

Since the partition coefficients were determined at blood pH, the data may be transferred to in vivo conditions. The partition coefficient of caffeine, at least 100-fold higher than that of theophylline and theobromine, explains its rapid penetration into the CSF. The low plasma binding of caffeine and theobromine agrees with the almost complete equilibrium between plasma and CSF concentrations. The somewhat lower relative CSF concentrations of theophylline may not be significant. The comparison of the extracted substances with the injected compounds, investigated by means of thin layer chromatography, showed in case of caffeine, theophylline and theobromine, even several hours after injection, only small traces of substances with Rf values different from the ones of the injected substances. Thus it is concluded that the measured substance concentration mainly refers to the injected compounds.

Regarding the high partition coefficient of AAT, its small permeation into the CSF is surprising. The chromatographic control of the plasma extract of this substance showed several spots pointing to metabolic products. Nevertheless, the different behaviour of AAT as shown in Figure 1 cannot be explained this way. From the high plasma binding it may be supposed that AAT is bound more intensely by organs than the other purines.

Pilot experiments in rabbits confirmed this supposition. Such an intense binding of AAT by organs would explain its low concentration in the (protein-free) CSF. Thus the quick decline of plasma concentration of AAT can be understood, even though we cannot exclude the biotransformation of AAT into compounds which are not extracted by our method. The behaviour of AAT is especially interesting with regard to its strong central efficiency (HERZ et al.³).

Zusammenfassung. Der Übertritt verschiedener Purinderivate in den Liquor cerebrospinalis nach i.v. Injektion wurde an Hunden untersucht. Coffein permeiert sehr schnell, Theobromin und Theophyllin ungleich langsamer. Dies steht in Einklang mit der unterschiedlichen Lipidlöslichkeit dieser Substanzen. AAT hingegen tritt nur in geringer Konzentration in den Liquor über, obwohl es die höchste Lipidlöslichkeit aufweist.

H. J. TESCHEMACHER, A. HERZ,
R. HESS und G. NOVOCZEK

*Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München 23
(Germany), 7 August 1967.*

Fehlen einer cancerogenen Wirkung von nitrosen Gasen beim Goldhamster

VON DRUCKREY und PREUSSMANN ist die Möglichkeit diskutiert worden, die im Tabakrauch enthaltenen nitrosen Gase (NO und NO₂) könnten im Zuge der Inhalation des Rauches mit Gewebsaminen der Schleimhäute des Atemtraktes unter Bildung von cancerogenen Nitrosaminen reagieren¹. Die langfristige, intermittierende Beatmung von Mäusen mit 40 ppm NO₂ erzeugt keine bösartigen Tumoren, eine Häufung von gutartigen Lungenadenomen war nicht als cancerogene Wirkung der Stickstoffoxide zu deuten. Wir haben daraus abgeleitet², es bestehe kein Anhalt für eine carcinogene Wirkung nitrosen Gase. Diese Folgerung ist dem Einwand begegnet, die Maus stelle nicht das geeignete Versuchstier dar, zum Nachweis cancerogener Effekte am Atemtrakt eigne sich vornehmlich der Goldhamster.

Davon ausgehend, haben wir einen erneuten langfristigen Inhalationsversuch an 40 Goldhamstern durchgeführt. Diese Tierart ist gegenüber Stickstoffoxiden wesentlich weniger empfindlich als die Maus. Es gelang, die Tiere in 40 ppm NO₂ + 20 ppm NO 16 Monate lang praktisch ununterbrochen ohne Todesfolge zu halten. Sie sind lediglich während 1–2 h täglich zur Sauberhaltung der Käfige an Frischluft verbracht worden. Die Methoden zur Bereitung und analytischen Kontrolle der Stickstoffoxide sind andernorts³ beschrieben. Insgesamt standen 36 Hamster für die histologische Auswertung zur Verfügung, von denen 14 zwischen 12 und 16 Monate lang exponiert worden waren. Die Beobachtungszeit betrug 1½ Jahre. Die Lungen der Goldhamster wurden sofort nach Entnahme in Bouinscher Lösung fixiert und später in Stufenschnitten systematisch und komplett aufgearbeitet, im Regelfall mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Bei keinem der Tiere waren maligne Tumoren in den Lungen oder in anderen Organen zu finden. Die Lungenveränderungen entsprechen prinzipiell denen, die wir bereits bei Mäusen in gleichartigen Langzeitversuchen mit NO₂ beobachtet haben. Nach Ablauf eines Monats ist hier noch ein massives Lungenödem zu finden, in allen

späteren Phasen sieht man mehr oder weniger stark ausgeprägte Zellproliferate, die aus geschwollenen Alveolarepithelien und z.T. auch aus geschwollenen interstitiellen Zellelementen bestehen. Die Prozesse sind durchwegs schwerer als bei Mäusen, vor allem trifft man bei den Hamstern von Anfang an deutlich stärkere entzündliche Reaktionen an Bronchien und Parenchym. In fortgeschrittenen Stadien (nach mehreren Monaten Begasung) fallen, neben reichlichen Abstossungen von Alveolarepithelien, zahlreiche Mitosen als Hinweis auf regeneratoische Prozesse auf. Man sieht dann oft auch adenomartige Lungenbezirke, in denen Alveolen von zylindrischen Zellen ausgekleidet werden. Die Bronchialepithelien sind manchmal etwas atypisch, jedoch nie in stärkerem Umfang und kaum noch in den zuletzt untersuchten Lungen. Damit ergeben auch Versuche am Goldhamster mit extrem hohen Dosen nitrosen Gase, die unausgesetzt einwirken, keinen Anhalt für eine carcinogene Wirkung von Stickstoffoxiden.

Summary. Continuous exposure of golden hamsters to nitrous fumes (40 ppm NO₂ + 20 ppm NO) for up to 16 months revealed no carcinogenic action of nitrogen oxides in the lung nor in other organs.

W. ROSS und D. HENSCHLER

*Pathologisches Institut und Institut für Toxikologie
und Pharmakologie der Universität Würzburg
(Deutschland), 11. September 1967.*

¹ H. DRUCKREY und R. PREUSSMANN, *Naturwissenschaften* 49, 498 (1962).

² D. HENSCHLER und W. ROSS, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 253, 495 (1966).

³ D. HENSCHLER, E. HAHN und W. ASSMANN, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* 249, 325 (1964a).