Nitrosierbare Stoffe in Lebensmitteln : Identifizierung und Mutagenität des Reaktionsproduktes von Goitrin und Nitrit = Nitrosatable compounds in foods : identification and mutagenicity of the reaction product of goitrin and nitrine

Autor(en): **Lüthy, J. / Carden, B. / Bachmann, M.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **75 (1984)**

Heft 1

PDF erstellt am: **24.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-982697

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 75, 101–109 (1984)

J. Lüthy, B. Carden, M. Bachmann, U. Friederich und *Ch. Schlatter,* Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schwerzenbach

Nitrosierbare Stoffe in Lebensmitteln: Identifizierung und Mutagenität des Reaktionsproduktes von Goitrin und Nitrit

Nitrosatable Compounds in Foods: Identification and Mutagenicity of the Reaction Product of Goitrin and Nitrite

Einleitung

Nitrosamine in Lebensmitteln ist ein Thema, das nicht nur in Fachzeitschriften auf Interesse stößt, sondern auch in der Laienpresse periodisch immer wieder Schlagzeilen macht. Schon seit einiger Zeit ist bekannt, daß Nitrosamine in gepökelten Fleischwaren im Konzentrationsbereich von wenigen ppb vorkommen können (1, 2). Etwas neueren Datums ist die Entdeckung, daß diese Stoffe – ebenfalls in sehr geringen Mengen – auch in Bier nachzuweisen waren (3). Die Gefahr, daß Nitrosamine gebildet werden können, besteht außerdem bei einigen Arzneimitteln (4), bei Pestiziden (5) und sogar bei Gebrauchsgegenständen aus Gummi (6).

Im Rahmen dieser Arbeit soll aber nur ein bestimmter Aspekt des ganzen Problemkreises behandelt werden, nämlich die Frage der *endogenen Nitrosaminbildung* aus Nitrit und stickstoffhaltigen Precursoren im menschlichen Magen. In diesem Zusammenhang ist es wesentlich, darauf hinzuweisen, daß es zwei große Klassen von N-Nitrosoverbindungen mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften gibt: 1. Die eigentlichen Nitrosamine, die durch Nitrosierung von sekundären Aminen entstehen und 2. eine Stoffklasse, die hier der Einfachkeit halber als Nitrosamide bezeichnet werden soll, obwohl es sich streng genommen um N-Nitroso-urethane, -guanidine oder -harnstoffe handelt.

Dimethylnitrosamin (NDMA), ein typischer Vertreter der ersteren, erzeugt bei chronischer Verabreichung an Versuchstiere Leber- und Nierentumoren, N-Nitroso-N-methylharnstoff (MNU), ein Vertreter der zweiten Stoffklasse, dagegen vor allem Magen- und Gehirntumoren (7). Nitrosamine werden erst in der Leber (in geringerem Masse auch in anderen Organen) durch mikrosomale Enzy-

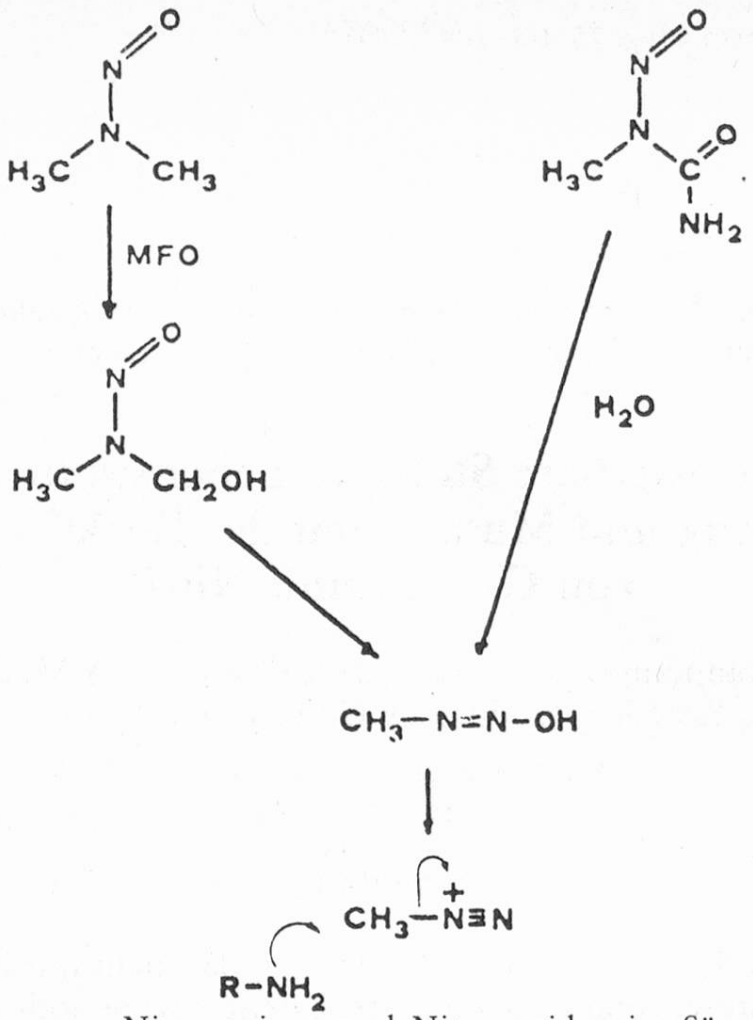

Abb. 1. Aktivierung von Nitrosaminen und Nitrosamiden im Säugetier

me zu reaktiven Metaboliten aktiviert, während bei den Nitrosamiden die Anwesenheit von Wasser genügt, um eine ähnliche Reaktionsfolge ablaufen zu lassen (Abb. 1). In der Nitrosaminanalytik wurden bisher weitgehend flüchtige Nitrosamine nachgewiesen, zum einen, weil es sich wie beim Dimethylnitrosamin um sehr potente Karzinogene handelt, andererseits aber auch, weil es dafür empfindliche analytische Methoden gibt (8). Viel weniger weiß man über das Vorkommen der nicht flüchtigen Nitrosamine und vor allem der Nitrosamide, obwohl gerade diese Stoffe – wie im folgenden dargelegt werden soll – besondere Aufmerksamkeit verdienen würden.

In-vivo-Bildung von Nitrosamiden als möglicher Faktor in der Ätiologie von Magenkrebs

Mehrere Autoren (9–12) haben in jüngster Zeit die Hypothese aufgestellt, daß die endogene Nitrosierung von (wahrscheinlich noch unbekannten) Amiden vom Alkylharnstoff oder Alkylurethantyp in der Nahrung bei der Ätiologie von Magenkrebs eine Rolle spielen könnten. Im folgenden soll nun diskutiert werden, was für diese Hypothese spricht.

Sugimura et al. (9) fanden schon 1970, daß ein typischer Vertreter der Nitrosamide, N-Nitroso-N-methylnitroguanidin (MNNG), im Langzeitversuch bei Ratten spezifisch Magentumoren erzeugt. Ein Jahr später konnte von *Sander* (13) gezeigt werden, daß die chronische Verabreichung von Methylharnstoff im Futter bei gleichzeitiger Gabe von Nitrit im Trinkwasser ebenfalls zu Tumoren im Versuchstier führt, was nur mit einer In-vivo-Bildung von N-Nitroso-N-methylharnstoff erklärt werden kann. Damit kommen wir zum zweiten wichtigen Punkt, den chemischen Grundlagen der Nitrosierungskinetik.

Ob sich im Magen wesentliche Mengen einer N-Nitrosoverbindung bilden können, hängt sehr stark von der chemischen Natur der Vorläufer und dem pH ab. Die Geschwindigkeit der Nitrosierung von sekundären Aminen mit Nitrit ist abhängig von der Basizität des Amins. Stark basische Amine wie das Dimethylamin ($pK\alpha = 10{,}7$) werden auch im pH-Optimum von ca. 3 nur sehr langsam nitrosiert, während beispielsweise das weniger basische Morpholin ($pK\alpha = 8{,}7$) bei gleichen Reaktionsbedingungen ca. 200- bis 300mal schneller mit Nitrit reagiert (14). Tatsächlich hat *Sander* (13) schon im Jahre 1971 gefunden, daß die gleichzeitige Gabe von Morpholin und Nitrit bei Ratten tumorigen wirken kann, während das gleiche Experiment auch mit hohen Dosen von Dimethylamin und Nitrit keine solche Wirkung zeigte. Die In-vivo-Bildung von N-Nitrosodimethylamin (NDMA) im menschlichen Magen ist kürzlich von *Meier-Bratschi* et al. (28) abgeschätzt worden. Sie ist gegenüber der Aufnahme von in der Nahrung präformiertem NDMA vernachlässigbar klein.

Eine etwas andere Nitrosierungskinetik gilt bei den Amiden (Tabelle 1) (14), aber auch hier wurde eine ausgeprägte Substratabhängigkeit im In-vitro- und In-vivo-Experiment festgestellt. Die eigentlichen Carbonsäureamide sind praktisch nicht nitrosierbar. Dies zu wissen ist wichtig, denn wir nehmen ja mit den Proteinen in der Nahrung große Mengen an solchen Amiden auf, die in der Zeit, in der sie im Magen verweilen aber kaum eine Chance haben, nitrosiert zu wer-

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstante k für die Nitrosierung von Amiden (25 °C und pH = 2)
Rate = k (Amid) (HNO_2) (H^+) (nach *S. S. Mirvish* (14), modifiziert)

		k ($M^{-2} \cdot sec^{-1}$)
N-Methylacetamid	$CH_3-C(=O)-NH-CH_3$	0,0025
N-Methyl-guanidin	$NH_2-C(=NH)-NH-CH_3$	0,004
Ethyl-N-methyl-carbamat	$EtO-C(=O)-NH-CH_3$	0,37
Methylharnstoff	$NH_2-C(=O)-NH-CH_3$	10,5

den. Von wirklicher Bedeutung können aufgrund dieser Überlegungen eigentlich nur zwei Stoffklassen sein, nämlich die alkylierten Carbamate und vor allem die alkylierten Harnstoffe (Tabelle 1). Der Unterschied in der Nitrosierungsgeschwindigkeit zwischen dem «langsamen» Dimethylamin und dem «schnellen» Methylharnstoff ist kürzlich für Magensaftbedingungen berechnet worden und beträgt ca. 10^8 (15). Dies zeigt, daß die In-vivo-Bildung von Nitrosamiden aus alkylierten Harnstoffen oder Carbamaten eine Bedeutung haben könnte, sofern entsprechende Precursoren in der Nahrung in genügender Konzentration vorhanden sind.

Länder mit traditionell hohen Magenkrebsinzidenzen sind Japan und Kolumbien. In Westeuropa und den USA dagegen sind die entsprechenden Zahlen seit etwa 1930 stark rückläufig (16). Mehrere epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, daß die Art der Ernährung gerade bei dieser Krebsart von großer Bedeutung ist (17). Bei den in Tabelle 2 aufgelisteten Lebensmitteln zeigten sich in einigen Studien positive Korrelationen zur Magenkrebsinzidenz (12).

Im Einklang mit der erwähnten Hypothese hat man nun in den letzten Jahren damit begonnen, inkriminierte Lebensmittel aus Risikogebieten auf nitrosierbare Amide mit chemischen und biologischen Testmethoden zu prüfen. Dies hat zu einigen interessanten Resultaten geführt. Die Nitrosierung von Extrakten der kolumbianischen Favabohnen führt zur Bildung eines stark mutagenen Nitrosoharnstoffs, dessen Struktur bisher noch nicht ermittelt werden konnte (18). Eine ähnliche Situation ergab sich bei einem Fischprodukt aus Japan: Nitrosierte Extrakte aus solchen Fischen führten im Langzeitversuch mit Ratten zu einem hohen Prozentsatz zu Magentumoren (19). Auch hier vermutet man einen (noch unbekannten) Alkyl-Nitroso-Harnstoff als Ursache (20).

Aus diesen neuen Daten* kann zumindest zweierlei gefolgert werden: 1. Die erwähnte Hypothese von Sugimura, Mirvish und Weisberger über eine mögliche Rolle von Nitrosamiden bei der Ätiologie von Magenkrebs ist zumindest nicht abwegig. 2. Es ist offenbar in diesem Zusammenhang von allergrößter Wichtigkeit, nach noch unbekannten Vorläufern vom Alkylharnstoff- und Alkylcarbamat-Typ in Lebensmitteln zu suchen. Dies ist der Rahmen, der uns veranlaßt hat, auf diesem Gebiet eigene Untersuchungen vorzunehmen.

Tabelle 2. Lebensmittel, die in Risikogebieten positiv mit dem Auftreten von Magenkrebs korreliert sind (nach *S. S. Mirvish* (12), modifiziert)

Lebensmittel	Länder	Referenzen
Getrocknete, gesalzene oder geräucherte Fische	Japan	*Sato* et al. (1959)
Gepökeltes Fleisch	Kolumbien	*Haenszel* et al. (1976)
Favabohnen	Kolumbien	*Haenszel* et al. (1976)

* Eine Übersicht mit ausführlicher Diskussion über die Ätiologie von Magenkrebs und die Theorie der intragastrischen Nitrosamidbildung ist kürzlich von *Mirvish* (29) erschienen.

Eigene Untersuchungen

Goitrin (Abb. 2, **1**), ein in verschiedenen Kohlgewächsen und Rapsextraktionsschrot natürlich vorkommendes Glucosinolatspaltprodukt (21), entspricht von der Struktur her einem dieser gesuchten Nitrosamid-Precursor. Die Behandlung von Goitrin mit Nitrit und Salzsäure und Extraktion des Reaktionsgemisches mit Ether führt tatsächlich zu mehreren neuen Produkten. Eines davon zeigte auf dem Dünnschichtchromatogramm beim Besprühen mit den für Nitrosoverbindungen verwendeten Nachweisreagenzien die für diese Stoffklasse typischen Farbreaktionen (22). Ein präparativer Ansatz führte zur Isolierung einer größeren Menge einer Nitrosoverbindung: Es handelte sich um ein gelbes, lichtempfindliches Öl, das im UV drei Banden bei 423, 405 und 387 nm aufwies. Das ^{1}H-NMR zeigte gegenüber dem Spektrum der Ausgangssubstanz Goitrin nur geringe Unterschiede, dagegen tritt im IR neu eine starke Carbonylbande bei 1810 cm^{-1} auf und aus dem Massenspektrum läßt sich ein Molekulargewicht von 142 herauslesen. Diese instrumentalanalytischen Daten stehen im Einklang mit der Struktur von N-Nitroso-5-vinyl-2-oxazolidon (**4** in Abb. 2). Die Nitrosierung von Goitrin müßte demnach wohl über das O-Analoge von Goitrin (**3** in Abb. 2) verlaufen. Tatsächlich konnten wir mittels GC-MS im Reaktionsgemisch eine Verbindung mit dem Molekulargewicht 114 nachweisen. Wir haben diese in der Literatur bisher nicht beschriebene N-Nitrosoverbindung **4** im Ames-Test (23) geprüft. Die Resultate mit dem Salmonellenstamm TA1535 sind in Abbildung 3 dargestellt. Offensichtlich handelt es sich um eine stark mutagene Verbindung, die bereits im Bereich von wenigen μg/Platte ohne mikrosomale Aktivierung mit S-9 aktiv ist. Der Abfall der Kurve im höheren Konzentrationsbereich deutet auf einen bakteriziden Effekt. Das Bild ist sehr ähnlich demjenigen von MNU oder MNNG: Beide Stoffe sind ebenfalls direkte Mutagene, vor allem in den beiden Salmonellenstämmen TA100 und TA1535 (24). Aufgrund dieses Verhaltens besteht wenig Zweifel, daß es sich bei N-Nitroso-5-vinyl-2-oxazolidon auch um eine karzinoge-

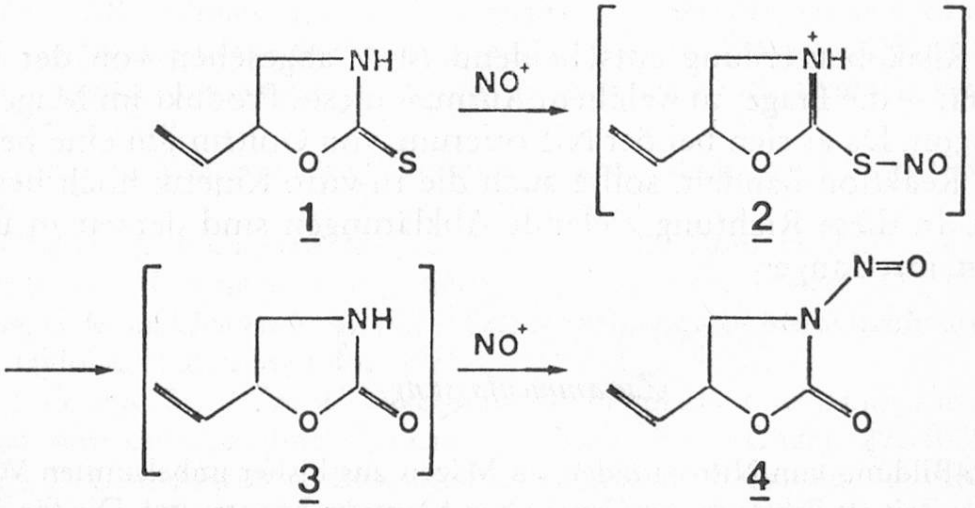

Abb. 2. Möglicher Reaktionsmechanismus der Nitrosierung des Glucosinolat-Spaltproduktes Goitrin (**1**) zu N-Nitroso-5-vinyl-2-oxazolidon (**4**)

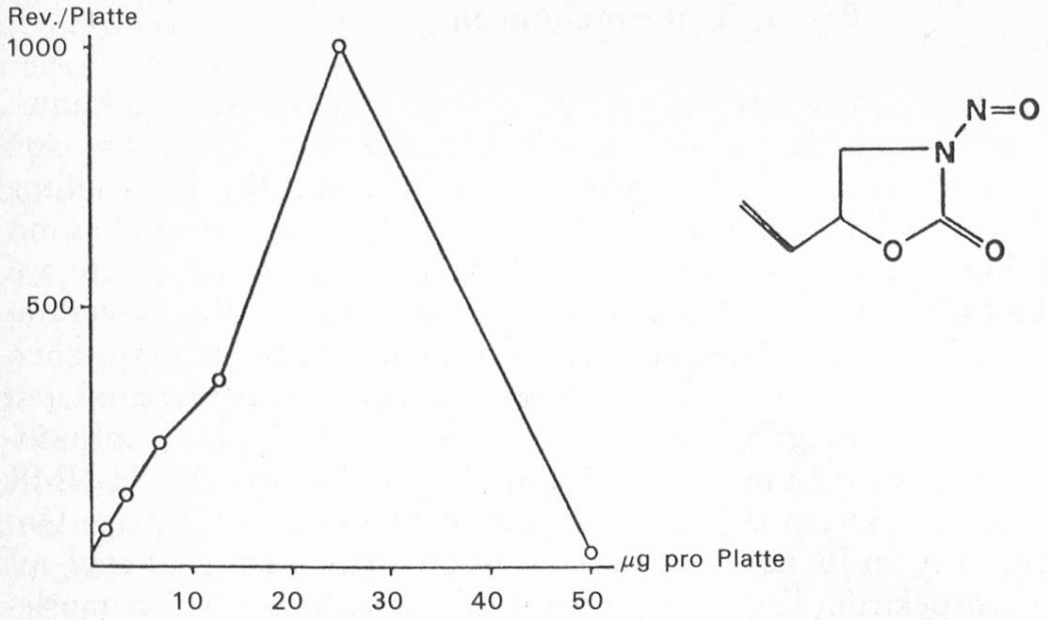

Abb. 3. Mutagenität von N-Nitroso-5-vinyl-2-oxazolidon in Salmonella typhimurium TA1535 ohne mikrosomale Aktivierung (Mittelwerte von Dreifach-Bestimmungen)

ne Verbindung handelt. Eine Korrelation zwischen Mutagenität und Karzinogenität hat sich bei den bisher geprüften Nitrosamiden allerdings nur in qualitativem Sinne gezeigt (24, 25).

Über die chemischen und biologischen Eigenschaften anderer Nitroso-Oxazolidone ist noch sehr wenig bekannt. *Miyahara* et al. (26) fanden eine ausgeprägte alkylierende Wirkung dieser Stoffklasse mit dem NBP-Reagens. *Haßner* und *Reuß* (27) studierten die Reaktion von verschieden substituierten Nitroso-Oxazolidonen mit Nukleophilen und fanden in der Regel eine zweifache Substituierung, wobei wahrscheinlich Stickstoff und Carbonat als Abgangsgruppen fungieren. Eine nach einem ähnlichen Mechanismus ablaufende Interaktion mit Salmonellen-DNA dürfte für die Mutagenität dieser Stoffklasse verantwortlich sein.

Für eine Risikobeurteilung entscheidend ist – abgesehen von der biologischen Aktivität – die Frage, in welchem Ausmaß dieses Produkt im Magen gebildet werden kann. Da es sich bei der Nitrosierung von Goitrin um eine besonders komplizierte Reaktion handelt, sollte auch die In-vitro-Kinetik noch besser studiert werden. In diese Richtung zielende Abklärungen sind derzeit in unserem Laboratorium im Gange.

Zusammenfassung

Die In-vivo-Bildung von Nitrosamiden im Magen aus bisher unbekannten Vorläufern wird seit einiger Zeit als Faktor in der Genese von Magenkrebs vermutet. Die für diese Hypothese sprechenden Gründe werden diskutiert. Goitrin, ein in verschiedenen Gemüsen und Raps vorkommendes Oxazolidine-2-thion und möglicher Vorläufer eines Nitrosami-

des, führte bei Umsetzung mit Nitrit bei pH 3 zu einer bisher nicht beschriebenen Nitrosoverbindung. Nach den instrumentalanalytischen Daten handelt es sich um N-Nitroso-5-vinyl-2-oxazolidon. Diese Verbindung vom Nitrosamidtyp erwies sich im Ames-Test erwartungsgemäß als starkes direktes Mutagen in den Salmonellenstämmen TA98 und TA100.

Résumé

La formation in vivo de nitrosamides dans l'estomac à partir de précurseurs inconnus jusqu'à ce jour est soupçonnée, depuis quelque temps, d'être un facteur dans la genèse du cancer de l'estomac. Les motifs parlant en faveur de cette hypothèse sont discutés. La goitrine (vinyl-5 thio-2 oxazolidone), éventuel précurseur d'un nitrosamide, a, en réagissant avec du nitrite à pH 3, donné naissance à un composé non encore décrit, contenant un groupe nitroso. Selon certaines données analytiques, il s'agit de la N-nitroso vinyl-5 oxazolidone-2. Ce composé du type des nitrosamides s'est avéré dans le test Ames être un puissant mutagène direct pour les souches de salmonelles TA98 et TA100.

Summary

The in vivo formation of N-nitrosamides from yet unknown precursors in foods has been discussed as a factor in the genesis of gastric cancer. Goitrin – a naturally occurring compound in cruciferous vegetables and rape and a possible precursor of a nitrosamide – is easily nitrosated by treatment with nitrite under stomach conditions yielding under loss of sulfur N-nitroso-5-vinyl-2-oxazolidone. This compound has a similar mutagenicity pattern and potency as N-nitroso-N-methylnitroguanidine (MNNG) in the Ames Salmonella/mammalian microsome test.

Literatur

1. *Preußmann, R., Eisenbrand, G.* and *Spiegelhalder, B.:* Occurrence and formation of N-nitroso compounds in the environment and in vivo. In: Emmelot, P. and Kriek, E. (Ed.), Environmental carcinogenesis eds., p. 51. Elsevier/North Holland Biomedical Preß, Amsterdam 1979.
2. *Hauser, E.* und *Heiz, H. J.:* Nitrosamine in Lebensmitteln. Swiß Food **1980** (1–2), 13–22 (1980).
3. *Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G.* and *Preußmann, R.:* Contamination of beer with trace quantities of N-nitrosodimethylamine. Food Cosmet. Toxicol. **17**, 29–31 (1979).
4. *Gibson, G. G.* and *Ioannides, C.* (Ed.): Safety evaluation of nitrosatable drugs and chemicals. Taylor & Francis, London 1981.
5. *West, S. D.* and *Day, Jr., E. W.:* Determination of volatile nitrosamines in crops and soils treated with dinitroaniline herbicides. J. Agric. Food Chem. **27**, 1075–1080 (1979).
6. *Havery, D. C.* and *Fazio, T.:* Estimation of volatile N-nitrosamines in rubber nipples for babies bottles. Food Chem. Toxicol. **20**, 930–944 (1982).
7. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 17: Some N-nitroso compounds. Lyon 1978.

8. *Eisenbrand, G.:* N-Nitrosoverbindungen in Nahrung und Umwelt. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981.
9. *Sugimura, T., Fujimura, S.* and *Baba, T.:* Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Res. **30**, 455–465 (1970).
10. *Weisburger, J. H.* and *Raineri, R.:* Assessment of human exposure and response to N-nitroso compounds: a new view on the etiology of digestive tract cancers. Tox. Appl. Pharmacol. **31**, 369–374 (1975).
11. *Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S.* and *Archer, M.:* A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 58–60 (1975).
12. *Mirvish, S. S.:* In vivo formation of N-nitroso compounds: Formation from nitrite and nitrogen dioxide, and relation to gastric cancer. In: Magee, P. N. (Ed.), Nitrosamines and human cancer; Banbury Report 12, Cold Spring Harbor Lab. 1982.
13. *Sander, J.:* Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. 1.–3. Mitt. Arzneim.-Forsch. **21**, 1572–1580; 1707–1713; 2034–2039 (1971).
14. *Mirvish, S. S.:* Formation of N-Nitroso compounds: chemistry, kinetics, and in vivo occurrence. Tox. Appl. Pharmacol. **31**, 325–351 (1975).
15. *Challis, B. C., Lomas, S. J., Rzepa, H. S., Bavin, P. M. G., Darkin, D. W., Viney, N. J.* and *Moore, P. J.:* A kinetic model for the formation of gastric N-Nitroso compounds. In: Magee, P. N. (Ed.), Nitrosamines and human cancer; Banbury Report 12, Cold Spring Harbor Lab. 1982.
16. *Hiatt, H. H., Watson, J. D.* and *Winsten, J. A.* (Ed.): Origins of human cancer, Book A: Incidence of cancer in humans. Cold Spring Harbor Lab. 1977.
17. *Graham, S., Schotz, W.* and *Martino, P.:* Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. Cancer **30**, 927–938 (1972).
18. *Piacek-Llanes, B. G.* and *Tannenbaum, S. R.:* Formation of an activated N-nitroso compound in nitrite-treated fava beans (Vicia faba). Carcinogenesis **3**, 1379–1384 (1982).
19. *Weisburger, J. H., Marquardt, H., Hirota, N., Mori, H.* and *Williams, G. M.:* Induction of cancer of the glandular stomach in rats by an extract of nitrite-treated fish. J. Nat. Cancer Inst. **64**, 163–166 (1980).
20. *Marquardt, H., Rufino, F.* and *Weisburger, J. H.:* Mutagenic activity of nitrite-treated foods: Human stomach cancer may be related to dietary factors. Science **196**, 1000–1001 (1977).
21. *Tookey, H. L., VanEtten, C. H.* and *Daxenbichler, M. F.:* Glucosinolates, In: Liener, I. E. (Ed.), Toxic constituents of plant foodstuffs 2nd edition. Academic Preß, New York, London 1980.
22. *Preußmann, R., Dailer, D.* and *Hengy, H.:* A sensitive colour reaction for nitrosamines on thin-layer chromatograms. Nature **201**, 502–503 (1964).
23. *Ames, B. N., McCann, J.* and *Yamasaki, E.:* Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/Mammalian-microsome mutagenicity test. Mutat. Res. **31**, 347–364 (1975).
24. *Lijinski, W.* and *Andrews, A. W.:* The mutagenicity of nitrosamides in Salmonella typhimurium. Mutat. Res. **68**, 1–8 (1979).
25. *Bartsch, H., Terracini, B., Malaveille, Ch., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G.* and *Dodet, B.:* Quantitative comparison of carcinogenicity, mutagenicity and electrophilicity of 10 direct-acting alkylating agents and of the initial 0^6:7-alkylguanine ratio in DNA with carcinogenic potency in rodents. Mutat. Res. **110**, 181–219 (1983).

26. *Miyahara, M., Miyahara, M., Kamiya, S.* and *Maekawa, A.:* Antitumor activity of 3-nitroso-2-oxazolidones. Chem. Pharm. Bull. **29**, 2366–2369 (1981).
27. *Haßner, A.* and *Reuß, R. H.:* Pathways in the base-catalyzed decomposition of cyclic N-nitroso-carbamates. J. Org. Chem. **39**, 553–560 (1974).
28. *Meier, Bratschi, A., Lutz, W. K.* and *Schlatter, Ch.:* Methylation of liver DNA of rat and mouse by N-nitrosodimethylamine formed in vivo from dimethylamine and nitrite. Food Chem. Toxicol. **21**, 285–289 (1983).
29. *Mirvish, S. S.:* The etiology of gastric cancer. Intragastric nitrosamide formation and other theories. J. Natl. Cancer Inst. **71**, 631–647 (1983).

Dr. J. Lüthy
Institut für Toxikologie
der Eidg. Technischen Hochschule
und der Universität Zürich
CH-8603 Schwerzenbach