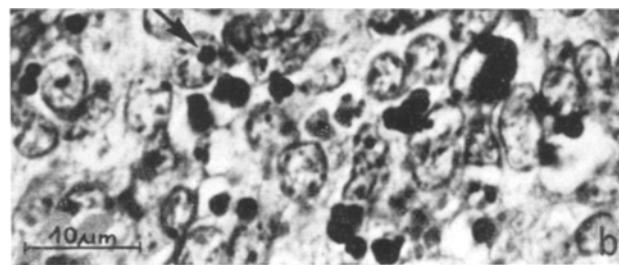


(a) Paramedianer Sagittalschnitt durch die Hypophyse von *L. planeri*. Azan. Man beachte die Nekrosestrukturen in der Mesoadenohypophyse (Msah). Ch, Chiasma opticum, Cn, Canalis naso-



pharyngeus, Mah, Metaadenohypophyse, Nh, Neurohypophyse, Pah, Proadrenohypophyse, Ve, III. Ventrikel. (b) Detail aus der Mesoadenohypophyse von (a). (↓) Initialphase der Karyorrhexis.

physe beschränken. Es wird angenommen, dass ein nur in diesem Lappen lokalisierte Zelltyp von Stoffwechselprodukten des Pilzes (Mycotoxinen?) selektiv zerstört wird, etwa vergleichbar der selektiv schädigenden Wirkung des Cytotoxicums Alloxan auf die B-Zellen des endokrinen Pankreas. Es ergibt sich somit ein weiteres Argument zugunsten der auch in letzter Zeit noch angezweifelten Vorstellung, dass bereits die Adenohypophyse der Petromyzonten in wirbeltiertypischer Weise aus funktionell differenten Zelltypen zusammengesetzt ist². Welcher Zelltyp von der Nekrose betroffen wird, bleibt zu klären. Es gibt Hinweise dafür, dass es sich um die erst jüngst bei Neunaugen wahrscheinlich gemachten adrenocorticotropen Zellen³ handeln könnte.

Summary. In the adenohypophysis of brook lampreys (*Lampetra planeri* Bloch) necrobiotic cellular changes are

described to develop as a result of infection of the animal bodies with parasitic fungi (Saprolegniaceae). These changes are restricted only on the mesoadenohypophysis. It is suggested that a cytotoxic substance released by the fungi has a selective destructive effect on a cell type which is localized in this lobe of the pituitary gland.

H.-J. RÜHLE

Zoologisches Institut der Karl-Marx-Universität,
701 Leipzig (DDR), 10. September 1968.

² H.-J. RÜHLE und G. STERBA, Z. Zellforsch. 70, 136 (1966).

³ H.-J. RÜHLE, in Vorbereitung.

Untersuchungen zur Organotropie der krebszerzeugenden Wirkung des N-Nitroso-N-methyl-Harnstoffes (NMH) an Ratten

Die Lokalisation der durch NMH hervorgerufenen Tumoren (siehe Tabelle I) ist von der Applikationsart und Dosierung abhängig, aber auch bei gleicher Zufuhr werden Abweichungen in der Organotropie beobachtet⁵. Um zu prüfen, inwieweit noch andere Faktoren für die Tumorlokalisierung von Bedeutung sind, setzen wir die in der Tabelle II aufgeführten Versuche an. Außerdem hatten wir in einem früheren Experiment auch nach oraler Gabe von NMH eine resorpitive krebszerzeugende Wirkung beobachtet, so dass wir uns jetzt die Frage stellen, ob nach kurzfristiger oraler Applikation von NMH ein breites Tumorspektrum zu erwarten ist, wie es von DRUCKREY und Mitarbeitern nach einmaliger i.v. Injektion von 70–100 mg/kg beschrieben wurde³.

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir 3 Monate alte weibliche Wistaratten, die mit Altromin®-Futter und Wasser ad libitum bei einer Raumtemperatur von $21 \pm 1^\circ\text{C}$ und -feuchtigkeit von 55–65% gehalten wurden. Den angegebenen pH-Wert des in Aqua destillata gelösten NMH stellten wir mit 0.1 M Zitronensäure bzw. mit Sörensenpuffer ein. Im chronischen Trinkversuch wurde die stets frisch angesetzte Kanzerogenlösung in einem braunen Trinkrörchen verabreicht, die hohen Einzeldosen ($d = 40 \text{ mg/kg}$) dagegen mit der Schlundsonde. Angaben über die Dosierung, Induktionszeit und die beobachteten Tumoren können aus der Tabelle II entnommen werden.

Nach langdauernder Verabreichung einer niedrigen NMH-Dosis ($d = 5 \text{ mg/kg}$) entwickelten sich vorwiegend neurogene Tumoren (44 Geschwülste unter 60 Tieren). Der Versuch 3 bestätigte unsere frühere Beobachtung⁶, allerdings konnte jetzt durch ein vorzeitiges Absetzen des Tränkungsversuches eine längere Induktionszeit und

Tabelle I. Tumoren bei Ratten nach Behandlung mit Methyl-Nitrosoharnstoff

Autor	Applikation	Teildosis mg/kg	Tumoren in
¹	p.o.	4 und 8, täglich	Vormagen, Drüsennagen, Niere
²	i.v.	5, einmal Woche	Nervensystem
^{3,4}	i.v.	70–100, einmal	Nervensystem, Darm, Mamma, Niere, Leukämie, Odontom u. a.
⁵	p.o.	5, fünfmal Woche	Nervensystem
⁶	i.p.	10, einmal Woche	Nervensystem (Bauchraum)
⁷	p.o.	10, zweiwöchig 20, vierwöchig	Magen, Nervensystem

Tabelle II. Tumoren bei Ratten nach oraler Gabe von N-Nitroso-N-methyl-Harnstoff

Versuch	pH	d	D ₅₀	t ₅₀	n	Beobachtete Tumoren
1	4	5*	432	248	13/20	11 Hirntumoren, 3 Neurinome im PNS, je 1 Neurofibrom im Duodenum, Osteofibrosarkom im Unterkiefer, Hautsarkom, Nephroblastom.
2	6	5*	461	298	12/20	7 Neurinome im PNS, 4 Hirntumoren, 2 meningeale Sarkome und 2 Nephroblastome.
3	7	5*	608	312	20/20	10 Hirntumoren, 6 Neurinome im PNS, 9 Nephroblastome, je 1 Fibrosarkom und Adenokarzinom des Drüsennagens, Herzsarkom und Retikulose.
4	4	40	160	215	17/24	11 Mamma-Ca, 7 Vormagenpapillome und -karzinome, 3 Neurinome im PNS, 2 Nephroblastome, je 1 Nierenbeckenpapillom, Nasenhöhlen-Ca, Gehörgangs-Ca, Vaginalarkom, Rektumpolyp mit maligner Entartung, Leukämie sowie 2 Hauttumoren.
5	6	40	160	221	10/24	4 Vormagenpapillome und -karzinome, 3 Mamma-Ca, 2 Nephroblastome, je 1 Ondotom, Retikulose, Vaginalsarkom, Sarkomatose der weichen Hirnhaut, Thymom und Hauttumor.
6	7	40	160	325	18/24	12 Vormagenpapillome und -karzinome, 9 Nephroblastome, je 1 Hauttagdrüsadenom und malignes Thymom.
7	4	40 ^b	160	302	18/24	11 Vormagenpapillome und -karzinome, 9 Nephroblastome, 8 Systemerkrankungen (Leukämien, Retikulosen und Sarkomaten), je 2 Mamma-Ca und Hauttumoren, je 1 Neurinom im PNS, Schilddrüsen-Ca und Nierenbeckenpapillom.

d, Einzeldosis in mg/kg; * fünfmal wöchentlich; ^b vom 48. bis 51. Lebenstag appliziert; pH der NMH-Lösung; D₅₀, mittlere Gesamtdosis in mg/kg; t₅₀, mittlere Induktionszeit in Tagen; n, Zahl tumortragender Tiere/Gesamtzahl der Versuchstiere.

eine höhere Tumorausbeute erzielt werden. Vergleicht man die Versuche 1–3 untereinander, so lassen sich keine wesentlichen Abweichungen in der Geschwulstlokalisation finden, bemerkenswert ist jedoch die längere Induktionszeit der durch eine neutralisierte oder nur leicht angesäuerte NMH-Lösung hervorgerufenen Neubildungen. Bei konstanter Temperatur ist die Halbwertzeit des Kanzerogens von dem pH-Wert abhängig, sie beträgt bei pH 4 ca. 135 h und bei pH 7 nur 3,75 h⁸. Da im chronischen Versuch das Kanzerogen erst im Laufe von 4–8 h aufgenommen wird, ist zumindest im Experiment 3 (pH 7) mit einer Teilzersetzung des NMH zu rechnen. Es ist daher anzunehmen, dass die tatsächlich aufgenommenen Teil- und Gesamtdosen niedriger sind als die errechneten Werte. Unklar bleibt dagegen die im Versuch 6 nachgewiesene längere Induktionszeit, da wir diesen Tieren das Kanzerogen mit einer Schlundsonde zuführten. Es ist daher neben der Teilzersetzung der krebserzeugenden Noxe auch noch mit anderen Faktoren zu rechnen, die durch den pH-Wert der Lösungen bestimmt werden.

Die Ergebnisse der Versuche 4–6 zeigen, dass die kurzfristige, hochdosierte orale Gabe von NMH neben einer lokalen auch eine resorpptive kanzerogene Wirkung aufweist. So beobachteten wir unter den Versuchstieren häufiger Mamma-, Nieren- und Vormagentumoren, letztere wohl als Ausdruck der örtlichen Einwirkung der Noxe. Die niedrige Ausbeute an Tumoren im 5. Versuch (10/24) ist auf eine hohe pneumoniebedingte Frühmortalität zurückzuführen. Unter den zu Versuchsbeginn erst 48 Tage alten Ratten traten neben Nieren- und Vormagentumoren häufiger Systemerkrankungen (8/24) auf, darunter 3 primäre Milzsarkome. Auch die in der Tabelle II aufgezählten Hauttumoren sind bemerkenswert, da sie in ihrem feingeweblichen Aufbau an menschliche Keratoakanthome erinnern, in ihrem biologischen Verhalten jedoch wesentlich bösartiger erscheinen.

Fasst man die erhobenen Befunde zusammen, so zeigen die verschiedenen Versuche, dass die organotrope Wirkung des NMH von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Dosierung, Applikationsart, Alter der Versuchstiere u. a.,

abhängig ist, die besonders bei einem Vergleich verschiedener NMH-Experimente zu berücksichtigen sind (siehe auch SCHREIBER et al.^{9,10}).

Summary. Methyl-nitrosourea, an unstable nitrosamide, exhibits a resorptive cancerogenic effect after short-term oral administration of high doses (4 times 40 mg/kg body weight). Induction time and localization of the observed tumours depend, among other things, on the dose and the pH of the cancerogen solution and on the age of animals.

C. THOMAS¹¹ und R. BOLLMANN

*Pathologisches Institut
der Universität Bonn (Deutschland), 4. September 1968.*

¹ H. DRUCKREY, R. PREUSSMANN, D. SCHMÄHL und R. MÜLLER, Naturwissenschaften 48, 165 (1961).

² H. DRUCKREY, S. IVANKOVIC und R. PREUSSMANN, Naturwissenschaften 51, 144 (1964).

³ H. DRUCKREY, D. STEINHOFF, R. PREUSSMANN und S. IVANKOVIC, Z. Krebsforsch. 66, 1 (1964).

⁴ C. THOMAS, unveröffentlicht.

⁵ C. THOMAS, J. L. SIERRA und G. KERSTING, Naturwissenschaften 54, 228 (1967).

⁶ C. THOMAS, J. L. SIERRA und G. KERSTING, Naturwissenschaften 55, 183 (1968).

⁷ D. SCHREIBER und W. JÄNISCH, Exp. Path. 1, 331 (1967).

⁸ H. DRUCKREY, R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC und D. SCHMÄHL, Z. Krebsforsch. 69, 103 (1967).

⁹ D. SCHREIBER, W. JÄNISCH, P. SCHOLTZE und H. TAUSCH, Naturwissenschaften 55 (1968), im Druck.

¹⁰ Die Untersuchungen wurden mit der grosszügigen Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

¹¹ Gegenwärtige Adresse: Pathologisches Institut der Universität, 78 Freiburg im Breisgau (Deutschland).