétaux et en particulier des jus de fruits¹. Pendant la dernière guerre, la thiourée a parfois été utilisée en Suisse pour empêcher que la purée de pommes de terre crue, employée pour la panification, ne noircisse².

Les propriétés strumigènes de ces corps étaient inconnues chez nous à cette époque. Depuis, plusieurs auteurs ont démontré que le point d'impact des thiourées en tant que médicaments thyro-inhibiteurs devait être localisé dans le système enzymatique de la glande thyroïde³. D'assez nombreux ferments furent soumis à l'action du thiouracil ou d'un de ses dérivés. Quelques-uns se sont montrés sensibles, mais c'est surtout le groupe des phénolases qui a retenu l'intérêt des différents chercheurs. Les mono- et polyphénoloxydases sont des ferments hydrosolubles très répandus dans les règnes végétal et animal; ils contribuent à la formation des pigments noirs ou mélanines. Ces ferments semblent particulièrement sensibles à l'effet de la thiourée et de

ses dérivés strumigènes¹. Un de ces dérivés, l' α -naphthylthiourée, plus connu sous le nom d'Antu, est une des substances les plus actives vis-à-vis de ce système fermentaire². L'action inhibitrice de la mélanogénèse peut aussi se manifester *in vivo*. C'est ainsi que RICHTER et CLISBY³ ont montré que l'ingestion prolongée de phénylthiourée déterminait chez des rats noirs une dépigmentation du pelage, observation confirmée depuis par DIEKE⁴. Nous avons pu constater un effet analogue du thiouracil chez l'Axolotl.



Axolotl ayant reçu pendant 8 semaines du thiouracil *per os*. Extrémité caudale régénérée et dépigmentée.

Voici comment nous avons procédé: Des axolotls noirs, âgés de 2 ans environ, sont anesthésiés dans de l'eau chloroformée. La pointe de la queue est raccourcie de 3 centimètres par un coup de bistouri vertical. Hémostase par coagulation thermique. Deux jours après l'opération, on institue le traitement par le thiouracil. Cinq axolotls reçoivent pendant 8 semaines, par la sonde gastrique, 0,5 g de thiouracil par kg (en suspension dans une solution de gomme adragante), tous les jours sauf les samedi et dimanche. Cinq autres axolotls opérés de la même façon servent de témoins; au lieu de thiouracil, ils reçoivent simplement la solution de gomme adragante. La vitesse de régénération et l'état de pigmentation de l'extrémité caudale sont notés toutes les semaines.

Dès la première semaine de traitement, on constate que le régénérat reste incolore chez les animaux traités par le thiouracil, tandis que celui des témoins prend assez vite une coloration quasi-normale. Au bout de 8 semaines de traitement, le régénérat des animaux témoins ne se distingue du reste du corps que par une nuance un peu moins foncée; les animaux ayant reçu du thiouracil par contre, ont l'extrémité caudale blanche (Figure).

Au microscope, on distingue les contours des cellules arboriformes étalées qui, chez l'animal normal, forment les mélanocytes. Ces cellules ne contiennent pas trace de mélanine. Cette absence de mélanine est d'ailleurs rapidement réversible. Dès le quatrième jour après la

¹ F.E.DENNY, Contribution of Boyce Thompson Institute 7, 55 (1935); *ib.* 12, 309 (1942).

² F.CHODAT et G.DUPARC, *Helv. chim. acta* 27, 1, 334 (1944).

³ E.B.ASTWOOD, *J. Pharmacol.* 78, 79 (1943). – R.W.RAWSON *c.s.*, *Endocrinology* 34, 245 (1944); *J. Clin. Endocrinology* 4, 201 (1944); *J. Amer. Med. Ass.* 127, 69 (1945). – K.E.PASCHKIS *c.s.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 60, 148 (1945).

¹ F.BERNHEIM et M.L.C.BERNHEIM, *J. Biol. Chem.* 145, 213 (1942). – K.E.PASCHKIS *c.s.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 57, 37 (1944). – C. DU CHALLOT, *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 23, 945 (1947).

² K.P.DUBOIS et W.F.ERWAY, *J. Biol. Chem.* 165, 711 (1946).

³ C.P.RICHTER et K.H.CLISBY, *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 48, 684 (1941).

⁴ S.H.DIEKE, *Endocrinology* 40, 123 (1947).

suspension du traitement, le régénérat prend une teinte noirâtre et au bout de quinze jours, il n'existe plus de différence entre les animaux traités par le thiouracil et les témoins.

Conclusion: Le thiouracil possède, comme beaucoup de dérivés de la thiourée, une action antimélanique, qui peut être mise en évidence *in vivo* chez l'Axolotl, sur la queue en voie de régénération.

R. JAKES

Laboratoires scientifiques, J. R. Geigy S.A., Bâle, le 14 décembre 1949.

Zusammenfassung

Thiouracil hemmt – wie auch andere Derivate des Thioharnstoffs – die Bildung von Melaninen. Diese Wirkung kann *in vivo* eindrücklich am regenerierenden Schwanzende von Axolotl demonstriert werden: Verabreicht man diesen Tieren nach Kürzung des Schwanzes Thiouracil, so wird die Pigmentierung im nachwachsenden Schwanzende unterdrückt. Die normale Pigmentierung des Schwanzendes setzt kurze Zeit nach Aufhören der Thiouracilfütterung wieder ein.

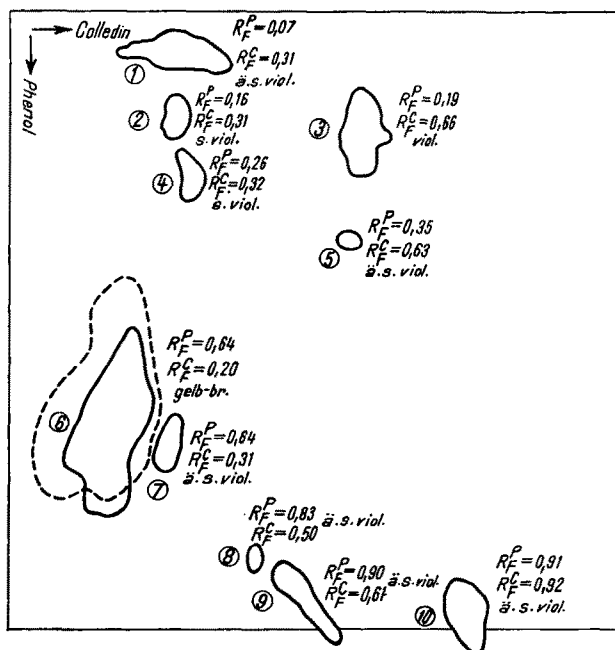
Papierchromatographische Untersuchungen des Magensaftes bei Carcinoma ventriculi¹

Die in den letzten Jahren von CONSDEN, GORDON und MARTIN² entwickelte Methode der Chromatographie auf Filterpapier ermöglicht die qualitative Bestimmung von Aminosäuren und niederen Peptiden in sehr kleinen Mengen. Wir haben von dieser Methode zur Analyse des Magensaftes von zwei Patienten mit Magenkarzinom Gebrauch gemacht, um die Möglichkeit einer Frühdiagnose auf diesem Wege zu prüfen. Bei beiden Fällen handelte es sich um nichtstenosierende Karzinome, deren Diagnose postoperativ histologisch gesichert wurde. Die Entnahme des Magensaftes erfolgte unter den üblichen Kautelen nüchtern. Es wurden mehrere Chromatogramme mit übereinstimmendem Ergebnis aufgenommen. Dabei kam sowohl die eindimensionale Chromatographie in Phenol und Collidin wie die zweidimensionale mit denselben beweglichen Phasen zur Anwendung. Zur Identifizierung der einzelnen Aminosäuren dienten die Tabellen von CONSDEN, GORDON und MARTIN³ und von DENT⁴. Eigene Kontrollen mit reinen Aminosäuren wurden gleichfalls durchgeführt.

Unter den bestimmbar Aminosäuren fanden sich regelmäßig und in bemerkenswerten Mengen Glutamin- und Asparaginsäure. Der Nachweis dieser Säuren gelang uns trotz Berücksichtigung des oft launenhaften Verhaltens der Glutaminsäure auf dem Papierchromatogramm in andern als im Magensaft von Karzinomträgern nicht. Glutamin- und Asparaginsäure nehmen bei Umaminierungsprozessen im Zellstoffwechsel eine zentrale Stellung ein. In diesem Zusammenhang wäre die Prüfung der im Karzinommagensaft sicher vermehrt vorkommenden Glutaminsäure auf ihren Gehalt an D-Form im Sinne der KÖGLschen Theorie von Interesse.

Es konnte weiter das gehäufte Auftreten von basischen Aminosäuren beobachtet werden, was mit dem

übersetzten Wachstum in Zusammenhang gebracht werden dürfte. Neben diesen Besonderheiten in der Verteilung der einzelnen Aminosäuren ließ sich das Vorhandensein mehrerer einfacher Peptide vermuten, von denen einzelne an Hand ihrer R_F -Werte vorläufig klas-



Papierchromatogramm C₁₉, Magensaft Nr. 24 Carcinoma ventriculi (nach Original 1:2) --- = fluoresziert, kein Ninhydrin R.

siert werden konnten. Wenn wir zur Zeit annehmen müssen, daß dieses Verhalten auf den Zerfall von Tumoreiweiß zurückzuführen ist, so ist es uns nicht möglich, zu entscheiden, ob auch ein geschlossener Verband von Tumorzellen in der Lage ist, vermehrt Aminosäuren auszuscheiden.

Nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht unserer Ergebnisse.

Ansatz	Stoß S.Nr.	Ninhydrin- R.	R_F -Ph.	R_F -C.	Aminosäure
5-25 mm ³ für 1-dim. 80-100 mm ³ für 2-dim.	1	1 rotbr.- violett	0,07	0,31	Cysteinsäure (?)
	2	3	0,16	0,31	Asparaginsäure
	3	1-2	0,19	0,60	Glukosamin
	4	3-4	0,26	0,34	Glutaminsäure
	6	2 hellgelb	0,64	0,20	Oxyprolin
	7	2-3	0,62	0,31	Alanin
	8	2	0,83	0,50	Leucin
		1-2	0,86	0,51	Phenylalanin
		2	0,89	0,19	Arginin
		1-2	0,77	0,38	Valin
	11	1	0,46	0,21	«Fast-Arginin»
	12	1	0,91	0,45	Histamin
	13	1	0,78	0,51	Tryptophan
		1	0,97	0,02-06	«nephrosis-peptide»
Peptide	9	1	0,88	0,61	Leucylglycin
	10	1	0,91	0,92	Leucyltryptophan
		1	0,35	0,63	unbekannt
		1	0,71	0,61	unbekannt
		1	0,70	0,88	unbekannt
		1	0,82	0,68	unbekannt

Ninhydrinreaktion: 1 = äußerst schwach violett, 2 = schwach violett, 3 = violett, 4 = stark violett, 5 = sehr stark violett. Chromatogramme Nr. 15, 18, 19, 23, 24.

¹ Vgl. die ausführliche Arbeit: B. CAGIANUT, K. ZEHNDER und U. NAGER; Schweiz. med. Wschr., im Druck.

² R. CONSDEN, A. H. GORDON und A. J. P. MARTIN, Bioch. J. 38, 224 (1944).

³ R. CONSDEN, A. H. GORDON und A. J. P. MARTIN, Bioch. J. 41, 590 (1947).

⁴ C. E. DENT, Bioch. J. 43, 169 (1948).