

phosphate contents within the individual mammalian orders (Ungulata, Carnivora, Rodentia). In red blood cells produced in the earlier (foetal) ontogenetic stage the specific differences are assumedly even less distinct.

F. KUTAS and M. STÜTZEL

Institute of Physiology, Veterinary Faculty, Budapest, February 2, 1958.

Zusammenfassung

Die bisherigen Angaben eines reichen organischen säurelöslichen Phosphatgehalts der Erythrozyten können für junge Tiere nicht verallgemeinert werden.

Bei zahlreichen Säugerarten zeigen die Erythrocyten der Neugeborenen infolge einer sehr niedrigen Konzentration von Phosphoglycerinsäure einen Gehalt an organischem, säurelöslichem Phosphat, der unter demjenigen des ausgewachsenen Tieres liegt.

Wir stellen weiterhin fest, dass die bedeutenden Spezies-Unterschiede der Adulttiere in frühen Ontogenesephasen kaum hervortreten.

The Anti-Tumour Activity of 6-Azaauracil Riboside

It has recently been found in this Laboratory¹, and also independently by HANDSCHUMACHER and WELCH², that 6-azauracil inhibits the growth of a number of microorganisms. In the case of *Escherichia coli*, the inhibitory effect has a competitive character and may be cancelled by the addition of uracil, cytosine and uridine³. 6-Azaauracil has a marked inhibitory effect on a number of experimental cancer tumours⁴. It has been observed that when *Escherichia coli* is cultivated in the presence of 6-azauracil, some 6-azauracil riboside is formed; the formation of small amounts of the riboside has also been detected with *Streptococcus fecalis*⁵. Preliminary experiments have revealed pronounced cancerostatic effects of 6-azauracil riboside⁶; a detailed examination has not hitherto been possible due to lack of material.

More recently we have devised a method for the production of 6-azauracil riboside by a fermentation procedure which has made possible experiments *in vivo*⁷.

We first examined the effect of 6-azauracil riboside on Ehrlich's ascites tumours in subcutaneous form in white mice (strain H). Mice (weight 20 g) were subcutaneously inoculated with 0.2 ml of a diluted 8 days old ascites Ehrlich tumour (about 13×10^6 cells). Chemotherapy was

started on the fifth day following transplantation. The riboside was applied in physiological solution in 0.2 ml lots subcutaneously as far as possible from the tumour inocula. The daily dose of the drug given for 7 days amounted to 500, 250 and 50 mg pro 1 kg of weight of the test animal. 24 h after the last dose the tumours were taken out and weighed.

The results are given in the Table.

	Weight of tumor	P	Slowing down of growth of experimental tumour in %
Controls	348 ± 40.3		
500 mg azauracil riboside/kg	96.3 ± 11.5	< 0.01	72
Controls	559 ± 68.5		
250 mg azauracil riboside/kg	194.5 ± 21	< 0.01	65
50 mg azauracil riboside/kg	365.5 ± 52	0.037	35
* Controls	1169 ± 102		
500 mg azauracil/kg. . . .	890 ± 73	0.03	24

* The experiment with 6-azauracil is reported for comparison.

Our experiments show that in the 500 mg/kg dose 6-azauracil riboside is about 3 times more effective than 6-azauracil administered in the same concentration. When compared on a mole per mole basis, the riboside may be seen to be some 6 times more active than 6-azauracil itself. It should be noted, on the other hand, that 6-azauracil riboside has only a relatively weak inhibitory effect on the growth of *Escherichia coli*. It may be assumed that the mechanism of action of the two antimetabolites against tumour and microbial cells differs somewhat in character.

Dr. HÁVA and Mr. JANKŮ in the Pharmacological Laboratory of this Institute have found that the toxicity of 6-azauracil riboside, like that of 6-azauracil, is very low: a daily dose of 500 mg/kg, administered intraperitoneally for 8 days to white mice (strain H), had no adverse effects.

Clinical experiments with 6-azauracil riboside are now in progress.

F. ŠORM and H. KEILOVÁ

Institute of Chemistry, Czechoslovak Academy of Science, Prague, February 12, 1958.

Zusammenfassung

Es wird die cancerostatische Wirkung des 6-Azaauracil-ribosids auf die subkutane Form des Ehrlich-Aszites-Tumors beschrieben und festgestellt, dass 6-Azaauracil-ribosid ungefähr 6mal wirksamer ist als 6-Azaauracil.

Die Hemmbarkeit der inhibitorischen Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung durch Adrenolytika

Im Gegensatz zu den exzitatorischen Effekten des Adrenalins gelang die antagonistische Beeinflussung inhibitorischer Effekte durch Adrenolytika überzeugend nur am spontan arbeitenden Kaninchendarm. Für eine Gruppe dieser Substanzen, die β -Haloalkylamine, war der Nachweis eines Antagonismus bisher überhaupt nicht möglich.

¹ F. ŠORM and J. ŠKODA, Chem. listy 50, 827 (1956); Coll. Czechosl. chem. Comm. 21, 487 (1956).

² R. E. HANDSCHUMACHER and A. D. WELCH, Cancer Res. 16, 965 (1956).

³ J. ŠKODA and F. ŠORM, Chem. listy 50, 1165 (1956); Coll. Czechosl. chem. Comm. 21, 1328 (1956).

⁴ F. ŠORM, A. JAKUBOVIČ, and L. SLECHTA, Exper. 12, 271 (1956). T. M. HAKALA, L. W. LAW, and A. D. WELCH, Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2, 113 (1956). – J. ŠABLÍK and F. ŠORM, Neoplasma 4, 113 (1957). – H. KEILOVÁ and F. ŠORM, Neoplasma 4, 204 (1957).

⁵ J. ŠKODA, V. F. HESS, and F. ŠORM, Exper. 13, 150 (1957); Chem. listy 51, 1195 (1957); Coll. Czechosl. chem. Comm. 22, 1330 (1957).

⁶ J. ŠKODA and F. ŠORM, Chem. listy 50, 1165 (1956); Coll. Czechosl. chem. Comm. 21, 1328 (1956). – J. ŠKODA, V. F. HESS, and F. ŠORM, Exper. 13, 150 (1957); Chem. listy 51, 1195 (1957); Coll. Czechosl. chem. Comm. 22, 1330 (1957). – R. E. HANDSCHUMACHER, Biochim. biophys. Acta 23, 428 (1957). – R. SCHINDLER and A. D. WELCH, Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2 (3), 247 (1957).

⁷ J. ŠKODA and F. ŠORM, Biochim. biophys. Acta (in press).

In unseren Untersuchungen wurden N,N-Dibenzyl- β -chloräthylamin (Dibenamin), Dihydroergotamin, Phentolamin (Regitin) und Tolazolin (Priscol) am submaximal elektrisch gereizten Ileum des Meerschweinchens gegen Adrenalin ausgewertet (Methode s. KUSCHINSKY, HÄRTFELDER und MOSLER¹). Durch Adrenalin bzw. Noradrenalin liessen sich die durch elektrische Reizung ausgelösten Kontraktionen in Abhängigkeit von der Dosis um 10 bis 100% hemmen. Die notwendigen Adrenalininkonzentrationen betrugen 10^{-9} – 10^{-7} g/ml.

Bei geeigneter Dosierung liess sich mit Priscol eine 40–90%ige Adrenalin- oder Noradrenalinhemmung abschwächen oder aufheben (s. Abb. 1). Priscol hatte in der zur Darstellung des Adrenalinantagonismus notwendigen Dosis keine Eigenwirkung. Eine etwa gleich starke durch Papaverin hervorgerufene Depression wurde durch Priscol nicht beeinflusst. (Dies gilt auch für die anderen untersuchten Sympatholytika.)

Durch Regitinvorgabe liess sich die Adrenalinhemmung völlig aufheben, doch war der Ausgangszustand auch nach mehrmaligem Auswaschen nicht mehr ganz zu erreichen. Bei einem Dosenverhältnis von 1:1 und einer Endkonzentration von 10^{-8} g/ml war der Antagonismus zu Adrenalin optimal.

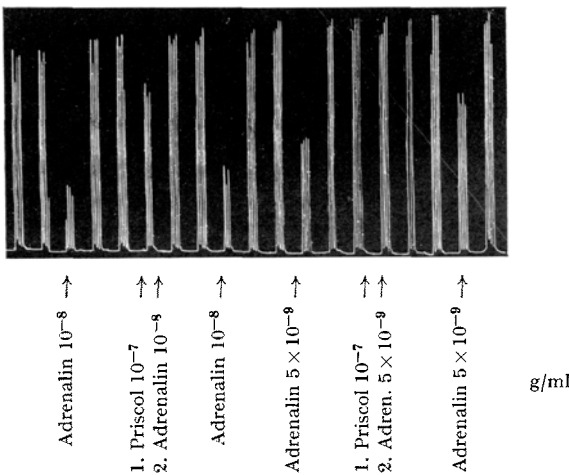


Abb. 1. Die Aufhebung inhibitorischer Adrenalinwirkung durch Priscol. Priscol wurde 2 min vor Adrenalin dem Bad zugesetzt. A = Adrenalin, P = Priscol.

Der Nachweis eines Dibenaminantagonismus gelang erst nach einer Latenzzeit von 10 bis 15 min. Das notwendige Dosenverhältnis war 100:1, das heisst die absolute Dibenaminkonzentration lag bei 5×10^{-7} g/ml. Die Blockade war dann irreversibel (s. Abb. 2). Nach Dibenamin war die Dosiswirkungskurve des Adrenalins nicht nur in Richtung nach höheren Dosen verschoben, sondern ihr Verlauf wurde mit zunehmender Dibenaminkonzentration signifikant flacher ($P < 0,05$), und selbst mit höchsten Adrenalindosen wurde keine 100prozentige Hemmung mehr erzielt. Es kann geschlossen werden, dass mindestens bei einem Teil der Rezeptoren eine bleibende Veränderung stattgefunden hat und kein kompetitiver Antagonismus vorliegt.

Für Dihydroergotamin konnte der Antagonismus nur dann exakt gezeigt werden, wenn einige Voraussetzungen

für den Test erfüllt waren: 1. musste eine hohe Adrenalinempfindlichkeit des Organs vorliegen, 2. sollte die Hemmung nicht mehr als 70% der Ausgangshöhe betragen. Eine Dihydroergotaminkonzentration von 10^{-9} g/ml erwies sich hierbei als günstig. In einigen Fällen verminderte sich die Kontraktionshöhe, so dass eine antagonistische Wirkung nur durch prozentuale Umrechnung nachzuweisen war.

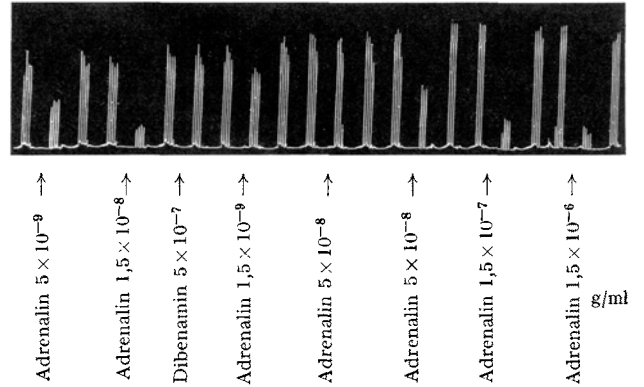


Abb. 2. Die Beeinflussung inhibitorischer Adrenalinwirkung durch Dibenamin. Einwirkungszeit von Dibenamin bis zum Auswaschen 5 min. D = Dibenamin.

NICKERSON vertrat die Auffassung, dass ein spezifischer Antagonismus gegen inhibitorische Adrenalinwirkungen unter anderem deswegen abgelehnt werden müsse, weil er sich mit dem als besonders spezifisch geltenden Dibenamin nicht darstellen liess. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, kann bei Wahl einer geeigneten Versuchsanordnung der Antagonismus der untersuchten Adrenolytika, auch des Dibenamins, gegenüber der inhibitorischen Adrenalin- bzw. Noradrenalinwirkung deutlich gezeigt werden.

G. HÄRTFELDER, G. KUSCHINSKY und K. H. MOSLER

Pharmakologisches Institut der Universität Mainz, 17. Februar 1958.

Summary

Dibenzamine, dihydroergotamine, regitin and priscol were found to antagonize specifically the inhibitory action of adrenaline and noradrenaline on the electrically stimulated isolated ileum of the guinea-pig. The antagonistic action of dibenzamine was irreversible.

Effet du fluoroacétate et des rayons X sur la teneur en acide citrique du foie de la souris

L'injection de fluoroacétate au rat produit une accumulation de citrate dans presque tous ses tissus¹. Les reins, le myocarde et la rate sont parmi les organes qui en accumulent le plus, le foie n'en accumule que peu ou pas.

L'origine de ce comportement particulier du foie pourrait être dû à l'influence de facteurs métaboliques. ORD

¹ G. HÄRTFELDER, G. KUSCHINSKY und K. H. MOSLER, Arch. exp. Path. Pharmacol., im Druck (1958).

² M. NICKERSON, Pharmacol. Rev. 1, 27 (1949).

¹ P. BUFFA et R. A. PETERS, J. Physiol. 110, 488 (1950). – V. R. POTTER et H. BUSCH, Cancer Research 10, 353 (1950).