

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

SECHSTER BAND / SECHSTER TEIL

GESCHWÜLSTE · TUMORS II

**SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK**

Handbuch der allgemeinen Pathologie

Herausgegeben von

H.-W. Altmann · F. Büchner · H. Cottier · E. Grundmann

G. Holle · E. Letterer · W. Masshoff · H. Meessen

F. Roulet · G. Seifert · G. Siebert

Sechster Band, Sechster Teil



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

ISBN 3-540-06820-1 Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York
ISBN 0-387-06820-1 Springer-Verlag New York · Heidelberg · Berlin

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Bei Vervielfältigung für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1975.
Library of Congress Catalog Card Number 56-2297.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Printed in Germany.

Satz-, Druck- und Bindearbeiten: Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

Geschwülste · Tumors II

Virale und chemische Carcinogenese

Viral and Chemical Carcinogenesis

Von · By

D. Bierwolf · F. Fey · A. Graffi · E. Hecker
K. von der Helm · K. Kammer · P. N. Magee · B. Micheel · K. Munk
W. Nakahara · A. E. Pegg · R. Preussmann · T. Schramm
H. Sugano · P. F. Swann · V. Wunderlich · T. H. Yosida

Redigiert von · Edited by

Ekkehard Grundmann

129 Figures



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

Mitarbeiterverzeichnis — List of Contributors

- BIERWOLF, D., Prof. Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- FEY, F., Prof. Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- GRAFFI, A., Prof. Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- HECKER, E., Prof. Dr., DKFZ — Institut für Biochemie, Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg-1 (Deutschland)
- HELM, K. von der, Dr., Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung, Bugnon 21, CH-1011 Lausanne (Schweiz)
- KAMMER, K., Dr., DKFZ — Institut für Virusforschung, Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg-1 (Deutschland)
- MAGEE, P.N., Prof. Dr., Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesex Hospital, Medical School, London W1P 5PR (England)
- MICHEEL, B., Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- MUNK, K., Prof. Dr., DKFZ — Institut für Virusforschung, Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg-1 (Deutschland)
- NAKAHARA, W., Prof. Dr., National Cancer Center, Research Institute, Tsukiji 5-Chome, Chuo-ku, Tokyo (Japan)
- PEGG, A.E., Dr., Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesex Hospital, Medical School, London W1P 5PR (England)
- PREUSSMANN, R., Prof. Dr., DKFZ — Institut für experimentelle Toxikologie und Chemotherapie, Im Neuenheimer Feld 280, D-6900 Heidelberg-1 (Deutschland)

- SCHRAMM, T., Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- SUGANO, H., Dr., Cancer Institute (Japanese Foundation for Cancer Research), Dept. of Pathology, Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, 170, Tokyo (Japan)
- SWANN, P.F., Dr., Courtauld Institute of Biochemistry, Middlesex Hospital, Medical School, London W1P 5PR (England)
- WUNDERLICH, V., Dr., Zentralinstitut für Krebsforschung, Bereich experimentelle Krebsforschung, Lindenberger Weg 70, DDR-1115 Berlin-Buch (Deutschland)
- YOSIDA, T.H., Dr., National Institute of Genetics, Dept. of Cytogenetics, Yata 1, Sizuoka-Ken, Misima (Japan)

Inhaltsverzeichnis von Band VI/5 — Geschwülste I Contents of Volume VI/5 — Tumors I

Morphologie, Epidemiologie, Immunologie
Morphology, Epidemiology, Immunology

KOSS, L.G.: Morphology of Cancer Cells. With 64 Figures

SANDBERG, A.A., and HOSSFELD, K.: Chromosomal Changes in Human Tumors and Leukemias. With 29 Figures

RAJEWSKY, M.F.: Proliferative Properties of Malignant Cell Systems. With 17 Figures

SOBIN, L.H.: Histological Classification of Tumours

HAMPERL, H.: Praecancerose und Carcinoma in situ. Mit 21 Abbildungen

TULINIUS, H.: Geographical Distribution of Malignant Neoplasms and some other Epidemiological Features. With 6 Figures

WATANABE, S.: Cancer and Leukemia Developing Among Atom-Bomb Survivors. With 20 Figures

LAUMONIER, R., und CHOMETTE, G.: Histologie der seltenen Geschwülste beim Menschen. Beziehungen zur allgemeinen Pathologie der Geschwülste. Mit 30 Abbildungen

OETTGEN, H.F.: Immunologische Aspekte des Krebses

ALEXANDER, P.: Immunotherapy of Malignant Disease. With 14 Figures

Inhaltsverzeichnis von Band VI/7 — Geschwülste III Contents of Volume VI/7 — Tumors III

Modelle experimenteller Carcinogenese Models of Experimental Carcinogenesis

- PONTÉN, J.: Carcinogenesis in Vitro. With 9 Figures
- MENNEL, H.D., und IVANKOVIC, S.: Experimentelle Erzeugung von Tumoren des Nervensystems. Mit 34 Abbildungen
- MORRIS, H.P.: Biological and Biochemical Characteristics of Transplantable Hepatomas. With 1 Figure
- THOMAS, C., und ROHRBACH, R.: Pathogenese und Morphologie der epithelialen Hauttumoren bei der Ratte. Mit 13 Abbildungen
- BANNASCH, P.: Die Cytologie der Hepatocarcinogenese. Mit 68 Abbildungen
- THOMAS, C.: Morphologie und Pathogenese der Mammatumoren bei der Ratte. Mit 24 Abbildungen
- BABA, N., and HAAM, E. VON: Experimental Carcinoma of the Endometrium. With 49 Figures
- THOMAS, C., und BETZINGER, R.: Pathogenese und Pathologie der Ovarialtumoren bei der Ratte. Mit 8 Abbildungen
- NETTESHEIM, P., and SCHREIBER, H.: Advances in Experimental Lung Cancer Research. With 40 Figures
- WIEBECKE, B., und GOKEL, J.M.: Experimentelle Cancerogenese des Magen-Darm-Kanals. Mit 35 Abbildungen
- THOMAS, C., BOLLMANN, R., und CHRISTOV, K.: Pathogenese und Morphologie der Schilddrüsentumoren bei der Ratte. Mit 23 Abbildungen
- MOHR, U., und HAAS, H.: Die chemische Carcinogenese im Harntrakt der Laboratoriumstiere. Mit 36 Abbildungen
- IVANKOVIC, S.: Praenatale Carcinogenese. Mit 34 Abbildungen
- TREBBIN, H.: Spontane Tumoren der Tiere

Inhaltsverzeichnis – Contents

DNS-haltige onkogene Viren und Tumorgenese. Von K. KAMMER und K. MUNK. Mit 7 Abbildungen.	1
Einleitung	1
I. Allgemeine Beschreibung von Polyoma und SV40 Virus	5
1. Das Virion	7
2. Die Viruszellwechselbeziehungen	9
a) Die lytische (produktive) Vermehrung von SV40 und Py	10
α) Die Synthese virusspezifischer Proteine und Antigene	14
β) Die Transkription des viralen Genoms	17
γ) Die Replikation des viralen Genoms	19
δ) Der strukturelle Zustand der infizierenden viralen DNS in lytisch infizierten Zellen	22
b) Die abortive Infektion mit SV40 und Py Virus	23
α) Die initialen Prozesse, die eine Transformation einleiten	25
β) Virusspezifische Antigene in der transformierten Zelle	26
γ) Die Transkription des viralen Genoms in der transformierten Zelle	28
δ) Der strukturelle Zustand des viralen Genoms in der transformierten Zelle	29
3. Mutanten von SV40 und Py Virus	33
4. Viren des Menschen aus der Papovagruppe	35
II. Allgemeine Beschreibung der Papilloma Viren	37
1. Das Virion	38
2. Viruszellwechselbeziehungen	38
III. Adeno SV40 Hybridviren	38
IV. Allgemeine Beschreibung der Adenoviren	40
1. Das Virion	42
2. Die Viruszellwechselbeziehungen	44
a) Die lytische (produktive) Vermehrung von Adenoviren	44
α) Die Synthese virusspezifischer Proteine und Antigene	46
β) Die Transkription des viralen Genoms	48
γ) Die Replikation des viralen Genoms	49
b) Die abortive Infektion durch Adenoviren	50
α) Virusspezifische Antigene in der transformierten Zelle	51
3. Mutanten von Adenoviren	52
V. Allgemeine Beschreibung der Herpesviren	52
1. Das Virion	53
2. Die Viruszellwechselbeziehungen	55
a) Die lytische (produktive) Vermehrung von Herpesviren	55
b) Die Transformation von Zellen in Kultur	58
3. Spezielle Beschreibung von Herpesviren	59
a) Herpes Simplex Virus	59
b) Epstein-Barr Virus	65
c) Herpesvirus saimiri und Herpesvirus ateles	70

d) Herpesvirus sylvilagus	72
e) Mareks Herpesvirus	73
f) Lucké Herpesvirus	76
Ausblick	79
Literatur	80
RNA Tumor Virus Oncogenesis. By KLAUS VON DER HELM. With 7 Figures	117
I. Introduction	117
II. General Properties of RNA Tumor Viruses	120
1. Classification of RNA Tumor Viruses	120
2. Biochemistry of the Virion	123
III. Replication of RNA Tumor Viruses in Host Cells	125
1. Comparison of the Replication Cycle of RNA Tumor Viruses and Cytocidal RNA Viruses	125
a) Life Cycle of RNA Tumor Viruses	125
2. Evidence for the Existence of the Provirus	127
a) Requirement for RNA-Synthesis	127
b) Requirement for DNA-Synthesis	127
c) RNA Directed DNA Polymerase	128
α) The DNA Product of the Viral Polymerase is Smaller than a Copy of the Viral RNA	128
β) The Small DNA Pieces are Faithful Transcriptions of the Viral RNA	128
γ) The Viral RNA Directed DNA Polymerase has a Characteristic Template Affinity for 60–70S RNA	128
δ) Ubiquity of the RNA Directed DNA Polymerase in all RNA Tumor Viruses	129
ε) Lethal RSV Mutants Exist which Lack Enzyme Activity	130
ζ) The RNA Directed DNA Polymerase Carries a RNase H Activity	130
d) Viral Genome Equivalents in Normal Uninfected Cell Genomes	130
IV. Factors Influencing the Neoplastic Transformation of Cells by RNA Tumor Viruses	132
1. Viral Oncogenic Factors	132
a) Genetic Complementation	133
b) Biochemical Analysis of the RNA of Transforming and Transformation-Defective RNA Tumor Viruses	133
2. Cellular Genetic Factors	135
3. Cellular Viral Factors — Endogenous Virus	137
4. Oncogene and Protovirus Hypothesis	140
V. Involvement of RNA Tumor Viruses in Human Cancer?	141
References	143
Murine Virus-Leukämien. Von F. FEY, T. SCHRAMM, D. BIERWOLF, B. MICHEEL, V. WUNDERLICH, A. GRAFFI. Mit 3 Abbildungen	155
I. Einleitung	155
II. Pathobiologie der virusinduzierten murinen Leukämien	156
1. Lymphatische Leukämien	156
a) Gross-Leukämie „Passage A“	156
b) Moloney-Leukämie	157
c) Varianten der Moloney-Leukämie	157
d) Schwartz-Schoolman-Leukämie	158
e) Siegler-Rich-Leukämie	158
f) Strahleninduzierte lymphatische Leukämien	158
g) Durch chemische Karzinogene induzierte lymphatische Leukämien	159
h) Pathogenese der lymphatischen Leukämien und das Targetorgan	159
i) Abschließende Bemerkungen	161

2. Myeloische Leukämien	161
a) Graffi-Leukämie	161
b) Andere induzierte myeloische Leukämien	162
c) Pathogenese der myeloischen Leukämien	163
d) Das „Aufsplitterungs-Phänomen“ der Graffi-Leukämie und der Zytotropismus des Graffi-Virus	164
e) Abschließende Bemerkungen	166
3. Erythroblasten-Leukämien	166
a) Friend-Leukämie	166
α) Pathogenese	166
β) Friend-Virus	167
γ) Targetzell-Untersuchungen	168
δ) Friend-Leukämie ähnliche Krankheitsbilder	170
ϵ) Abschließende Betrachtung	170
b) Rauscher-Leukämie	170
α) Pathogenese	170
β) Rauscher-Virus	172
γ) Targetzell-Untersuchungen	173
δ) Übrige Erythroblastosen	173
ϵ) Abschließende Betrachtung	174
III. Infektiosität und Übertragungsweisen muriner Leukämieviren	174
1. Vertikale Übertragungen	174
2. Horizontale Übertragungen	176
IV. Feinstruktur und Bildungsweise der Mäuseleukämie-Viren und ihre Verteilung im leukämischen und präleukämischen Tier	177
1. Einleitung	177
2. Feinstruktur	178
3. Bildungsweise	183
4. Verteilung im leukämischen Tier	184
5. Verteilung im präleukämischen Tier	185
V. Murine Leukämieviren in vitro	187
1. In-vitro-Vermehrung muriner Leukämieviren	188
2. In-vitro-Transformation Leukämievirus-infizierter Zellkulturen	191
VI. Die Immunologie virusinduzierter Leukämien der Maus	194
1. Einleitung	194
2. Antigene der murinen Leukämieviren	194
3. Antigene der Leukämiezellen	195
4. Lösliche Antigene	197
5. Systematik der murinen Leukämieviren	197
a) Antigene Verwandtschaft der Leukämieviren der Maus	198
b) Antigene Beziehungen der Leukämieviren der Maus zu den Leukämieviren anderer Spezies	199
6. Antigene Maus-Sarkom-Virus-induzierter Tumoren	199
7. Virusinduzierte Antigene in nichtleukämischen infizierten Geweben	200
8. Virusinduzierte Antigene in chemisch und physikalisch induzierten Tumoren	200
9. Antigene Konversion infizierter Tumoren differenter Ätiologie	201
10. Beziehungen der virusassoziierten Antigene zur Malignität	202
11. Immunologische Aspekte der Tumor-Wirt-Beziehungen am Leukämiemodell	203
12. Zusammenfassung	204
VII. Biochemie der murinen Leukämieviren	204
1. Einführung	204
2. Eigenschaften gereinigter Virionen	205
3. Komponenten der murinen Leukämieviren	206
a) Komponenten der Virushülle	206
α) Enzyme	206
β) Lipide und Lipoproteine	208
γ) Glykoproteine	208

b) Komponenten des Virus-Core	209
α) Eigenschaften des Virus-Core	209
β) Hochmolekulare RNA	210
γ) Core-Proteine	212
δ) Enzyme	213
$\alpha\alpha$) RNA-abhängige DNA-Polymerase (Revertase)	213
$\beta\beta$) Ribonuclease H	216
$\gamma\gamma$) DNA Ligase	216
c) Weitere Komponenten der Virionen	217
α) RNA	217
β) DNA	217
γ) Enzyme	218
Literatur	218
 Potential Viral Etiology of Human Tumors. By H. SUGANO. With 21 Figures	243
Part I: General Aspects	243
1. Introduction	243
2. History of Research	243
a) Detection of Virus or Virus-Like Particles in Human Tumors by Electron Microscopy	244
b) Attempts to Transmit Oncogenic Agents from Human Tumors to Animals	245
c) Attempts to Isolate Oncogenic Viruses from Human Tumors and Lymphomas in Tissue Culture Studies	246
d) Detection of Known Animal Oncogenic Virus in Human Tumors	246
3. Viruses Closely Related to Human Tumors	247
a) Oncogenic DNA Viruses	247
α) Papova Viruses	247
β) Adenoviruses	248
γ) Herpes Viruses	248
δ) Pox Viruses	249
b) Oncogenic RNA Viruses	250
c) Human Tumors Closely Related to RNA Viruses	251
4. Technical Problems in the Search for Oncogenic Viruses in Human Tumors	251
a) Epidemiology	251
b) Electron Microscopy	253
c) Cell Culture	253
d) Immunologic Methods	253
e) Biochemistry and Molecular Biology	253
f) Induction or Activation of Viruses	254
g) Identification of Viruses	254
h) Oncogenic Property of Virus	254
i) Vaccination or Prevention	255
5. Herpes-Virus Oncogenesis in Man	255
a) EBV Found in Various Sources	255
b) Comparative Studies of Lymphoblastoid Lines Derived from Different Sources	256
c) EBV-Associated Antigens and Antibodies	258
d) Anti-EBV Titers in Various Diseases	259
e) Natural History of EBV Infection	261
f) EBV Genome in Tumors	263
g) Oncogenic Properties of EBV	264
h) Possible Role of Malaria in the Development of Burkitt's Lymphoma	264
i) Immunosuppression and Activation of EBV	265
j) Racial Factor in NPC	265
k) Herpes Virus Types 1 and 2, Latent Infection and Oncogenic Activity	266

6. RNA Virus Oncogenesis in Man	267
a) Oncogene Theory and Protovirus Theory	267
b) RNA Tumor Virus Genome in Human Tumors	268
c) Group-Specific Antigens of RNA Tumor Viruses	269
7. Slow Virus Infection	269
8. Prospect	272
Part II: Possible Virus-Induced Human Neoplasms	276
1. Burkitt's Lymphoma	276
a) History of the Studies on Burkitt's Lymphoma	276
b) Clinical Features	276
c) Pathologic Features (Anatomic Tumor Distribution)	277
d) Histology and Cytology	278
e) Definition of Burkitt's Lymphoma	278
f) Epidemiology of Burkitt's Lymphoma: Geographical Distribution in Africa	280
g) Entomology	281
h) Burkitt's Lymphoma Outside Africa	281
i) Biology of Burkitt's Lymphoma Cells	281
j) Detection of Viruses	283
k) Virology of Epstein-Barr Virus (EBV) in Burkitt's Lymphoma	283
l) Virus Production of Cultured Burkitt's Lymphoma Cells	285
2. Nasopharyngeal Carcinoma	285
a) Pathology of Nasopharyngeal Carcinoma	285
b) Clinical Features	289
c) Epidemiology	289
d) Virology	290
e) Serological Study	293
f) EBV Genome in Epithelial Cell of Nasopharyngeal Carcinoma	294
3. Infectious Mononucleosis (IM)	294
a) Clinical and Pathologic Features of Infectious Mononucleosis	294
b) The Cause of Infectious Mononucleosis	295
4. Hodgkin's Disease	297
5. Cervical Cancer	298
6. Leukemia	300
a) Epidemiologic Evidence	300
b) Leukemia and Herpes Viruses	301
c) Leukemia and RNA Viruses	302
7. Sarcoma	302
8. Breast Cancer	305
Part III	308
Summary	308
1. Burkitt's Tumor (BT) and Nasopharyngeal Carcinoma (NPC)	309
2. Comments and Conclusion	310
References	311

Molecular Mechanisms of Chemical Carcinogenesis. By P.N. MAGEE, A.E. PEGG and P.F. SWANN. With 51 Figures	329
1. Introduction	329
2. Nitrosamines	330
a) Toxicity of N-Nitroso Compounds	331
b) Carcinogenicity of N-Nitroso Compounds	331
c) Metabolism of Nitroso Compounds	333
d) Interactions of Decomposition Products of Nitroso Compounds with Cellular Components	335

3. Cycasin; Aliphatic Hydrazo, Azo and Azoxy Compounds; Triazenes	337
a) Cycasin	337
b) Dialkylhydrazines, Azo- and Azoxyalkanes	340
c) Aryldialkyltriazenes	342
4. Alkylating Agents and Ethionine. Possible Significance of Nucleic Acid Alkylation	344
a) Alkylating Agents	344
b) Ethionine	346
c) Possible Significance of Nucleic Acid Alkylation	348
5. Aromatic Amines and Azo-Dyes	349
6. 4-Nitroquinoline 1-Oxide	356
7. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons	358
a) The Relationship between the Chemical Structure and the Carcinogenic Activity of Polycyclic Hydrocarbons	358
b) The Formation of Chemically Reactive Products from Polycyclic Hydrocarbons and their Possible Role in Hydrocarbon Carcinogenesis	361
c) The Role of Epoxides as Metabolites and as Active Carcinogenic Intermediates of Polycyclic Hydrocarbons	366
d) Biological Activity and Chemical Reactivity of Arene Oxides of Polycyclic Hydrocarbons towards Cell Components	369
e) The Covalent Binding of Polycyclic Hydrocarbons to Protein and to Nucleic Acids	371
8. Aflatoxins	373
9. Pyrrolizidine Alkaloids and Safrole	379
10. Conclusions	386
Acknowledgements	390
References	390

Chemische Carcinogene in der menschlichen Umwelt. Von R. PREUSSMANN	421
1. Vorbemerkung	421
2. Einleitung	422
3. Umweltcarcinogene	424
3.1 Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	424
A. Carcinogene Wirkung von Benzo(a)pyren (BP)	431
B. Experimentelle Untersuchungen	431
1. Hautapplikation	431
2. Orale Gabe	432
3. Inhalation und intratracheale Applikation	433
4. Subcutane bzw. intramuskuläre Injektion	433
5. Intraperitoneale Gabe	434
6. Intravenöse Injektion	434
7. Transplazentare Versuchsanordnung	434
Beobachtungen am Menschen	434
Zusammenfassung	434
C. Vorkommen von PAH in der Umwelt	443
1. Luft	443
2. Boden	444
3. Wasser	445
4. Lebensmittel	446
a) Exogene Verunreinigung durch PAH aus der Umwelt	446
b) Bildung und Kontamination von PAH bei der Lebensmittelerstellung	447
3.2 N-Nitrosoverbindungen	448
1. Carcinogene Wirkung	448
2. Bildung von Nitrosaminen und Nitrosamiden aus nitrosierbaren Amino-Verbindungen und Nitrosierungsmitteln	462

A. Vorkommen von Vorstufen der Nitrosaminbildung	473
1. Nitrosierungsmittel	473
2. Nitrosierbare Amino-Verbindungen	474
3. Vorkommen von Nitrosaminen in der Umwelt	475
3.3 Natürlich vorkommende Carcinogene	482
A. Bakterielle Carcinogene	483
B. Mykotoxine	485
Aflatoxine	485
1. Chemische Struktur	486
2. Carcinogene Wirkung	487
a) Aflatoxin B ₁ und Aflatoxin-Gemische	487
b) Aflatoxin B ₂ , G ₁ , M ₁	488
3. Bildung, Vorkommen und Kontrolle	488
4. Epidemiologische Untersuchungen am Menschen	493
Carcinogene Wirkung	494
Bildung und Vorkommen	495
Beobachtungen am Menschen	495
C. Carcinogene Inhaltsstoffe höherer Pflanzen	498
Weitere carcinogene Pflanzeninhaltsstoffe	507
3.4 Anorganische Carcinogene	510
3.5 Pestizide	518
1. Einleitung	519
2. Carcinogene Pestizide	519
Halogenkohlenwasserstoffe	520
3. Andere Pestizide	524
4. Nitrosierbarkeit von Pestiziden	528
5. Vorkommen von persistierenden Chlorkohlenwasserstoff-Pestiziden in der menschlichen Umwelt	528
Vorkommen in der unbelebten Natur	528
Vorkommen in der belebten Natur	529
3.6 Lebensmittelzusätze	533
1. Farbstoffe	535
2. Süß- und Geschmacksstoffe	536
3. Konservierungsmittel	537
3.7 Sonstige Umweltcarcinogene	539
3.8 Arzneimittel	543
1. Am Menschen nachgewiesene Carcinogenese durch Pharmaka	543
2. Carcinogene Pharmaka, deren Wirkung im Tierversuch nachgewiesen wurde	545
4. Schlußbemerkung	546
Literatur	548

Pharmacodynamic Mechanism in Carcinogenesis. By W. NAKAHARA. With 3 Figures 595

I. Introduction	595
II. Cell Cancerization as an Unusual Pharmacodynamic Phenomenon	595
1. Pharmacodynamic Mode of Action of Chemical Carcinogens	595
2. Experimental Conditions Affecting Carcinogenicity Assay	599
3. Production of Cancer by a Single Application of a Carcinogen	600
4. Joint Action of More than one Carcinogen	601
5. Molecular Biological Basis of Summation Theory	603
III. Summation Action in Carcinogenesis	604
1. „Latente tumorbildende Zelleigenschaften“ (latent tumorforming properties of cells)	604
2. Summation Action in Azo-Dye Carcinogenesis	606
3. 4-Aminostilbene and Derivatives	608
4. Diethylnitrosamine and other Nitroso Compounds	610

5. Polycyclic Hydrocarbons	611
6. Exceptional Time-Dose Relationship in 4-Nitroquinoline 1-oxide	613
7. Ultraviolet Light	614
IV. Experimental Syncarcinogenesis	615
1. Skin Carcinogenesis Due to Summation Action of Chemically Unrelated Carcinogens	616
2. Production of Liver Cancer by Summation Action of Chemically Different Hepatocarcinogens	620
3. Combination of Noncarcinogenic Hepatotoxic Substances and Hepatocarcinogens	622
4. Summation of Topically and Resorptively Acting Carcinogens	622
5. Syncarcinogenic Role of Cigarette Smoke in Pulmonary Carcinogenesis	625
6. Hormones as Endogenous Carcinogens	626
a) Mammary Tumor in Mice	627
b) Rat Mammary Tumor	628
c) Aminofluorene and Thyrotropic Hormone	630
7. Radiation and Chemical Syncarcinogenesis	630
a) β -Rays in Production of Skin Cancer	631
b) X-Rays and N-2-fluorenylacetamide in Production of Gastric Cancer	632
c) Ultraviolet Light	633
8. Viral and Chemical Syncarcinogenesis	634
a) Oncogenic Viruses and Chemical Carcinogens	635
b) Nononcogenic Viruses	636
V. Anticarcinogenesis	637
1. Carcinogen-Induced Enzyme Activity	637
2. Competition for Receptor Sites	639
3. Other Possible Mechanisms of Anticarcinogenesis	641
References	642

Cocarcinogens and Cocarcinogenesis. By E. HECKER. With 8 Figures 651

Introduction	651
1. Exogenous Cocarcinogens	653
a) Cocarcinogens of Industrial Sources	653
b) Cocarcinogens of Plant Sources	654
2. Endogenous Cocarcinogens	666
3. Cocarcinogenesis as a Tool for the Investigation of the Biological and Biochemical (Molecular) Mechanisms of Carcinogenesis	666
4. Note on Synergistic Processes in Carcinogenesis	668
a) Basic Considerations	669
b) Carcinogenic Factors and Processes	670
c) Solitary Carcinogenesis	670
d) Syncarcinogenesis	671
Conclusion	672
References	672

Chromosomal Alterations and Development of Experimental Tumors. By Toshihide

H. YOSIDA. With 29 Figures	677
I. Introduction	677
II. Historical Review of Cytogenetic Studies of Tumor Cells	678
1. Pioneer Studies of Tumor Cells	678
2. Chromosome Observations on Ascites Tumors	679
3. Improvement of the Technique for Observation of Tumor Chromosomes	681
4. Normally Dividing Cells in Tumors and Their Significance	682
5. Stemline Concept in Tumor Cells	687
6. Origin and Character of V-Shaped Chromosomes in Tumor Cells	690

III.	Karyotype in the Early Stages of Tumor Development and Primary Tumors	695
1.	Studies on Rat Hepatomas	695
2.	Transformations in <i>in-vitro</i> Cultivation	697
3.	Tumors Induced by Chemicals and Radiation	699
4.	Tumors Developing from Oncogenic Virus Infection	701
IV.	Alteration of Stemline Karyotype in the Course of Serial Transplantations	703
1.	Spontaneous Change in Stemline Karyotype	703
a)	Studies on Rat Tumors	703
b)	Mouse Tumors	711
2.	Chemical Treatment and Karyotype Alteration in Tumor Stemline Cells	722
3.	Relation Between Karyotype Alteration and Development of Resistance to Chemicals	726
V.	Chromosome Condition and Invasiveness of Tumor Cells	731
VI.	Change of Stemline Karyotype During <i>in-vitro</i> Cultivation	734
VII.	Chromosome Change and Gene Action in Tumor Cells	737
VIII.	Mutation and Selection for Karyotype Alteration in Tumor Stemline Cells	739
IX.	Aging of Tumor Stemline Cells and Karyotype Alteration	741
	Acknowledgments	744
	References	744
	Namenverzeichnis — Author Index	754
	Sachverzeichnis — Subject Index	869