

einen<sup>1</sup> versuchen einen Antagonismus zwischen Vitamin A und der Hypophyse zu beweisen, andere<sup>2</sup> können ihn nicht bestätigen. Manche Autoren<sup>3</sup> berichten über sehr positive Resultate mit Vitamin A in der Behandlung des Basedow, andere<sup>3</sup> über vollständig negative.

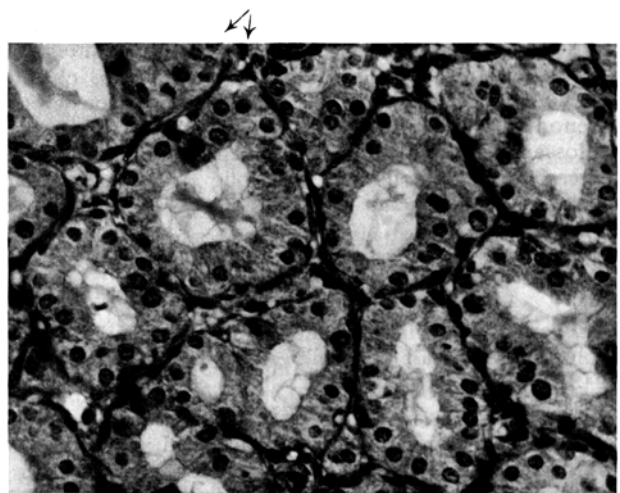


Abb. 1. Ratte U, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil an 7 Tagen. Starke Proliferation der Epithelien. Mitosen (↗) verschiedener Stadien. Weitgehender Schwund des Kolloids. Verengung des Bläschenlumens. Hyperämie.

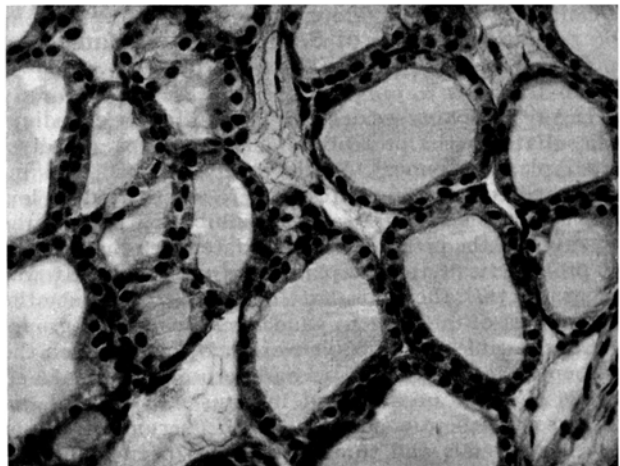


Abb. 2. Ratte K, Schilddrüse Hämalaun-Eosin-Färbung, 420mal vergrößert. Nach 0,1 g/kg pro Tag 2-Thio-6-methyl-uracil + täglich 20000 IE Vitamin-A-Methyläther an 7 Tagen. Geringere Umwandlung. Epithelien kubisch. Kolloid zum Teil noch vorhanden. Keine Mitosen. Fehlende Hyperämie.

**Versuchsanordnung.** Wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, wurden 2-Thio-6-methyluracil und Vitamin-A-Methyläther in zwei Versuchsreihen in verschiedener Dosierung mit der Schlundsonde an junge weibliche Ratten im Gewicht von 30–40 g verabreicht.

<sup>1</sup> E. SCHULZE und G. HUNDHAUSEN, Arch. exp. Path. Pharm. 192, 43 (1939). – K. FELLINGER und O. HOCHSTEDT, Wiener klin. Wschr. 1339 (1936).  
<sup>2</sup> J. JACOBI und H. POMP, Klin. Wschr. 873 (1938). – W. THIELE, Münch. med. Wschr. Nr. 32, 881 (1941).  
<sup>3</sup> H. WENDT, Med. Klinik 32, 27 (1936). – K. VOIT, Münch. med. Wschr. Nr. 41 (1937). – H. E. DIETRICH, Münch. med. Wschr. Nr. 8. 1936). – K. NEIDHARDT, Therapie der Gegenwart Nr. 7 (1937). – S. SIMKINS, J. clin. Endocrinol. 7, 574 (1947).

	Ratten Anzahl	Dauer Tage	2-Thio-6- methyl- uracil g/kg/Tag	Vitamin- A-Me- thyläther IE/Tag	Histologische Veränderun- gen der Schilddrüse
Versuch I	10	7	0,1	—	+++ bis ++++
	7	7	0,1	20000	(+) bis ++
Versuch II	7	10	0,05	—	+++ bis ++++
	8	10	0,05	2000	– bis ++

**Ergebnis.** Die nach Thiouracilverabreichung bei Ratten immer auftretende Hyperplasie und Hyperämie der Schilddrüse läßt sich durch gleichzeitige perorale Verabreichung von Vitamin-A-Methyläther weitgehend verhindern (s. Abb. 1 und 2).  
A. STUDER  
Medizinische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel, den 13. April 1948.

**Summary**  
The hyperplasia and hyperæmia of the thyreoidea of rats caused by thiouracil treatment can be largely avoided by simultaneous doses of vitamin-A methylether.

### Über das Auftreten von multiplen Adenomen in der Leber von cholinarm ernährten Ratten

Vor kurzem wurden Neoplasmen (Hepatome, Adenokarzinome und Sarkome) in Leber, Lungen und anderen Geweben als Folge langdauernden, 8–10monatigen Cholinmangels beschrieben<sup>1</sup>. Die Tiere erhielten eine caseinarme fettreiche Diät, bestehend aus Casein (alkoholextrahiert), Erdnußmehl (alkoholextrahiert), Rohrzucker, Schweineschmalz, Salzgemisch, Carotin, Calciferol, Tocopherol, sämtlichen B-Vitaminen (einschließlich Nicotinsäureamid<sup>2</sup> und Inosit) in üblicher Dosierung. Nach Bedarf wurden minimale Cholinmengen zugegeben, um einen akuten Cholinmangeltod zu vermeiden. Casein und Erdnußmehl wurden fünfmal in siedendem Alkohol während 1–2 Stunden am Rückflußkühler extrahiert<sup>2</sup>.  
Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, sind bei weißen Ratten tumorartige, adenomatöse Gebilde der Leber schon nach 3–4monatigem Cholinmangel nachweisbar, wenn man ein nach folgendem Verfahren behandeltes Casein verfüttert. Casein «für Vitaminversuche» der Firma Wander AG., Bern, wird zuerst mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen, dreimal mit Brunnenwasser gewaschen, abgenutscht, zweimal mit 92–95 % Alkohol angerührt und abgesaugt. Hierauf wird die Masse zweimal 24 Stunden mit 95 % Alkohol bei 60° am Rückflußkühler extrahiert, dann noch einmal mit 0,02 n Essigsäure unter Toluol aufgeschlossen und die ganze Prozedur von neuem wiederholt. Zum Schluß wird das Casein mehrere Tage im Brutschrank getrocknet. Bei den mit diesem hochgereinigten Casein gefütterten Ratten treten Leberadenome früher (etwa in der halben Zeit) als in den Versuchen von COPELAND und SALMON<sup>1</sup> auf.  
Makroskopisch (Abb. 1) ist die Leber blaßgelblich, die Oberfläche weist eine feine Granulierung auf und ist von zahlreichen, stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt, die zum Teil konfluieren.  
Bei der histologischen Untersuchung fallen sowohl unter der Kapsel (Abb. 2) als auch im Leberinnern knöt-

<sup>1</sup> D. H. COPELAND und W. D. SALMON, Am. J. Path. 22, 1059 (1946).  
<sup>2</sup> W. D. SALMON, persönliche Mitteilung.

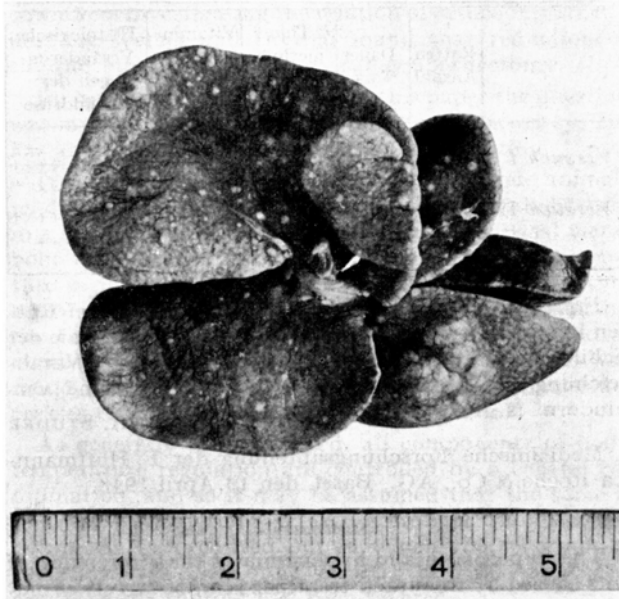


Abb. 1. Zahlreiche, z.T. konfluierende Adenomknötchen der Leber nach viermonatiger cholinarmer Diät.

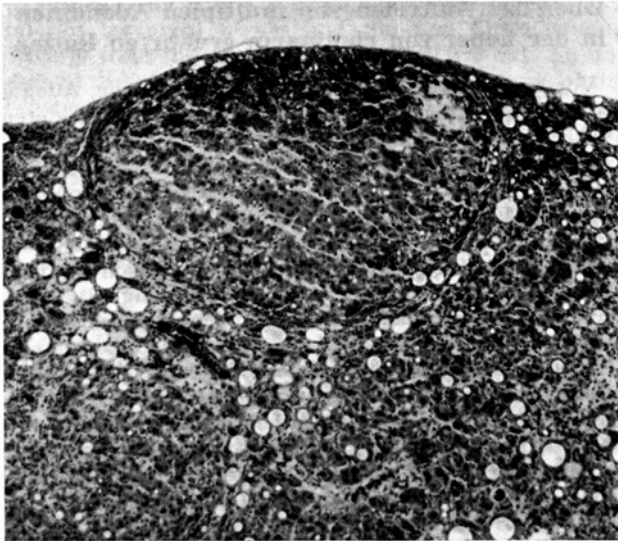


Abb. 2. Adenomartige Struktur eines Knötchens an der Leberoberfläche nach dreimonatiger cholinarmer Diät. In der Umgebung grobtropfige Verfettung und Riesenleberzellen.

chenförmige adenomatöse Bildungen auf, welche den Charakter von Regeneraten haben. Aber auch das übrige Lebergewebe zeigt Zeichen von gesteigertem Umbau. Neben starker fein- und grobtropfiger Verfettung weisen die Leberzellen auffallende Größenunterschiede auf. Man kann von eigentlichen Riesenleberzellen sprechen, deren Kerne ebenfalls teilweise sehr groß, gelegentlich pyknotisch sind. Das interstitielle Gewebe ist diffus leicht vermehrt und zellreich. Es finden sich Lymphozyten, Plasmazellen sowie auch Vermehrung von Histiozyten. Manchmal sieht man, in stark dystrophischem Lebergewebe eingelagert, ganze Herde, die aus kleineren und großen adenomartigen Bezirken aufgebaut sind. Im umliegenden Gewebe liegen wabige, wie Schaumzellen aussehende Gebilde, in denen noch kleine Kerne zu erkennen sind. Im Fettrotpräparat ergeben diese Schaumzellen intensive feinkörnige Verfettung.

Bis jetzt wurden 106 Ratten beiderlei Geschlechts in den Versuch eingesetzt. Davon gingen 20 an den Folgen des akuten Cholinmangels (subkapsuläre Nierenblutungen, Nierenrindennekrose, Leberverfettung, intraokulare Blutungen<sup>1</sup> usw.) ein. Es handelt sich also um Tiere, die trotz der geringen Cholinzufuhr den Zustand der «hämorrhagischen Degeneration» nicht überstehen konnten. Von den übrigen 86 Ratten gingen 17 z.T. an Infektion der oberen Luftwege, z.T. an den Folgen des chronischen Cholinmangels ein. 10 von diesen Ratten wiesen Adenome der Leber auf. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß sich diese Leberadenome nach einer genügend langen Cholinmangelperiode zu Adenokarzinomen weiterentwickeln.

Die Versuche wurden aus Mitteln der Emil-Barell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung durchgeführt.

H. STAUB, G. VIOLIER und A. WERTHEMANN

Eiweißlaboratorium der medizinischen Klinik und Pathologische Anstalt der Universität Basel, den 9. März 1948.

#### Summary

Hepatoma-like neoplasmas were found in the liver of rats that had been on a choline-deficient diet for 3 to 4 months. Thus, the work of COPELAND and SALMON is confirmed. In our experiments, however, the lesions were observed earlier.

<sup>1</sup> R. BRÜCKNER und G. VIOLIER, *Helv. physiol. acta* 6, C 3 (1948).

### The Influence of Sodium Thiosulfate on Experimental Tumor Induction

In a recent paper we described the influence of sodium thiosulfate on the proteolytic action of papain and related plant enzymes<sup>1</sup>. While partly purified and inactivated enzyme preparations were reactivated by low concentrations of this salt, an inhibitory action was observed in the presence of thiosulfate when the activity of proteolytically active plant saps was tested. It was suggested that the thiosulfate ion is able to replace the active part of the ferment which contains an SH-group.

Considerable comparative work has been done on the catheptic activity of tissue and serum of normal and tumor-bearing animals and humans<sup>2</sup>. In general, an increased catheptic activity of the serum of tumor bearing animals and tumor tissue has been found. As some cathepsins resemble the papain-like plant enzymes in their behavior toward activators and inhibitors, it was thought to be of interest to study the action of sodium thiosulfate on experimental carcinogenesis.

Two months old albino mice of a strain showing 0.5% spontaneous sarcomas at the age of 1 year and 15% spontaneous pulmonary adenomas at the age of 6 months were used in the following experiments. In the treated groups, finely ground crystalline sodium thiosulfate was added to the stock diet in the amount of 0.4%, and this supplemented diet was fed 1 week before the carcinogenic treatment and through the whole experimental period. The results presented in table I and II show that the number of tumors produced by methyl-cholanthrene

<sup>1</sup> W. G. JAFFÉ, *Arch. Biochem.* 8, 385 (1945).

<sup>2</sup> M. E. MAVER and J. W. THOMPSON, A.A.A.S. Research Conference on Cancer, 227, (1945). – K. STERN and R. WILLHEIM, *The Biochemistry of Malignant Tumors* (Reference Press, Brooklyn, N.Y., 1943), p. 334. – J. P. GREENSTEIN, *Biochemistry of Cancer* (Academic Press, Inc., New York, 1947), p. 235.