

## FÖRDERUNG DER TUMORERZEUGENDEN WIRKUNG VON AZOFARBSTOFFEN DURCH PERIODISCHEN QUALITATIVEN EIWEISSMANGEL

Erzsébet Tóth, K. Lapis, und J. Sós

(Eingegangen am 5. Januar 1954)

Die Entwicklung der mit Buttergelb (p-Dimethyl-amino-azobenzol, DAB) hervorgerufenen Geschwulst ist nach der Fachliteratur von der Ernährung des Tieres abhängig. Die Beeinflussungsmöglichkeit durch Diät ist von zahlreichen Autoren festgestellt worden [1, 3, 15, 20, 21, 11]. Kalorienverminderung fördert die Tumorentwicklung [17]. Die Vitamine Biotin [34], Niacin [4], Pyridoxin [19] und Cobalamin [5] fördern das Wachstum dieser Geschwulst. Riboflavin hingegen übt eine ausgeprägte Schutzwirkung aus [14, 33, 18, 19], während Cholin unter gewissen Umständen die Tumorentwicklung begünstigt [2] und in anderen Fällen den Organismus gegen den Tumor schützt [8].

Eiweissmangel ist von mehreren Autoren als ein den Azotumor fördernder Umstand nachgewiesen worden [7, 16, 29, 32, 28]. Die Verabreichung von Eialbumin hemmte das Tumorwachstum [10]. Die Bedeutung der schwefelhaltigen Aminosäuren in dieser Hinsicht wurde von *Harris* [9], *Zbarskij* und *Elpiner* [36] hervorgehoben. Nach *White* und *Edwards* [35] fördert vermehrte Darreichung von Cystin die Geschwulstentwicklung, während *György* [8] sowie *Harris* und Mitarbeiter [10] bei Verabreichung von Cystin und Cholin eine ausgeprägte Präventivwirkung bzw. Tumorchemmung feststellten. Cystin reduziert DAB auch in vitro [6], das SH-Radikal beeinflusst den Tumor [26], und die karzinogene Substanz übt durch Verbrauch des Radikals auf die Thiol-Funktion eine hemmende Wirkung aus. Während der Darreichung von Dimethylamino-azobenzol nimmt in der Leber, aber auch in einzelnen Zelleiweissfraktionen der Methioningehalt ab und der Cystingehalt zu [27].

Die Azofarbstoff-Karzinogenese ist demnach in hohem Masse eine Funktion der Ernährung und hängt vor allem von der Versorgung mit schwefelhaltigen Aminosäuren ab. Ähnliche Ergebnisse wiesen auch unsere vorhergehenden Versuche auf: durch Änderungen in der Versorgung mit schwefelhaltigen Aminosäuren vermochten wir die Entwicklung des transplantierten Guérin-Tumors [31] sowie des experimentellen Benzpyren-Tumors [13] wesentlich zu beeinflussen. Hiernach stellten wir uns die Frage, in welchem Ausmass die Entstehung des in der Fachliteratur so häufig untersuchten Azofarbstofftumors von der auf d'ese Weise hervorgerufenen periodischen Störung im Eiweissstoffwechsel, von der



daraus entstehenden Gewebeschädigung und dem darauffolgenden Wechsel der Regenerationsphasen beeinflusst wird.

### Darstellung der Versuche

Die Versuche wurden an 168 Ratten in fünf Serien in der aus Tabelle I ersichtlichen Zusammenstellung vorgenommen.

TABELLE I  
Aufteilung der Versuchstiere

Serie	Anzahl der Tiere	Diät		5 Monate überlebende	
		Mangelgruppe	Normalgruppe	Mangelgruppe	Normalgruppe
Vor- versuch	15	10	5	2	1
I. ...	20	11	9	8	8
II. ...	38	23	15	9	10
III. ...	30	10	20	getötet	
IV. ...	65	54	11	54	11
Insgesamt	168	108	60	73	30

Zu diesen Tieren können wir indessen als Kontrolle 215 Tiere unserer vorhergehenden Versuche [30] heranziehen, bei denen wir festgestellt hatten, in welchem Ausmass und in welcher Richtung die Anwendung von Mangeldiät ohne Buttergelbwirkung Veränderungen in der Leber hervorruft. Von den Tieren im vorliegenden Versuch behandelten wir eine geringere Zahl mit Buttergelb ohne Mangeldiät, während die Mehrzahl einer kombinierten Schädigung ausgesetzt wurde. Dies konnte geschehen, weil die Buttergelbwirkung bereits in zahlreichen Mitteilungen behandelt wurde und wir daher die veröffentlichten Angaben nur unter unseren eigenen Bedingungen nachzuprüfen brauchten. Die wichtigste Versuchsgruppe sind daher die mit periodischer Mangeldiät und mit Buttergelb behandelten Tiere.

Sämtliche Versuche wurden an weissen Ratten eigener Zucht vorgenommen, die keine spontane Tumorbildung aufwiesen; die Tiere in den einzelnen Versuchsgruppen waren stets gleich alt. Das Gewicht der Tiere betrug zu Beginn der Versuche 80–120 g. Sämtliche Tiere der I. Gruppe waren weiblich, in den Vorversuchen sowie in der II., III. und IV. Serie waren unter den Mangel- und Normaldiätgruppen beide Geschlechter gleichmässig vertreten.

Die Tiere erhielten eine halbsynthetische Diät mit der folgenden normalen Zusammensetzung: 15% Kasein, 3% getrocknete Bierhefe, 67% Stärke, 1%



Lebertran, 4% Sössche Salzmischung, 2% Talg und 8% Speiseöl. Während der Anwendung der Mangeldiät enthielt diese Nahrung an Stelle von Kasein die gleiche Menge Leim. Aus unseren früheren Versuchen ging hervor, dass diese Mangeldiät den Methioninbedarf der Ratten nur zu 10% deckt und dass sich die dadurch verursachten Mangelschäden durch Methionin abwehren lassen [30]. Der geringe Tryptophanmangel ist neben dem Methioninmangel kein ausschlaggebender Faktor.

Das farbstoffhaltige Speiseöl mengten wir der mit heissem Wasser aufgequellten Nahrung unmittelbar vor der Fütterung bei. Die Tiere verzehrten die Nahrung mit der angegebenen Zusammensetzung, deren Tagesdosis pro Kopf 10 g betrug und in dieser Menge 8 mg p-Dimethylaminoazobenzol enthielt, am liebsten auf diese Weise. Durch Abwiegen der in den Abfall gelangenden Nahrung stellten wir fest, dass die Farbstoffaufnahme bei der Mangeldiätgruppe pro Tag und Tier 6,4 mg und in der normalen Kontrollgruppe 7,2 mg betrug. Die Tiere im Vorversuch und in der I. Versuchsgruppe (mit Mangeldiät) wurden der Mangeldiät lediglich in den ersten zwei Wochen des Versuchs ausgesetzt, da aus früheren Versuchsergebnissen [30] hervorging, dass diese Zeitspanne zur Entwicklung des durch Methioninmangel bewirkten Leberschadens ausreicht. Hiernach erhielten die Tiere die kaseinhaltige Normaldiät. In der II. Versuchsserie schalteten wir die zweiwöchige Mangeldiätperiode insgesamt dreimal ein, zwischendurch und nach der dritten Mangeldiätperiode gaben wir bis zur Beendigung des Versuchs die Normaldiät.

Das Gewicht der Ratten wurde wöchentlich festgestellt. In den Mangeldiätperioden nahmen die Tiere stark ab, bei Anwendung der Normaldiät dagegen wieder zu. Die Geschwulstbildung wurde im allgemeinen durch Abtasten des Bauches, in mehreren Fällen auch durch Probelaparotomie kontrolliert. Ein Teil der an Mangeldiät gehaltenen Tiere ging spontan ein. Zu Beginn der Versuche verendeten die Tiere an schweren Organschädigungen, später infolge der Geschwulstbildung. Die Kontrolltiere wurden später getötet, als die Tiere aus den entsprechenden Mangeldiätgruppen eingingen. Sämtliche Tiere wurden histologisch aufgearbeitet. Die Tiere der III. Gruppe wurden getötet, um die in den ersten 20 Tagen zustande kommenden Veränderungen zu untersuchen.

### *Ergebnisse*

Bei Beendigung der Versuche war bei der Mehrzahl der an Normaldiät gehaltenen Tiere, die länger am Leben blieben, d. h. bei 26 von 30 Tieren, und zwar weit später, als die mit Mangeldiät ernährten Tiere bereits sämtlich eingegangen waren, keine Geschwulst festzustellen. Nur bei einem Tier (Nr. 2107) entwickelte sich eine maligne und bei einem anderen (Nr. 2016) eine als gutartig qualifizierbare geschwulstige Wucherung; allerdings lebten diese Tiere länger

und waren auch längere Zeit behandelt worden, auch war ihr täglicher p-DAB-Verbrauch grösser als der der Tiere in der entsprechenden Mangeldiätgruppe.

In den Mangeldiätgruppen entwickelte sich bei der Mehrzahl der Tiere eine maligne Geschwulst. Bei 8 von den einmal an Mangeldiät gehaltenen 10 Tieren

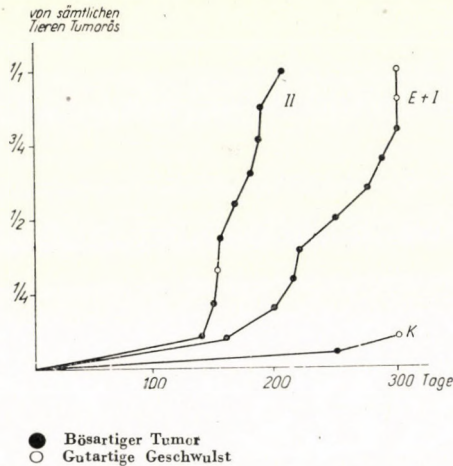


Abb. 1. Zeitpunkte des Verendens infolge von Azotumor. (Am 300. Tage erfolgte Tötung.)  
K: Normaldiät-Gruppe. E + I: Gruppe mit einmal zweiwöchigem Methioninmangel  
II: Gruppe mit dreimal zweiwöchigem Methioninmangel

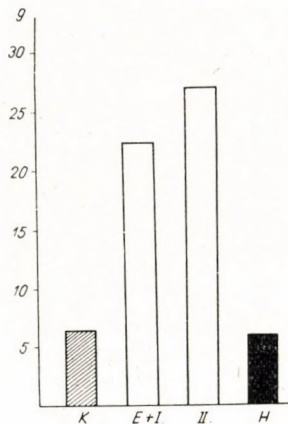


Abb. 2. Durchschnittliches Lebergewicht nach Behandlung mit Azofarbstoff. K: Kontrollgruppe mit Normaldiät und DAB-Verabreichung. H: Methioninmangeldiät ohne DAB-Verabreichung. E + I: Einmal zweiwöchige Methioninmangeldiät und durchgehend DAB-Aufnahme. II: Dreimal zweiwöchige Methioninmangeldiät und durchgehend DAB-Aufnahme

der Vorversuchsgruppe und der I. Gruppe entwickelte sich ein Lebertumor, während in zwei Tieren bei ihrer Tötung ein gutartiger geschwulstiger Proliferationsprozess festgestellt wurde. In der II. Gruppe hatten 8 von 9 Tieren einen malignen Lebertumor, während bei einem Tier eine benigne Geschwulstbildung



nachgewiesen wurde. In der IV. Gruppe hatten alle mangeldiätetische Ratten malignen Lebertumor. Auch die Zeitdauer, innerhalb welcher die Tumoren unzweifelhaft festgestellt werden konnten, war bei den einzelnen Gruppen auffallend verschieden. Einen Vergleich dieser Zeiten weist Abb. 1 auf. Unter den ausschliesslich der Mangeldiät ausgesetzten Tieren hatte kein einziges einen Tumor. Von den mit Buttergelb behandelten und mit Normaldiät ernährten Tieren wies am Ende der 300tägigen Versuchsdauer eins einen gutartigen und eins einen bösartigen Tumor auf, während demgegenüber die einmal an Mangeldiät gehaltenen Tiere grösstenteils an Tumoren erkrankten. Die der Mangeldiät-schädigung wiederholt ausgesetzten Tiere hingegen gingen innerhalb von 188 Tagen sämtlich an Tumorerkrankungen ein. Die Ergebnisse der IV. Gruppe bestätigen vollständig das Resultat der vorhergehenden Serien.

Auch das Gewicht der Leber ist für die Unterschiede zwischen den Gruppen kennzeichnend. Bei der nur mit Buttergelb behandelten Tiergruppe ist das Gewicht der Leber beim Verenden oder bei der Tötung annähernd normal (6,3 g). Auf Grund anderer Versuchsgruppen konnte mit einem Gewicht von 60 g gerechnet werden. Demgegenüber betrug das Gewicht der Leber von Tieren, die einmal zwei Wochen lang der Mangeldiät ausgesetzt und mit Azofarbstoff behandelt wurden, 22,7 g und das Lebergewicht der wiederholt mit Mangeldiät ernährten Tiere 26,9 g (Abb. 2).

Obwohl diese Ergebnisse auch bei einfacher Gegenüberstellung durchaus überzeugend wirken, erschien es uns im Hinblick auf die Zahl der Tiere doch nötig, unsere Resultate auch mit mathematischen Methoden zu überprüfen. Nach dem  $X^2$ -Verfahren erwies sich in beiden Versuchsserien die Abweichung zwischen den Mangeldiät- und Normaldiät-Kontrollen in bezug auf die Häufigkeit in der Entwicklung der malignen Geschwulst als signifikant. Die sich in den zeitlichen Verhältnissen und in den Behandlungstagen zwischen den experimentellen Mangel- und Normalgruppen ergebenden Abweichungen betrachteten wir nur in der II. und IV. Serie als signifikant, da die Wahrscheinlichkeit des Zufalls in der I. Serie grösser ist als 0,05 und zwischen 0,1 und 0,2 liegt.\*

Die histologischen Beobachtungen bringen die zwischen den Gruppen entstandenen Differenzen noch klarer zum Ausdruck. In der Leber der frühzeitig eingegangenen oder getöteten Ratten sind folgende Veränderungen wahrnehmbar: In den ersten Tagen der Behandlung mit Buttergelb waren die Variation der Leberzellkerne in bezug auf die Form, hauptsächlich aber hinsichtlich der Grösse, sowie der variierende Chromatingehalt am auffallendsten. Auch die Leberzellen selbst sind gequollen, ihre Umrisse verwaschen und ihr Plasma körnig. Eine perilobuläre lymphozytäre und mononukleare Infiltration ist wahrnehmbar.

\*Auch an dieser Stelle danken wir der Debrecener Gruppe des Instituts für Angewandte Mathematik der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für ihre Hilfe und Dozent B. Gyires für die Ausführung der Berechnungen.



In der Leber der Tiere, die auch der Mangeldiät ausgesetzt worden waren, konnte im gleichen Zeitpunkt neben den degenerativen und Entzündungssymptomen bereits das Bild einer schweren Dissoziation im Leberparenchym und des Zerfalls der Leberzellen beobachtet werden.

Auf dem Gebiet des Leberparenchymzerfalls kommt rasch der Regenerationsprozess in Gang. Dieser ist bei der Mangeldiätgruppe in der 3. Woche, d. h. bei der Umstellung auf die Normalnahrung, sehr ausgeprägt; in den Gallenwegen setzt eine kräftige Proliferation der Epithelzellen ein. Die kleinen runden, hellen, einen blasenförmigen Kern enthaltenden Epithelzellen der Gallenwege ziehen in schmalen Zellreihen oder in Bündeln an die Stelle des zerfallenden Lebergewebes. Hier beginnen sie herdförmig zu wuchern und bilden in grosser Zahl Gänge mit engem Lumen, die mit niedrigem, hellfärbendem kubischem Epithel ausgekleidet sind. Neben der Leberzellenzerstörung, der herdförmigen Gallenwegsproliferation und den zystenartigen Gallenwegserweiterungen sind stellenweise auch regenerierende Leberparenchyminseln zu sehen.

Bei den Tieren, welche die zur Entwicklung der Geschwulst erforderliche Zeit erlebten, konnten wir 4 verschiedene Gruppen von Veränderungen feststellen [22, 23, 25].

1. *Bei den Kontrolltieren*, die (ohne Anwendung von Buttergelb) ausschliesslich Mangeldiätschäden erlitten, entwickelte sich eine Leberzirrhose ohne Anzeichen geschwulstiger Veränderungen.

2. *Bei der Mehrzahl der Kontrollen*, die neben der Normaldiät auch Buttergelb erhielten (29 von 40), trat die Veränderung in herdförmigem Leberparenchymchwund, leichter Gallenwegsproliferation, stellenweise in zystenförmiger Gallenwegserweiterung und in regenerierten Leberparenchyminseln in Erscheinung. Im wesentlichen stimmten also diese Veränderungen mit denjenigen überein, die wir bei den frühzeitig, im ersten Monat des Versuchs eingegangenen, mit Mangeldiät ernährten Tieren festgestellt und weiter oben behandelt haben.

3. *Den dritten Typ* der Veränderungen bilden die präkanzerösen Prozesse bzw. die benignen geschwulstigen Proliferationen. Veränderungen dieses Typs beobachteten wir an drei Tieren aus der Mangeldiätgruppe (Nr. 2001, 2005, 2116) und bei einem Kontrolltier (Nr. 2016) der Normaldiätgruppe. Die Leber dieser Tiere war vergrössert, wies eine ziemlich ungleichmässige Oberfläche auf und enthielt in der Substanz einige einzelnstehende graugelbe Knoten und im anderen Lappen sich aus der Oberfläche erhebende grünlich schillernde Zysten. Charakteristisch ist für diese neben den regenerierten adenomatös proliferierenden Leberparenchyminseln die herdförmige oder sich manchmal auf den ganzen Leberlappen erstreckende diffuse, massenhafte, in faseriges Bindegewebe eingebettete Gallenwegsproliferation (Cholangiofibrose). Die Mehrzahl der proliferierenden Gallenwege verfügt über ein enges Lumen und ist mit niedrigem hellfärbendem kubischem Epithel ausgekleidet. Ein Teil der Gallenwege ist zystenförmig erweitert, ihr Epithel ist abgeplattet (Cholangiocystadenomä); das Lumen



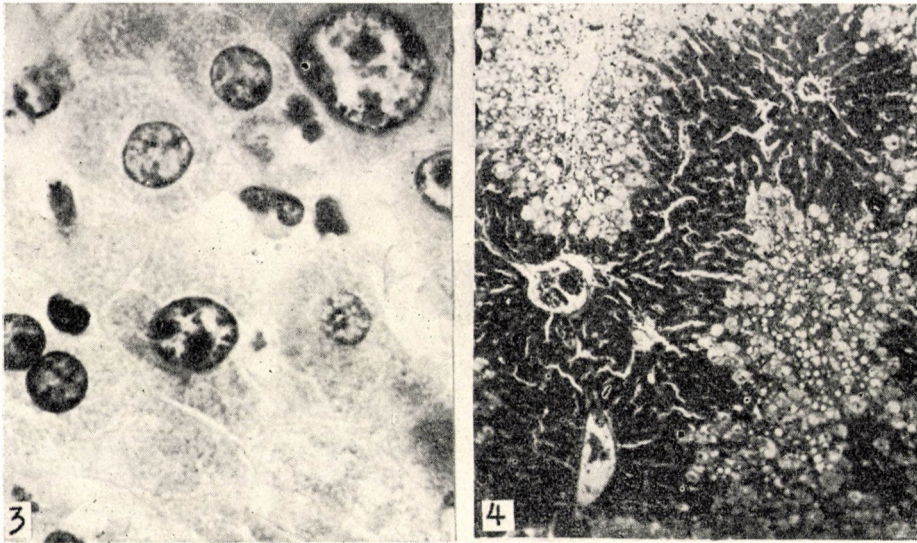


Abb. 3. Leber eines 2 Wochen mit p-DAB behandelten Tieres bei Normalkost (K). Leberzellen-Degeneration, variierende Kerngrösse, Ablösung der Kupferschen Zellen (1090 $\times$ )  
 Abb. 4. Wirkung der Methionin-Mangeldiät: Fettige Infiltration (90 $\times$ )

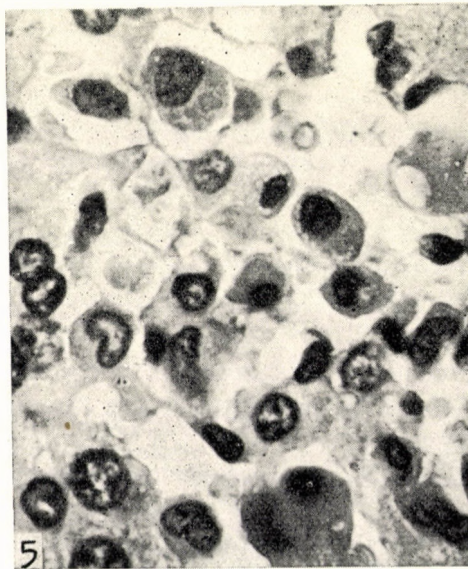
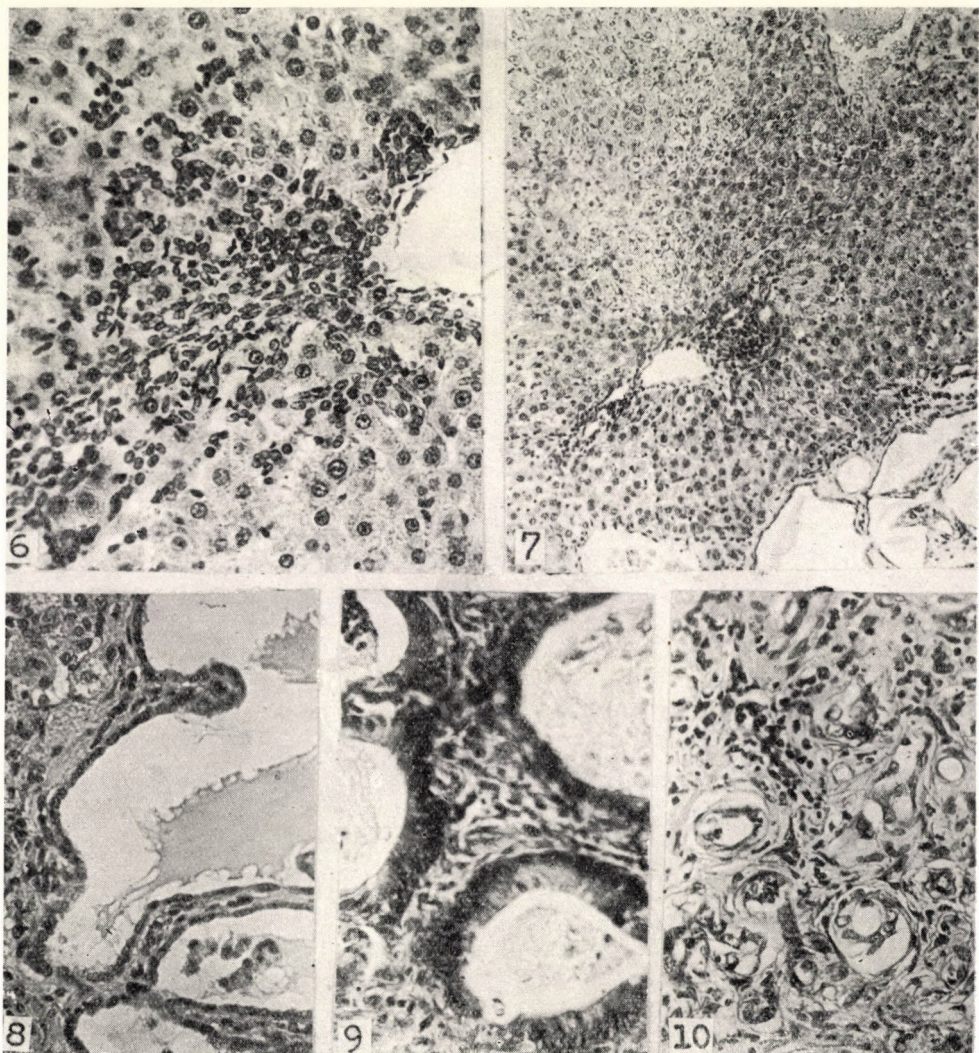


Abb. 5. Leber eines 2 Wochen mit p-DAB behandelten Tieres bei Mangeldiät (Gruppe H). Dissoziation des Leberparenchyms, Zerstörung der Leberzellen (1090 $\times$ )





*Abb. 6.* Leber eines 300 Tage mit p-DAB behandelten Tieres der Kontrollgruppe. Gallenwegsepithelzellen ziehen ins Gebiet des zerstörten Leberparenchyms (240×)

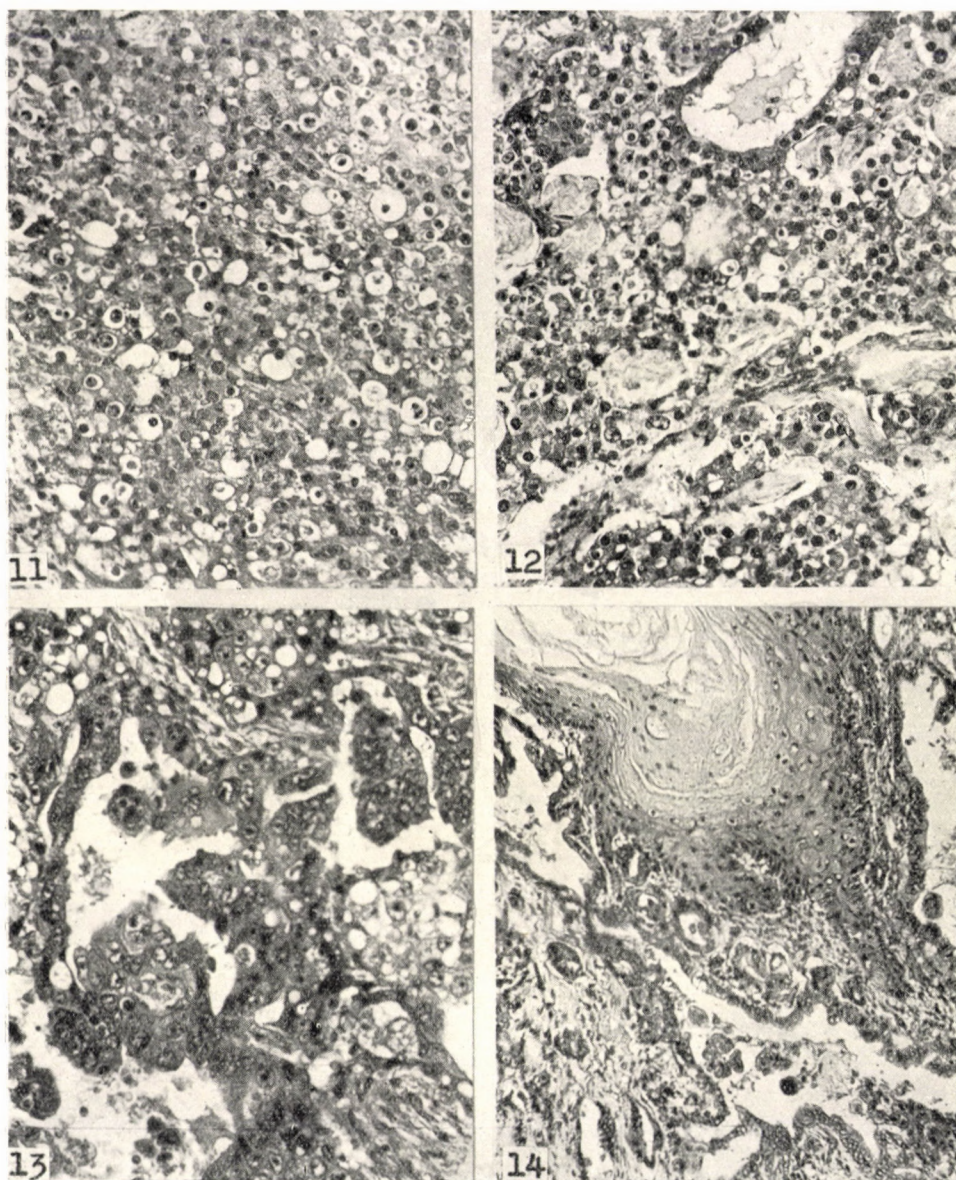
*Abb. 7.* Leber eines 300 Tage mit DAB behandelten Kontrolltieres; erweiterte Gallenwege, entsprechende Mikrozysten, hellfärbende regenerierte Leberparenchym-Insel (110×)

*Abb. 8.* Leber eines am 300. Tage verendeten Tieres mit einmal zweiwöchiger Mangeldiät (Nr. 2005) Leber: Cholangiocystadenom (110×)

*Abb. 9.* Leber eines am 152. Tage verendeten Tieres mit wiederholter Mangeldiät: Cholangiadenom (240×)

*Abb. 10.* Leber eines am 300. Tage verendeten Tieres mit einmaliger Mangeldiät: Cholangiofibrose (240×)





- Abb. 11. Carcinoma hepatocellulare in der Leber eines 300 Tage überlebenden Tieres mit einmal zweiwöchiger Mangeldiät (240 $\times$ )
- Abb. 12. Carcinoma hepatocellulare partim cholangiocellulare adenomatosum in der Leber eines 298 Tage überlebenden Tieres mit einmal zweiwöchiger Mangeldiät (240 $\times$ )
- Abb. 13. Carcinoma cholangiocellulare adenomatosum in der Leber eines 198 Tage überlebenden Tieres mit einmal zweiwöchiger Mangeldiät (240 $\times$ )
- Abb. 14. Carcinoma cholangiocellulare adenomatosum partim planocellulare keratosum in der Leber eines 198 Tage überlebenden Tieres bei einmal zweiwöchiger Mangeldiät (120 $\times$ )



anderer Gallenwege ist ebenfalls etwas weiter, ihre Epithelauskleidung besteht jedoch aus einschichtigem, sich schwach basophil färbendem Zylinderepithel mit chromatinreichem Kern (Cholangioadenom). Das Lumen der Ducti ist mit körnigem Detritus gefüllt. Die Veränderungen bilden einen Übergang zu den malignen Wucherungen, weisen jedoch noch kein infiltrierendes, destruierendes Wachstum auf.

4. *Die vierte Gruppe* der Veränderungen besteht aus den bei der Mehrzahl der mit Mangeldiät ernährten Tiere (70 von 73) und bei einer Kontrollratte (Nr. 2107) beobachteten karzinomatösen Geschwülsten. Die Leber dieser Tiere war mächtig vergrößert und stark verändert. An einem oder an mehreren Lappen fanden sich ungefähr haselnuss- bzw. walnussgrosse grauweisse Knoten, welche die Leberoberfläche grob ungleichmässig gestalteten. Die grösseren Knoten sind eher gelblich und weisen infolge der darin vor sich gehenden Nekrose und Sugillation eine fluktuierende Palpation auf. Die Oberfläche der übrigen Leberlappen ist uneben, ihre Substanz brüchig, in einzelnen Fällen ist das Lebergewebe nur noch hie und da in kleineren Lappen zu erkennen, doch ist das Leberparenchym in diesen nicht betroffenen Teilen verhältnismässig gut erhalten; stellenweise erheben sich aus der Oberfläche der Leber einige grünlich schillernde Zysten.

Unter den malignen Tumoren, welche sich in diesen Lebern entwickelten, unterscheiden wir histologisch drei Typen, die sich jedoch voneinander nicht abgrenzen lassen und im wesentlichen verschiedene Reifestufen derselben Geschwulstart darstellen:

a) Die Tumoren bestehen aus regelmässigen oder deformierten, manchmal zystisch erweiterten Drüsengängen und Ducti. Die Drüsengänge sind in mehreren Schichten mit niedrigem Zylinderepithel ausgekleidet, das schwach basophiles Plasma und hyperchrome Kerne enthält. Die Zylinderepithelauskleidung schiebt sich manchmal papillenartig in das Lumen der Gänge hinein. In den Zellen sind zahlreiche regelmässige und unregelmässige Teilungen sowie sehr verschiedenartige, mehr oder weniger grosse, manchmal von einem Plasmarand umgebene Chromatin-Knotenbildungen zu beobachten. Das Stroma der Geschwulst besteht aus spärlichem Bindegewebe. Die Blutversorgung der einzelnen Geschwülste ist verschieden, ausgedehnte nekrotische und nekrobiotische Gebiete sind in ihnen wahrnehmbar. Diesen Typ bezeichneten wir mit der Diagnose *Carcinoma cholangiocellulare adenomatousum*.

b) Die ganze Geschwulst besteht aus solid aufgebautem Tumorgewebe. Die Geschwulstzellennester sind in spärliches Stroma eingebettet. Die Zellen sind polygonal, kreisrund und haben ovoide Kerne mit verschiedenem Chromatingehalt und mehreren Nukleolen. Zahlreiche Teilungsformen sind zu sehen, die den Leberparenchymzellen, insbesondere deren jungen regenerierten Formen gleichen. Auch in diesen Tumoren liegt eine ausgebreitete Nekrose vor. Dieser Typ wurde als *Carcinoma hepatocellulare* bezeichnet.



c) Zum dritten Typ zählen wir die Geschwülste, bei denen die erwähnten histologischen Bilder kombiniert im gleichen Verhältnis vorkommen. Wir benannten ihn daher Carcinoma cholangiocellulare partim hepatocellulare. In einem der einschlägigen Fälle (Nr. 2024) beobachteten wir neben dem Geschwulstgewebe von gewohntem Aufbau typische, in Verhornung begriffene Plattenepithelkrebstteile, die wahrscheinlich auf der Grundlage einer Metaplasie des Gallenwegepithels zustande gekommen sind.

### Besprechung

Die Förderung der Tumorgenese bewirkt zum Teil eine raschere Entwicklung. Eine so rasche karzinogene Wirkung, wie wir sie nach periodischer Mangel-diät beobachteten, ist von anderen Autoren ausschliesslich in Fällen festgestellt worden, in denen zur Geschwulsterzeugung Derivate zur Anwendung gelangten, die stärker wirken als Buttergelb [24].

Die Steigerung der Karzinogenese in unseren Versuchen lässt sich auf verschiedene Weise erklären. Einerseits verursacht die Mangeldiät in der Funktion der Methyl- und Sulphhydril-Radikale eine Verschiebung. Die Methylierung nimmt ab, und auf Grund der Befriedigung des Cystinbedarfs rückt die Sulphhydrilaktivität relativ in den Vordergrund. Dies dürfte für die Tumorentwicklung günstige Bedingungen schaffen, da für die durch Buttergelb hervorgerufene Geschwulst Methioninabnahme und Cystinspeicherung in der pathologisch werdenden Leber charakteristische Merkmale sind [27].

Gleichzeitig tritt in mehreren Fermentfunktionen eine Veränderung ein (z. B. Xantinoxidase). Diese biochemischen Erscheinungen können die Steigerung der Karzinogenese zum Teil verursachen. Daneben muss auch noch in Betracht gezogen werden, dass die periodische Anwendung der Mangeldiät Gewebsdegenerationen auslöst, auf welche nach der Umstellung auf die Normaldiät lebhaftere Regenerationen folgen. Zweifellos stellt auch diese biologische Pendelbewegung gemeinsam mit den biochemischen Faktoren einen wesentlichen Faktor in dem Prozess dar.

Die Versuche stehen mit der Auffassung von *Kellner* [12] im Einklang, wonach in der Entstehung der Geschwulst, der Zerstörungs- und Erneuerungsprozess der Zellen von grundlegender Bedeutung ist. Im Verlauf dieses Prozesses bilden sich jene gelockerten und veränderten Teile (Gewebe, Zellen, lebendes Eiweiss usw.), die unter entsprechenden organischen Bedingungen in geschwulstige Wucherung übergehen können. Die angewandte diätetische Einwirkung führt einerseits dazu, dass der Vorgang der Zerstörung und Erneuerung viel ausgebreiteter, intensiver und stürmischer vor sich geht, und ruft andererseits im Gesamtorganismus eine Veränderung im Stoffwechsel hervor. In der teils lokalen, teils allgemeinen Wirkung dieser beiden Umstände sehen wir die Erklärung unserer Ergebnisse.



## Zusammenfassung

Eine durch periodische Methionin-Mangeldiät hervorgerufene Schädigung und die hiernach erfolgte Einschaltung einer Regenerationsperiode förderte in hohem Masse die Entwicklung des durch Buttergelb auslösbaren Tumors. Bösartige Tumoren traten früher und häufiger auch in einer Form auf (z. B. Plattenepithelkrebs), in der dieser experimentelle Tumor sonst nicht in Erscheinung zu treten pflegt.

## LITERATUR

1. Antopol, W., Unna, K.: (1942) Pathologic aspect of nutritional deficiencies in ratsf Arch. Path. 33 : 241.
2. Buckley, J. J., Buckley, S. M., Snipes, A. E.: (1951) The effect of choline deficiency on the development of tumors produced by butter yellow. Bull. John Hopk. Hosp. 89 : 218.
3. Brock, N., Drukrey, H., Hamperl, H.: (1940) Erzeugung von Leberkrebs durch den Farbstoff 4-Dimethylamino-azobenzol. Z. Krebsforsch. 50 : 341.
4. Clayton, C. C., Baumann, C. A.: (1949) Diet and azo dye tumors. Canc. Res. 9 : 575.
5. Day, P. L., Payne, L. D., Dinning, F. S.: (1950) Procarcinogenic effect of vitamin B<sub>12</sub> on p-dimethylaminoazobenzene-fed rats. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 74 : 854.
6. Euler, B., Euler, H., Hasselquist, H.: (1952) Zur Kenntnis des Buttergelb-Hepatoms und seiner Entstehung. I. Ark. Kemi. 4 : 443—448.
- 6b. Euler, H., Hasselquist, H., Eriksson, E.: (1952) Zur Kenntniss des Buttergelb-Hepatoms und seiner Entstehung. II. Ark. Kemi. 4 : 487—494.
7. Griffin, A. C., Clayton, C. C., Baumann, C. A.: The effects of casein and methionine on the retention of hepatic riboflavin and on the development of liver tumours in rats fed certain azo dyes. Canc. Res. 9 : 82.
8. György, P., Poling, E. C., Goldblatt, H.: (1941) Necrosis, cirrhosis and cancer of liver in rats fed a diet containing dimethylaminoazobenzene. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 47 : 41.
9. Harris, P. N., Krahl, M. E., Cloves, G. H. A.: (1947) p-Dimethylaminoazobenzene carcinogenesis with purified diets varying in content of cysteine, cystine, liver extract, protein, riboflavin, and other factors. Canc. Res. 7 : 162—175.
10. Harris, P. N.: (1947) Effect of diet containing dried egg albumin upon p-dimethylaminoazobenzene carcinogenesis. Canc. Res. 7 : 178—179.
11. Hoch-Ligeti, K.: (1946) Effect of fresh milk on production of hepatic tumors in rats by dimethylaminoazobenzene. 6 : 563—573.
12. Kállar, B.: (1951) A tudományos daganatkutatás kérdései. MTA. V.o. Közl. 2 : 109—118. (Ungarisch.)
13. Kemény, T., Rudas I.: (1953) Aminosav-hiányos étrend hatása a kísérletes benzpyrentumorra. Kísérl. Orvostud. 5 : 372—374. (Ungarisch.)
14. Kensler, C. J., Sugiura, K., Young, N. F., Halter, C. R., Rhoads, C. P.: (1941) Partial protection of rats by riboflavin with casein against liver cancer caused by DAB. Science. 93 : 308.
15. Kinoshita, R.: (1940) Studies on cancerogenic azo and related compounds. Yale. J. Biol. Med. 12 : 287—300.
16. Kirby, A. H. M.: (1949) Studies with restricted diets for the rapid induction of liver tumours in Wistar rats by butter yellow. Brit. J. Nutrit. 3 : 2.
17. Maisin, J., Beeckmans, M. L.: (1948) Régime, restriction calorique et cancer. Compt. Rend. Soc. Biol. 142 : 569—572.
18. Miller, E. C., Baumann, C. A.: (1946) Carcinogenicity of p-monomethylaminoazobenzene in various diets and activity of this dye relative to p-dimethylaminoazobenzene. Canc. Res. 6 : 289—295.
19. Miner, D. L., Miller, J. A., Baumann, C. A., Rusch, H. P.: (1943) Effect of pyridoxin and other B vitamins on production of liver cancer with p-dimethylaminoazobenzene. Canc. Res. 3 : 296—302.
20. Mari, K., Nakahara, W.: (1940) Effect of liver feeding on production of malignant tumours, based on injections of carcinogenic substances. Gann. 34 : 48 und 188.
21. Morigami, S., Nagashima, M., Kashiwabara, N.: (1941) Über den diätetischen Einfluss auf die experimentellen Hepatomerzeugung. Gann. 35 : 307—310.
- 21b Morigami, S., Kashiwabara, N.: (1941) Inhibition of experimental production of liver cancer by millet feeding. Gann. 35 : 65—70.
22. Opis, E. L.: (1944) Pathogenesis of tumours of liver produced by butter yellow. J. Exp. Med. 80 : 231—246.
- 23/a Orr, J. W.: (1940) Histology of rat's liver during course of carcinogenesis by butteryellow. J. of Bact. Path. 50 : 393—408.
- 23/b Orr, J. W., Stickland, L. H.: (1941) Metabolism of rat liver during carcinogenesis by butter yellow. Biochem. J. 35 : 479—487.
24. Price, J. M., Harmann, J. W., Mille, E. C., Miller, J. A.: (1952) Progressive microscopic alterations in the livers of rats fed the hepatic carcinogens 3'-methyl-4-dimethylaminoazo benzene and 3'-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene. Canc. Res. 12 : 192.
25. Richardson, H. L., Borsos-Nachtnebel, E.: Study of liver tumours development and histologic changes in other organs in rats fed azodye 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. Canc. Res. 11 : 398—403.
26. Rondoni, B., Barbieri, G. P.: (1950) Enzymologia. 14 : 10.
27. Schweigert, B. S., Guthneck, B. T., Price, J. M., Miller, J. A.: (1949) Amino acid composition of morphological fractions of rat livers and induced liver tumours. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 72 : 495.
28. Silverstone, H.:



(1948) The level of carcinogenic azo dyes in the livers of rats fed various diets containing p-DAB. *Cancer Res.* 8 : 301. 29. **Schmih, M. J., Lillie, R. D., Stochlmann, E. F.**: (1943) Toxicity and histopathology of some azo-compounds as influenced by dietary protein. *Publ. Health. Rep.* 58 : 304—317. 30. **Sós, J.**: (1952) A szervezet diétás és toxikus károsodásainak vizsgálata. *MTA. V. o. Közl.* 3 : 273. (Ungarisch.) 31. **Sós, J., Tóth, F., Kemény, T.**: (1952) Aminosavhiányos étrend hatása kísérletes daganatok fejlődésére. *Kísérl. Orvostud.* 4 : 284. (Ungarisch.) 32. **Stowel, R. E., Lee, C. S., Tsuboi, K. K.**: (1949) Histochemical and microchemical studies of rat liver after low protein diet and p-DAB. *Amer. J. Path.* 25 : 799. 33. **Sugiura, K., Rhoads, C. P.**: (1941) Experimental liver cancer in rats and its inhibition by rice-bran extract, yeast and yeast extract. *Canc. Res.* 1 : 3—16. 34. **du Vigneaud, V., Spangler, J. M., Burk, D., Kensler, C. J., Sugiura, K., Rhoads, C. P.**: (1942) The procarcinogenic effect of biotin in butter yellow tumor formation. *Science.* 95 : 174. 35. **White, J., Edwards, J. J.**: (1942) Effect of dietary cystine on development of hepatic tumors in rats fed p-dimethylamino-azobenzene. *J. Nat. Cancer Inst.* 2 : 535. 36. **Zbarskij, B. I., Elpiner, I. I.**: (1949) *Arkiv. Patol. (Russisch.)* 11 : 21. Ref.: *Excerpta Med.* V. 1950. III: No. 2453.

УСИЛЕНИЕ БЛАСТОМОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АЗО-КРАСОК  
 ПЕРИОДИЧЕСКИМ НЕДОСТАТКОМ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫХ БЕЛКОВ

Э. Тот, К. Лапиш, И. Шош

Резюме

Повреждение тканей, вызванное периодическим недостатком в пище метионина, последующая за повреждением стадия регенерации, в большой степени усиливали ластомогенное действие 4-амино-2,3-диметилазобензола. Злокачественные опухоли возникли более рано и более часто и к тому и в формах непривычных для данного вида экспериментальной опухоли (напр. плоскоклеточный рак).