

Die Möglichkeit, daß maligne Tumoren des Menschen durch bestimmte chemische Verbindungen in unserer industriellen Umwelt, in der Luft der Großstädte oder in Lebens- und Genußmitteln hervorgerufen werden könnten, haben die beteiligten Industrien, staatliche Forschungsanstalten und wissenschaftliche Institute der Universitäten zu umfangreichen Untersuchungen veranlaßt. Dabei gilt es, die Frage eines solchen Zusammenhangs zu klären, Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung zu erarbeiten, und sicher erkannte Cancerogene zu eliminieren. Obwohl bisher keineswegs entschieden ist, wie weit die Ergebnisse von Tierversuchen als Modell für die chemisch induzierte Cancerogenese Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen erlauben, bietet die Verwendung geeigneter Versuchstiere bis heute die einzigen biologischen Anhaltspunkte für die Aufdeckung der möglichen cancerogenen Wirkung von chemisch definierten Fraktionen in komplexen Stoffgemischen. Wegen der notwendigerweise erforderlichen Konzentration der Forschung auf die bedeutungsvollsten der zahlreichen verdächtigten Einzelsubstanzen verdienen die bisher bekannten Bemühungen um Schnellprüfverfahren erhöhte Aufmerksamkeit. Zugleich ist es notwendig, die Grenzen der Aussagekraft solcher Methoden zu berücksichtigen. Das folgende, kritische Sammelreferat aus der wissenschaftlichen Literatur bietet dazu eine Einführung und Diskussionsgrundlage. Red.

Methoden

zur Schnelltestung cancerogener Substanzen

von U. E. Klein

Pathologisches Institut der Universität Hamburg

(Direktor: Prof. Dr. C. Krauspe)

Die Forschung strebt zur Zeitersparnis seit Jahren die Entwicklung von biologischen Schnellprüfverfahren an, die geeignet sind, die klassischen, zeitraubenden Methoden zur qualitativen und quantitativen Testung cancerogener Substanzen wie Hautpinselung, perorale und parenterale Zufuhr oder Inhalation zu ergänzen. Langzeittests dauern Monate bis Jahre, bieten aber bei Berücksichtigung der sicheren Kriterien für maligne Entartung — wie invasives Wachstum und Metastasierung¹ — ein großes Maß an Sicherheit bei der Erkennung cancerogener Eigenschaften einer zu prüfenden Verbindung. Die Schnelltestung am höheren Tier erfordert dagegen nur Tage oder Wochen, kann sich andererseits jedoch nur auf die sog. unsicheren Kriterien für Malignität wie Gewebshyperplasie², Zell- und Kernpolymorphie³ und -atypie, Kernhyperchromasie⁴, hohe Mitosenzahl und atypische Mitosen stützen. Daneben sind die mutagenen Eigenschaften cancerogener Substanzen ausgenutzt worden, um Schnellprüfverfahren an bestimmten Mikroorganismen zu entwickeln.

1. ZELLVERÄNDERUNGEN IN GEWEBEKULTUREN DURCH CANCEROGENE

Nachdem es Earle (1,2) gelungen war, durch Methylcholanthren normale Bindegewebszellen in Sarkomzellen umzuwandeln, die nach Implantation in die gleiche Tierart Tumoren hervorriefen, schien die Verwendung von Gewebekulturen interessante Möglichkeiten zu bieten. Earle (3) hebt dabei jedoch hervor, daß die maligne Umwandlung möglicherweise das regelmäßige Schicksal in vitro kultivierter Normalzellen sein könne, sofern die Züchtung mindestens ein Jahr lang fortgesetzt wird.

¹ Metastase = Tochtergeschwulst, Geschwulstabsiedlung

² Hyperplasie = zahlenmäßige Vermehrung von Gewebsbestandteilen

³ Polymorphie = Vielgestaltigkeit

⁴ Hyperchromasie = verstärkte Anfärbbarkeit

In Organkulturen von Prostatagewebe der Maus verursachte z. B. Methylcholanthren präcanceröse Zellveränderungen (4, 5, 6). Im Verlauf weiterer Untersuchungen wurde an Organkulturen menschlicher fötaler Lungen bei Zusatz von 1 bis 4 mcg Benzpyren je ml Kulturmedium in 4 Wochen ein verstärktes Wachstum der Bronchioli und im Gegensatz dazu eine Hemmung der Bindegewebsproliferation beobachtet (7). Das neugebildete Bronchialepithel war mehrschichtig (Hyperplasie), unregelmäßig groß (Pleomorphie) und wies abnorme Mitosen auf. Eigentliche Plattenepithelmetaplasien⁵ traten nicht auf. Interessant war die Beobachtung, daß Rauchkondensate (300 mcg je ml Kulturmedium für 1 bis 3 Wochen) Hyperplasien hervorriefen und die Neubildung von Bronchioli bis zur adenomatösen Umwandlung anregten (8). Nur bei Verwendung eines Kondensates aus dem die polycyclischen Kohlenwasserstoffe entfernt waren, kam es unerwartet zur Ausbildung von typischen Plattenepithelmetaplasien. Da es bislang jedoch schwierig ist, lichtoptisch, elektronenoptisch, physiologisch-chemisch oder durch Transplantationsversuche zu unterscheiden, ob metaplastisches Plattenepithel als benigne im Sinne einer regenerativen Metaplasie (9) oder als maligne im Sinne einer Metaplasie am Beginn anaplastischer⁶ Ausdifferenzierung (10, 11) anzusehen ist, müssen diese mikroskopisch erkennbaren Veränderungen der Organ-Kultur vorläufig als unspezifisch gelten.

2. MUTAGENE WIRKUNG CANCEROGENER KOHLENWASSERSTOFFE

Die mutagene Wirkung cancerogener Kohlenwasserstoffe wurde besonders an Mikroorganismen untersucht. *Bauch* (12, 13) erzeugte durch Nährbodenzusatz von Benzpyren und Methylcholanthren bei Hefen Modifikationsformen, sog. Gigas-Formen, die etwa doppeltes Zellvolumen besaßen und auch bei Weiterzüchtung diese Eigenschaft nicht verloren. Die gleichen Mutationen traten aber auch als Reaktionen auf das nichtcancerogene Acenaphten und nach Applikation von Kampfer auf (sog. polyploidisierende Substanzen). *Scherr, Fischman* und *Weaver* (14) fanden bei *Escherichia coli* unter Cancerogenwirkung (Methylcholanthren, Benzpyren u. a.) eine Zunahme solcher Stämme, die gegenüber Bakteriophagen empfindlich waren. Anthracen als Nichtcancerogen war wirkungslos. Die Mutagenizität der untersuchten Cancerogene entsprach, unter Berücksichtigung ihrer Löslichkeit in Wasser, etwa der neoplastischen⁷ Aktivität für die Mäusehaut. *Graffi* und *Fritz* (15) untersuchten *Chromobacterium violaceum* auf Bouillonplatten unter Zusatz von 0,0062 % 3,4-Benzpyren, 20-Methylcholanthren und 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen. Mit der Zahl der Passagen, also mit steigender Einwirkungszeit des polycyclischen Kohlenwasserstoffes, nahm die Zahl farbloser, Gelatine nicht mehr verflüssigender Kolonien mit beträchtlich herabgesetzter Atmung zu. Da für diesen Mikroorganismus auf Grund vergleichender Wachstumsversuche unter den gegebenen Bedingungen kein Selektionsvorteil nachgewiesen werden konnte, mußte die Zunahme farbloser Kolonien mit zunehmender Züchtungsdauer auf Neuentstehung beruhen. Nichtcancerogene Kohlenwasserstoffe wurden bei *Chromobacterium violaceum* jedoch nicht auf eine etwaige mutagene Wirkung geprüft. Ausgehend von der Frage nach einem im Versuchsablauf eintretenden Selektionsvorteil, nicht aber einer echten mutagenen Wirkung untersuchten *Barrat* und *Tatum* (16) die Wirkung von 20-Methylcholanthren, 1,2,5,6-Dibenzanthracen und 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen (alle Stoffe in Verdünnung 1:4000) auf *Neurospora crassa*. In morphologischer und biochemischer Hinsicht waren diese Cancerogene etwa 4mal, m'Methyl-p-Dimethylaminoazobenzol (Azofarbstoff) 3mal so mutagen wie die schwachen, nichtcancerogenen Mutagene Dimethylaminostilben und Azetylamino-fluoren. Röntgen- und UV-Bestrahlung sowie Stickstofflost waren für *Neurospora crassa* vielfach stärker mutagen als die angeführten Cancerogene.

Eine Erhöhung der Reproduktionsrate und Wachstumsbeschleunigung um 50 % fanden *Goldstein* (17) für *Escherichia communior* mit 1,2,5,6-Dibenzanthracen und Methylcholanthren sowie *Cook, Herat* und *Joly* (18) für Hefen. Phenanthren bzw. Anthracen als Nichtcancerogene waren wirkungslos. *Funder* (19) fand jedoch keine Änderung der Wachstumsbeschleunigung von *E. coli*, *Serratia phymuticum* und *Saccharomyces cerevisiae* bei Kultivierung für 250 Tage in cancerogengesättigten

⁵ Metaplasie = Gewebs- und Zellumwandlung

⁶ Anaplasie = Gewebsrückverwandlung und z. B. Wiederauftreten von embryonalen Wachstumstendenzen

⁷ Neoplasie = Gewebsneubildung im Sinne von Geschwulstentstehung

(wässrigen) Medien. Nach fortgesetzter Methylcholanthrenexposition und Gamma-(Radium)-Bestrahlung für 240 Aussaaten ergaben sich keine strukturellen, funktionellen oder immunologischen Veränderungen außer sofortiger Zellteilungsstimulation bei *Eberthella typhi* (20). Auch die Reproduktionsratenzunahme für *Paramecium multimicronucleatum* unter Cancerogenen ist entgegen *Wolman* (21) kein Index für Cancerogenität, da auch Nichtcancerogene wie Fluorescein und L-Cystein gleiche Wirkung haben.

Jensen, Kirki, Kolmark und Westergaard (22) fanden keine Hinweise auf mutagene Wirkungen von Kohlenwasserstoffen an *Neurospora crassa* (Methodik: Rückmutationsrate eines einzelnen Genortes). *Burdette und Haddox* (23) fanden für *Neurospora crassa* auf Grund der Rückmutationsrate eines einzelnen Genortes („inositolless gene“) nach 20-Methylcholanthren und 1,2,5,6-Dibenzanthracen-Zusatz, daß die Rückmutation als Auswirkung eines unbekannten Selektionsvorteils anzusehen ist und daß sich die Rückmutationsrate durch Kohlenwasserstoffe nicht spezifisch beeinflussen läßt. Ebenso wenig war nach direkter Ascosporenisolation und Züchtung eine Zunahme der Mutationsrate nachzuweisen. Der von *Levan* (24) angegebene Allium-Mutationstest beruht auf dem Auftreten von Mitosen- und Chromosomenanomalien, die keine Mutationen im üblichen Sinne darstellen. Nach *Levan* besteht zwischen mutagenen Substanzen (zu denen auch Cancerogene gehören) und solchen Verbindungen, die grobzytologische Veränderungen wie z. B. Chromosomenerosionen, Pseudochiasmata hervorrufen, biologisch keine eindeutige Wirkungsparallelität (25). Das bedeutet, daß aus der mutagenen Wirkung nicht gleichzeitig auch auf Cancerogenität bestimmter Substanzen geschlossen werden kann. Daher scheinen auch die bisherigen Mikroorganismenmodelle im allgemeinen zur Schnelltestung cancerogener Substanzen nicht geeignet zu sein.

Über interessante Untersuchungen an Myxomyceten (*Physarium polycephalum*) berichten *Setälä et al.* (26). Durch Beimischung von Cancerogenen in 0,003–0,00003%iger Lösung (9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen, 20-Methylcholanthren, 1,2,5,6-Dibenzanthracen und 1,2-Benzanthracen) und der oberflächenaktiven nicht-ionisierten Stoffe Tween 60 und Span 60 zum Nährboden (0,01 bis 0,001 Molar) konnten Wachstumsstörungen bis zum Auftreten von geschwulstartigen Neubildungen hervorgerufen werden. Die Nichtcancerogene Anthracen und Phenanthren hatten den gleichen Effekt. Tween 60 verursachte von der 5. Generation ab (1 Generation = 7 bis 12 Tage) außer einer initialen Wachstumssteigerung schleimhaltige Wucherungen, die in 1 bis 3 Stunden entstanden und z. T. platzten. In Tween 60 gelöste cancerogene Kohlenwasserstoffe bewirkten derartige Veränderungen bereits in der 1. bis 3. Generation. Nichtcancerogene wie auch das an der Mäusehaut indifferente Span 60 blieben in diesem Versuch wirkungslos.

3. WACHSTUMS- UND TUMORHEMMWIRKUNG CANCEROGENER SUBSTANZEN

Die ersten Beobachtungen über den hemmenden Einfluß von cancerogenen Substanzen machte *Haddow* (27, 28) bei Ratten am Jensen-Sarkom und am Walker-Karzinom. Die Injektionen begannen am Tage nach der Einimpfung des Tumors, sie wurden 14 bis 20 Tage fortgesetzt, wobei die Tiere im ganzen etwa 15 bis 40 mg Kohlenwasserstoffe in kolloidaler Suspension erhielten. Unter den 5 zunächst untersuchten Kohlenwasserstoffen hemmten 1,2,5,6-Dibenzanthracen und 1,2-Benzpyren sehr stark, wogegen mit den nichtcancerogenen Kohlenwasserstoffen Anthracen und Phenanthren keine Wirkung erzielt wurde. *Haddow* erweiterte mit *Robinson* (29) seine früheren Beobachtungen an chemisch hervorgerufenen Tumoren und Rous-Sarkomen. Auch hier wurden mit cancerogenen Substanzen, allerdings auch mit einigen anderen Kohlenwasserstoffen Tumorchemmungen erzielt. Auch spontane Mäusetumoren wurden in ähnlicher Weise beeinflusst (30). *Haddow* und *Robinson* fanden in 86,5% von 171 Fällen Hemmungen durch 34 verschiedene Cancerogene, nichtcancerogene Stoffe waren zu etwa 80% hemmungsinaktiv. Man konnte daraus schließen, daß cancerogene Wirkung und Tumorchemmung miteinander verknüpft sind.

Negative Resultate mit cancerogenen Substanzen erzielten *Appel et al.* (31) bei Versuchen mit Brown-Pearce Kaninchen und 1,2,5,6-Dibenzanthracen, ferner *Rarei und Gummel* (32) in Versuchen mit 3,4-Benzpyren und Rattentumoren. Möglicherweise sind bei diesen Versuchen zu hohe Dosen verwendet worden. Was die chemische Wirkung der cancerogenen Substanzen betrifft, so scheint der Befund von *White und White* (33) bemerkenswert. Bei Zusatz schwefelhaltiger Aminosäuren wie Cystin, Methionin oder Glutathion zur Kost blieb die Hemmwirkung der Cancerogene aus.

Man nahm daher an, daß ein Mangel an schwefelhaltigen Aminosäuren im Gewebe dadurch eintrat, daß ein Teil von ihnen zur Entgiftung der Cancerogene verbraucht wurde.

Andererseits verursacht auch Inanition, die durch Verfütterung allgemein toxischer Substanzen wie z. B. Tabakrauch-Kondensate (34) und Vitamin B-Komplex-Mangel hervorgerufen wurde, eine Hemmung des Tumorstwachstums. Hoepke (35) konnte interessanterweise durch Injektion von Thymus-Trockenzellen eine überzeugende Hemmung des Wachstums von Walkertumoren der Ratte erzielen. Die Hemmwirkung verschiedener polycyclischer Kohlenwasserstoffe auf Azofarbstoffkrebse besonders in der Leber ist oft beschrieben worden (36). Weitere Untersuchungen ergaben eine direkte Beziehung zwischen dem Eiweißgehalt der Nahrung und der wachstumshemmenden Wirkung von Cancerogenen (37, 38). Es wird heute angenommen, daß die Wachstumsinhibition gewissermaßen durch einen Wettstreit (Interferenz) zwischen den zugeführten Cancerogenen und dem Organismus um die essentiellen, insbesondere die schwefelhaltigen Aminosäuren eintritt. Cancerogene und auch andere, allgemein toxische Substanzen verhindern so die Utilisation von Aminosäuren zur Proteinsynthese. Das Wachstum des Körpers wie auch des Tumors werden auf diese Weise gehemmt, während an Material für die eigentliche Energiegewinnung und gutem Appetit bei den Versuchstieren kein Mangel herrscht. Die Stickstoffausscheidung im Urin ist hoch, weil im Wachstumsprozeß nicht benötigte Aminosäuren bzw. nicht allein verwendbare Aminosäuren noch zur einfachen Energiegewinnung herangezogen werden können (39).

Der Beeinflussung von Immunitätsvorgängen im Tierkörper bei der Tumorgenese wird von Green (40, 41) Bedeutung zugemessen.

Jedenfalls ist die wachstumshemmende Wirkung der cancerogenen Kohlenwasserstoffe als unspezifisch zu betrachten, und wohl auf allgemeine, durch das Phänomen der Interferenz interpretierte Stoffwechselstörungen besonders im Bereich der schwefelhaltigen Aminosäuren zurückzuführen (42).

4. PHOTODYNAMISCHE WIRKUNG

Eine weitere interessante Eigenschaft einer Reihe von Cancerogenen ist die Fähigkeit, zu fluoreszieren. Schon seit der Jahrhundertwende ist die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Stoffe auf den Protozoenorganismus bekannt und eingehend untersucht worden. (Zusammenfassende Darstellung bei Blum [43].) Bei Zusatz fluoreszierender Substanzen zu Paramäzienschwemmungen wird schon bei geringer Beleuchtungsintensität ein letaler Effekt des Lichtes beobachtet, der bei Kontrollen nicht eintritt. Besonders wirksam erwiesen sich fluoreszierende Stoffe, deren Absorptionsmaximum den Wellenlängen des sichtbaren und des ultravioletten Lichtes entspricht.

Kolloidale Suspensionen z. B. von 3,4-Benzpyren, 1,2-Benzanthracen, Cholanthren und 20-Methylcholanthren sind bis zu einer Konzentration von 1:100 Millionen (praktische Empfindlichkeit 1/1000 mcg!) für Paramäzien bei Belichtung mit UV-Licht tödlich. Der Effekt steigert sich noch bei vorherigem Dunkelkontakt der Paramäzien mit diesen Suspensionen. Andere, lichtsensibilisierende Stoffe wie Akridin, Akriflavin, Eosin, Chinsulfat sind wenig wirksam und durch Dunkelkontakt in ihrer Wirkung nicht intensivierbar (44). Wahrscheinlich beruht diese sogenannte photodynamische Wirkung auf dem Entstehen von H_2O_2 oder organischen Peroxyden mit enzyminhibierender Wirkung. Viele cancerogene Substanzen, die nicht fluoreszieren, besitzen naturgemäß diese Eigenschaften nicht.

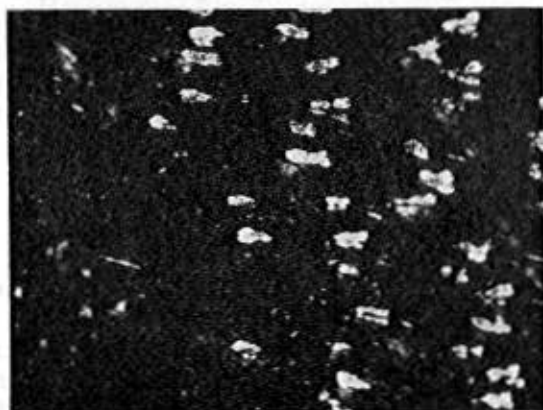
Insgesamt ist die Ausnutzung der photodynamischen Wirkung bzw. die Eigenschaft der Fluoreszenz zur Testung auf Cancerogenität bei komplexen Stoffgemischen daher nur unter großer Kritik zulässig und wohl durch gleich empfindliche chemisch-spektralanalytische Methoden ersetzbar.

5. TALGDRÜSENSCHWUNDTEST

Durch Pullinger (45), Simpson und Cramer (46) wurde neben den Frühveränderungen am Oberflächenepithel der Mäusehaut nach Cancerogenpinzelung die Aufmerksamkeit auf Veränderungen und den Schwund der mit den Haarfollikeln kommunizierenden Talgdrüsen der Oberhaut gelenkt. Neben Montagna (47) haben besonders Suntzeff et al. (48) sowie Bock und Mund (49, 50) in experimentellen Untersuchungen die Erscheinung des Talgdrüsenchwundes nach Applikation von Hautcancerogenen zu einem Schnelltest auszubauen versucht. Bei zweimal täglicher Rückenhaut-

pin selung für 3 Tage mit 0,2 ml Testlösung waren 7 Tage nach Versuchsbeginn bei potenten Carcinogenen die Talgdrüsen vollständig geschwunden. (Bock und Mund verwandten zur Erkennung der Talgdrüsen die Nilblausulfat-Fettfärbung aufgespannter Hautstücke, Suntzeff et. al. färbten Paraffin-Flach- und Vertikalschnitte mit Hämatoxylin-Eosin.)

ABBILDUNG 1



Rücken haut der Maus in polarisiertem Licht,

95fache Vergrößerung. Rechts V-förmig um Hoorbölge angeordnete doppelbrechende Talgdrüsen, in der Bildmitte Übergangsstadien, links Talgdrüsen schwund bei Applikation von 4 mal 200 mcg 3,4-Benzpyren in Azeton.

Die Potenz eines Cancerogens wird von Bock als der reziproke Wert der kleinsten Menge in Gewichtsprozenten angegeben, die noch einen Schwund von 50% der Talgdrüsen verursacht. Danach geht der Schwundindex für Benzanthracenabkömmlinge der im Pin selungsversuch festgestellten Cancerogenität für die Mäusehaut parallel. Bei allen anderen Cancerogenen entspricht der Bocksche Schwundindex nicht der Cancerogenität, die durch Hautpin selung ermittelt wurde. (7,9-Dimethylbenzacridin ist z. B. für die Mäusehaut bei Pin selung ebenso wirksam wie Methylholanthren, ergibt aber nur 1/30 des Schwundindex von Methylholanthren.)

Eine Reihe nicht-aromatischer Mäusehautcancerogene ist im Talgdrüsentest inaktiv. Auf der anderen Seite zeigt z. B. Colchizin einen Schwundindex, der den Befunden bei Benzanthracenderivaten entspricht. Colchizin ist jedoch kein Cancerogen! Ebenso sind Triphenylen und Lauroxylperoxyd schwach wirksam und keine Cancerogene. Der modifizierende Effekt von Lösungsmitteln manifestiert sich z. B. am Methylholanthren, das in Benzol, Azeton oder Äthanol 10fach aktiver ist als bei Lösung in schwerem Paraffinöl. Der Talgdrüsen schwundtest besitzt in der bisher angewandten Form vor allem für Benzanthracenabkömmlinge eine gewisse Spezifität (praktische Empfindlichkeit nach Bock (50) etwa 70 mcg), könnte bei schwachen Cancerogenen jedoch zu unempfindlich sein. Als biologischem Test zum Auffinden von Cancerogenen in komplexen Stoffgemischen wie z. B. in Tabakrauch kondensaten kommt ihm Bedeutung zu (51). In seiner bisherigen Form kann er die hergebrachte Mäusehautpin selung jedoch nur ergänzen, nicht ersetzen. Es ergibt sich für die Forschung somit die Notwendigkeit, neben dem einfachen Drüsen schwund feinere histologische Veränderungen herauszuarbeiten, die es mit Hilfe des Talgdrüsen testes vielleicht gestatten, in Stoffgemischen vor allem auch schwache Cancerogene aufzufinden. Dabei ist die modifizierende Einwirkung von Lösungsmitteln, die auch in komplexen Gemischen eine Rolle spielen könnten, zusätzlich zu berücksichtigen.

6. MOLCHTEST

Neben den Mammalien (besonders den zugänglichen Laboratoriumstieren) und Vögeln kommt aus der Reihe der Vertebraten den Amphibien eine wachsende Bedeutung bei der Testung komplexer Stoffgemische und chemisch definierter Substanzen auf Cancerogenität zu.

Nach entsprechenden Vorarbeiten aus dem Jahre 1929 (52) (zusammenfassende Übersicht bei Leone (53)) wurde von Neukomm (54) besonders am Molch *Triturus cristatus* Laurenti ein Schnelltestverfahren entwickelt. Die Testsubstanz wird in Olivenöl, evtl. mit Benzol als Intermedium, gelöst und bis zu einer Menge von 1 cmm subkutan unter die Schwanzhaut gespritzt. Neukomm (54, 55)

bezeichnet die entstehende Reaktion des bedeckenden Plattenepithels der Haut als "hyperplasie et infiltration regressive". Plattenepithelhyperplasie und -einwachsen in die Cutis treten als abstufbare Reaktionen 6 bis 20 Tage nach der Injektion von Cancerogenen auf. Interessanterweise ist hier wie auch im Talgdrüsentest das Nichtcancerogen Colchizin ebenfalls wirksam. Die Reaktionen sind bisher in jedem Falle im Verlaufe von Wochen verschwunden, was wohl mit der Häutung zusammenhängt. Solche Veränderungen können a priori dem echten, nicht reversiblen, invasiven Wachstum des Plattenepithels maligner Neoplasien von Säugetieren nicht gleichgestellt werden, dürften jedoch einen interessanten ausbauwürdigen Beitrag zum Problem der Schnelltestung darstellen. *Neukomm* findet z. B. noch etwa 1/100 mcg Benzpyren aktiv! Er beschreibt die Anwendung des Molchtestes zur Isolierung von Cancerogenen aus komplexen Stoffgemischen, wie z. B. aus Tabakrauchkondensaten (54, 56).

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Schnelltestung auf Cancerogenität werden verschiedene biologische Verfahren beschrieben, die jeweils auf bestimmten Eigenschaften bekannter Cancerogene beruhen. In Gewebskulturen treten mikroskopisch erkennbare Zellveränderungen auf. Erbgutveränderungen werden bei Mikroorganismen hervorgerufen. Cancerogene Substanzen hemmen unter gewissen Bedingungen schon bestehendes Tumorwachstum. Ihre nicht seltene Eigenschaft zu fluoreszieren, findet im Paramäzientest Anwendung. Frühveränderungen der Haut liegen dem Talgdrüsen- und Molchtest zugrunde. Insgesamt konnte gezeigt werden, daß alle bisher aus der Literatur bekannten Verfahren zur Schnelltestung der cancerogenen Eigenschaft einer chemischen Verbindung unspezifisch sind. Diese Methoden beruhen zumeist auf einer Einzeleigenschaft aus dem Gesamtwirkungsspektrum cancerogener Substanzen. Eine Sonderstellung nehmen zweifellos der Talgdrüsen- und Molchtest ein, wobei zahlreiche Fragen zur formalen Genese und Anwendbarkeit in der Praxis weiterer Bearbeitung bedürfen.

SUMMARY

For the detection of carcinogenic activity various short-term tests are being described which are based on particular characteristics of known carcinogenic substances. Thus microscopic cellular changes are observed in tissue cultures, mutations of microorganisms can be produced, and under certain conditions carcinogenic substances inhibit existing malignant growth. In the paramaecium test positive results are brought about by the fluorescing power of some carcinogens, early changes of the skin can be observed in the sebaceous gland and the newt test.

It is shown that all known short-term tests for determining carcinogenic activity of chemical compounds are not specific. They are mostly based on one quality out of the entire spectrum of particular characteristics. The sebaceous gland and the newt tests, however, are of special interest. Numerous questions regarding formal genesis and applicability in practice require further examinations.

RÉSUMÉ

Plusieurs méthodes biologiques sont décrites qui sont utilisées comme test rapide pour déterminer l'effet cancérigène de substances chimiques. Ces méthodes se basent sur des caractéristiques particulières de substances cancérigènes connues, telles que modifications de cellules microscopiquement visibles dans les cultures de tissus, mutations de microorganismes, effet antitumoral dans des conditions particulières; leur pouvoir fluorescent qui se montre assez fréquemment est à la base du test de paramécium, des transformations cutanées en phase prématurée sont observées dans le test d'atrophie de glandes sébacées sur souris et dans le test sur triton.

Plus généralement, il a été montré que toutes les méthodes connues dans la littérature référant aux recherches rapides sur l'effet cancérigène d'une substance chimique ne sont pas spécifiques. Pour la plupart, ces méthodes sont basées sur une seule qualité de l'ensemble des caractéristiques propres

aux cancérogènes. Le test d'atrophie de glandes sébacées et le test sur triton constituent sans doute un cas particulier. D'autres recherches plus profondes sont toutefois nécessaires pour résoudre les problèmes nombreux au sujet de la genèse formelle et de l'applicabilité dans la pratique.

LITERATUR

1. Earle, W. R., J. Nat. Cancer Inst. 4, (1943).
2. Earle, W. R., Growth 10, 45. Suppl., (1946).
3. Earle, W. R., J. Nat. Cancer Inst. 19, 781, (1957).
4. Lasnitzki, I., Brit. J. Cancer 5, 345, (1951).
5. Lasnitzki, I., Cancer Res. 14, 632, (1954).
6. Lasnitzki, I., Brit. J. Cancer 9, 434, (1955).
7. Lasnitzki, I., Brit. J. Cancer 10, 510, (1956).
8. Lasnitzki, I., Brit. J. Cancer 12, 547, (1958).
9. Lasnitzki, I., Acta. Un. int. Cancer 15, 625, (1959).
10. Otto, H., Beitr. path. Anat. 117, 397, (1957).
11. v. Albertini, A., Schweiz. Zschr. Path. Bakt. 21, 773, (1958).
12. Bauch, R., Ber. dtsh. bot. Ges. 60, 42, (1941).
13. Bauch, R., Naturwiss. 30, 263, (1942).
14. Scherr, G. H., Fischman, M. und Weaver, R. H., Genetics 39, 141, (1954).
15. Graffi, A. und Fritz, D., Naturwiss. 45, 320, (1958).
16. Barrat, R. W. und Tatum, E. L., Cancer Res. 11, 23 (1951).
17. Goldstein, F., Science 86, 176, (1937).
18. Cook, E. S., Heart, M. J. und Joly, R. A., Am. J. Cancer 35, 543, (1939).
19. Funder, S., Acta path. microbiol. Scand. 40, 25, (1957).
20. Spencer, R. R. und Melroy, M. B., J. Nat. Cancer Inst. 1, 129, (1940).
21. Wolman, Growth, 3, 386 (1939).
22. Jensen, K. A., Kirki, I., Kolmark, G. und Westergaard, M., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 16, 245, (1951).
23. Burdette, W. J. und Haddox, C. H., Cancer Res. 14, 163, (1954).
24. Levan, A., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 16, 233, (1951).
25. Venema, T., Chromosoma 10, 679, (1959).
26. Setälä, K. et al. Zschr. Krebsforsch. 62, 245, (1958).
27. Haddow, A., Nature 136, 868, (1935).
28. Haddow, A., J. Path. Bact. 47, 567, (1938).
29. Haddow, A. und Robinson, A. M., Proc. Roy. Soc. B. 122, 442, (1937).
30. Haddow, A., Scott, C. M. und Scott, I. D., Proc. Roy. Soc. B. 122, 477, (1937).
31. Appel, A. et al. Am. J. Cancer 33, 239 (1938).
32. Rarei, B. und Gummel, H., Zschr. Krebsforsch. 48, 355, (1939).
33. White, J. und White, A., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 39, 527, (1938).
34. Mori, K., Ishii, S., Sigeta, Y., Gann 47, 97, (1956).
35. Hoepke, H., Zschr. mikr. anat. Forsch. 64, 159, (1958).
36. Miller, E. C., Miller, J. A. und Brown, R. R., Cancer Res. 12, 282, (1952).
37. Elson, L. A. und Warren, F. L., Brit. J. Cancer 1, 86, (1947).
38. Elson, L. A., Acta. Un. int. Cancer 6, 369, 1948).
39. Elson, L. A., Kenneway, E. L. und Tipler, M. M., Brit. J. Cancer 3, 148, (1949).
40. Green, H. N., Brit. Med. J. 2, 1378, (1954).

41. Green, H. N., Brit. Med. Bull. 14, 101, (1958).
42. Brock, N., Druckrey, H. und Hamperl, H., Arch. klin. Chirurg. 194, 250 (1939).
43. Blum, H. F., Physiol. Rev. 12, 23, (1932).
44. Doniach, I., J. Brit. J. Exper. Path. 20, 227 (1939),
45. Pullinger, B. D., J. Path. Bact. 50, 463, (1940).
46. Simpson, W. L. und Cramer, W., Cancer Res. 3, 515, (1943).
47. Montagna, W., Int. Rev. Cytol. 1, 265, (1952).
48. Suntzeff, V. et al., Cancer Res. 15, 637 (1955).
49. Bock, F. G. und Mund, R., J. Invest. Dermatol. 26, 479, (1956).
50. Bock, F. G. und Mund, R., Cancer Res. 18, 887, (1958).
51. Suntzeff, V., Croninger, A. B., Wynder, E. L., Cowdry, E. V. und Graham, E. A., Cancer 10, 250, (1957).
52. Hellmich, W., Zschr. Krebsforsch. 28, 44, (1929).
53. Leone, V., Tumori 39, 5, (1953).
54. Neukomm, S., Oncologia 10, 107, (1957).
55. Neukomm, S., Acta Un. int. Cancer 15, 654, (1959).
56. Neukomm, S. und Luder-Hugenin, M., Oncologia 13, 294, (1960).

*Anschrift des Verfassers: Pathologisches Institut der Universität,
Hamburg 20, Martinistr. 52*