

8.2 B6C3F1 Maus

8.2.1 Labelingindizes

Tab. 22: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (2 h i. p. Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,27	0,00	0,09
2	0,00	0,17	0,00	0,06
3	0,00	0,20	0,00	0,07
4	0,00	1,20	0,00	0,40
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,10	0,00	0,03
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,45	0,00	0,15
9	0,00	0,35	0,00	0,12
10	0,00	0,41	0,00	0,14
Median	0,00	0,24	0,00	0,08

Tab. 23: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (2 h i. p. Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,25	0,00	0,08
2	0,00	0,17	0,00	0,06
3	0,00	0,89	0,00	0,30
4	0,15	0,08	0,00	0,08
5	0,00	0,68	0,00	0,23
6	0,10	0,32	0,00	0,14
7	0,00	0,29	0,00	0,10
8	0,00	0,40	0,00	0,13
9	0,10	0,29	0,00	0,13
10	0,00	0,27	0,00	0,09
Median	0,00	0,29	0,00	0,12

LI = Labelingindex, h = Stunde, i. p. = intraperitoneal

Tab. 24: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (2 h i. p. Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,64	0,00	0,21
2	0,00	0,46	0,00	0,15
3	0,00	0,47	0,00	0,16
4	0,00	0,09	0,00	0,03
5	0,00	0,90	0,20	0,37
6	0,00	0,52	0,21	0,24
7	0,00	0,38	0,00	0,13
8	0,00	0,46	0,00	0,15
9	0,00	0,09	0,00	0,03
10	0,00	0,16	0,00	0,05
Median	0,00	0,46	0,00	0,15

Tab. 25: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	1,17	0,00	0,39
2	0,17	1,17	0,00	0,45
3	0,00	1,57	0,00	0,52
4	0,00	1,14	0,00	0,38
5	0,00	0,96	0,21	0,39
6	0,00	2,23	0,00	0,74
7	0,21	0,66	0,08	0,32
8	0,00	0,57	0,10	0,22
9	0,65	0,94	0,00	0,53
10	0,28	3,03	0,50	1,27
Median	0,00	1,12	0,00	0,42

LI = Labelingindex, h = Stunde, i. p. = intraperitoneal, d = Tag

Tab. 26: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	1,07	0,00	0,36
2	0,00	1,64	0,00	0,55
3	0,45	1,95	0,00	0,80
4	0,00	1,53	0,00	0,51
5	0,00	1,64	0,00	0,55
6	0,00	3,06	0,00	1,02
7	0,00	0,49	0,00	0,16
8	0,00	1,23	0,00	0,41
9	0,00	1,28	0,00	0,43
10	0,11	3,46	0,31	1,29
Median	0,00	1,59	0,00	0,53

Tab. 27: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,08	2,13	0,09	0,77
2	0,00	0,91	0,00	0,30
3	0,00	0,68	0,10	0,26
4	0,00	1,68	0,00	0,56
5	0,00	1,29	0,09	0,46
6	0,00	2,38	0,23	0,87
7	0,08	1,10	0,00	0,39
8	0,48	2,77	0,00	1,08
9	0,18	1,81	0,58	0,86
10	0,09	1,51	0,09	0,56
Median	0,04	1,60	0,09	0,56

LI = Labelingindex, d = Tag

Tab. 28: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,41	1,24	0,21	0,62
2	0,69	2,48	0,52	1,23
3	0,58	2,22	0,30	1,03
4	0,29	1,73	0,30	0,77
5	0,00	0,78	0,00	0,26
6	0,10	1,95	0,00	0,68
7	0,94	2,17	0,40	1,17
8	0,17	2,32	0,25	0,91
9	0,42	1,23	0,15	0,60
10	0,16	2,00	0,17	0,78
Median	0,35	1,98	0,23	0,78
\bar{x}_g	0,28	1,71	0,19	0,75
SF	2,52	1,45	2,22	1,56

Tab. 29: LI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,49	4,66	0,68	2,28
2	0,69	2,20	0,30	1,06
3	0,38	2,72	0,19	1,10
4	2,73	8,14	2,36	4,41
5	0,40	3,27	0,28	1,32
6	0,59	2,22	0,41	1,07
7	0,39	4,59	1,10	2,03
8	0,10	3,87	0,10	1,36
9	0,36	0,59	0,09	0,35
10	1,38	4,37	0,85	2,20
Median	0,50	3,57	0,36	1,34
\bar{x}_g	0,59	3,07	0,39	1,43
SF	2,55	2,02	2,86	1,95

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 30: LI (%) in der Leber un behandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,16	2,48	0,78	1,47
2	0,63	4,14	0,77	1,85
3	1,17	4,35	1,45	2,32
4	2,11	3,85	0,77	2,24
5	0,87	3,19	0,96	1,67
6	0,69	1,65	0,78	1,04
7	0,20	4,03	0,86	1,70
8	0,10	1,52	0,10	0,57
9	0,73	1,29	0,29	0,77
10	0,70	3,14	0,67	1,50
Median	0,72	3,17	0,78	1,59
\bar{x}_g	0,64	2,72	0,62	1,39
SF	2,43	1,58	2,13	1,58

Tab. 31: LI (%) in der Leber mit Pheno-barbital behandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,54	29,00	8,52	13,20
2	0,20	5,70	4,31	3,40
3	0,27	3,26	5,09	2,87
4	0,44	4,49	2,39	2,44
5	0,10	4,70	3,69	2,83
6	0,47	5,94	2,80	3,07
7	0,73	12,51	6,27	6,50
8	0,76	11,16	3,81	5,24
9	0,30	5,37	2,40	2,69
10	0,25	6,65	3,25	3,38
\bar{x}_g	0,39	7,12	3,92	3,91
SF	2,18	1,89	1,51	1,69

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 32: LI (%) in der Leber mit Pheno-barbital behandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,09	4,46	8,38	4,31
2	0,00	1,16	2,39	1,18
3	0,00	1,70	2,53	1,41
4	0,11	1,43	2,16	1,23
5	0,16	0,86	6,62	2,54
6	0,18	2,57	5,23	2,66
7	0,00	2,47	5,42	2,63
8	0,00	0,78	0,00	0,26
9	0,08	0,18	1,44	0,57
10	0,00	1,33	8,65	3,33
\bar{x}_g	0,08	1,29	2,57	1,54
SF	1,67	2,39	4,56	2,38

Tab. 33: LI (%) in der Leber mit Pheno-barbital behandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,08	2,43	2,46	1,66
2	0,54	3,42	1,69	1,88
3	0,18	3,18	1,45	1,60
4	0,09	3,51	2,58	2,06
5	0,18	1,36	0,71	0,75
6	0,58	3,43	2,26	2,09
7	0,34	4,12	0,97	1,81
8	0,15	3,60	3,85	2,53
9	0,21	2,73	2,36	1,77
\bar{x}_g	0,21	2,96	1,82	1,72
SF	2,02	1,39	1,70	1,41

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 34: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	9,90	0,66	3,52
2	0,83	12,56	0,32	4,57
3	1,15	12,15	1,17	4,82
4	2,78	7,67	0,65	3,70
5	2,80	12,88	3,26	6,31
6	3,15	11,90	0,97	5,34
7	1,25	6,94	0,43	2,87
8	2,15	7,40	0,09	3,21
9	13,28	19,65	1,96	11,63
10	14,25	14,70	1,44	10,13
\bar{x}_g	1,89	11,02	0,75	5,04
SF	4,90	1,39	2,77	1,60

Tab. 35: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	7,28	25,27	9,18	13,91
2	8,16	18,23	5,23	10,54
3	4,26	11,81	4,28	6,78
4	3,11	12,40	4,59	6,70
5	2,35	8,93	4,77	5,35
6	3,40	14,32	4,64	7,45
7	35,76	36,53	11,69	27,99
8	21,53	22,95	15,27	19,92
9	5,81	17,65	3,37	8,94
10	4,28	19,09	10,27	11,21
\bar{x}_g	6,43	17,33	6,47	10,40
SF	2,38	1,51	1,67	1,68

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 36: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	9,48	23,19	6,21	12,96
2	2,58	12,06	1,52	5,38
3	24,33	15,36	4,41	14,70
4	1,60	7,55	1,20	3,45
5	3,97	8,53	2,70	5,07
6	1,78	10,16	0,50	4,15
7	1,77	10,98	3,07	5,27
8	2,49	9,92	2,63	5,01
9	1,79	8,61	1,71	4,04
10	2,66	11,18	1,13	4,99
\bar{x}_g	3,27	11,14	2,01	5,75
SF	2,41	1,39	2,09	1,62

Tab. 37: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	36,19	22,31	11,79	23,43
2	40,92	18,85	12,45	24,07
3	38,83	22,91	19,85	27,20
4	51,60	32,07	20,41	34,69
5	52,50	29,19	18,39	33,36
6	57,82	45,74	25,17	42,91
7	37,67	24,66	14,66	25,66
8	47,31	27,23	19,07	31,20
9	60,06	40,78	23,57	41,47
10				
\bar{x}_g	46,23	28,20	17,82	30,85
SF	1,21	1,33	1,31	1,25

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 38: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	5,77	11,13	2,50	6,47
2	0,95	3,53	0,17	1,55
3	6,67	10,14	1,73	6,18
4	3,88	8,33	0,77	4,33
5	9,99	11,16	2,40	7,85
6	18,81	13,67	1,39	11,29
7	11,99	15,47	2,22	9,89
8	10,41	15,47	1,61	9,16
9	11,12	17,55	3,16	10,61
10	11,10	18,16	2,29	10,52
\bar{x}_g	7,27	11,45	1,48	6,89
SF	2,31	1,62	2,35	1,83

Tab. 39: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	8,72	22,53	3,73	11,66
2	9,71	33,07	8,26	17,01
3	13,75	35,96	22,26	23,99
4	7,26	29,81	4,73	13,93
5	9,43	27,44	3,58	13,48
6	4,97	20,41	1,60	8,99
7	2,91	16,05	2,07	7,01
8	3,47	23,29	2,11	9,62
9	5,69	24,94	2,93	11,19
10	4,86	19,08	1,75	8,56
\bar{x}_g	6,37	24,55	3,65	11,79
SF	1,63	1,29	2,25	1,44

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

8.2.2 Mitose- und Apoptoseindizes

Tab. 40: MI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,10	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,09	0,10	0,06
4	0,00	0,10	0,00	0,03
5	0,00	0,17	0,00	0,06
6	0,00	0,10	0,10	0,07
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,08	0,03
9	0,00	0,07	0,00	0,02
10	0,00	0,08	0,00	0,03
Median	0,00	0,09	0,00	0,03

Tab. 41: MI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,11	0,00	0,03
2	0,10	0,11	0,00	0,07
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,49	0,00	0,16
5	0,00	0,38	0,00	0,13
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,10	0,00	0,03
8	0,00	0,11	0,00	0,03
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,09	0,00	0,00	0,03
Median	0,00	0,11	0,00	0,03

MI = Mitoseindex

Tab. 42: MI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,16	0,00	0,06
2	0,00	0,22	0,11	0,11
3	0,00	0,09	0,00	0,03
4	0,00	0,55	0,00	0,18
5	0,09	0,19	0,00	0,09
6	0,10	0,20	0,00	0,10
7	0,00	0,11	0,00	0,03
8	0,00	0,10	0,00	0,03
9	0,00	0,10	0,00	0,03
10	0,00	0,09	0,00	0,03
Median	0,00	0,14	0,00	0,05

Tab. 43: AI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,10	0,00	0,00	0,03
4	0,10	0,00	0,00	0,03
5	0,00	0,00	0,09	0,03
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,07	0,02
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 44: AI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,12	0,00	0,04
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,10	0,00	0,03
7	0,00	0,10	0,00	0,03
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 45: AI (%) in der Leber unbehandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,08	0,00	0,03
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,09	0,00	0,03
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

AI = Apoptoseindex

Tab. 46: MI (%) in der Leber mit Pheno-
barbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach
1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,09	1,31	0,00	0,44
2	0,00	0,88	0,39	0,39
3	0,00	0,46	0,14	0,18
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,58	0,10	0,22
6	0,00	0,21	0,00	0,07
7	0,00	0,32	0,00	0,10
8	0,00	0,21	0,00	0,07
9	0,00	0,34	0,12	0,15
10	0,00	0,19	0,00	0,06
Median	0,00	0,33	0,00	0,13

MI = Mitoseindex

Tab. 47: MI (%) in der Leber mit Pheno-
barbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach
4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,34	0,66	0,30
2	0,00	0,35	0,13	0,15
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,13	0,00	0,04
5	0,00	0,10	0,00	0,03
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,25	0,13	0,11
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,10	0,22	0,00	0,11
Median	0,00	0,12	0,00	0,04

Tab. 48: MI (%) in der Leber mit Pheno-
barbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach
13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,09	0,00	0,03
2	0,00	0,21	0,00	0,07
3	0,00	0,11	0,13	0,07
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,73	0,00	0,24
6	0,00	0,21	0,13	0,10
7	0,00	0,21	0,00	0,07
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,12	0,00	0,04
10				
Median	0,00	0,12	0,00	0,07

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 49: AI (%) in der Leber mit Pheno-
barbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach
1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,11	0,00	0,04
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,08	0,00	0,03
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,12	0,03
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,10	0,00	0,03
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 50: AI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,12	0,03
7	0,00	0,00	0,13	0,04
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

AI = Apoptoseindex

Tab. 51: AI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,12	0,03
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,12	0,03
8	0,00	0,00	0,11	0,03
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10				
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 52: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,17	0,00	0,06
2	0,10	0,00	0,00	0,03
3	0,00	0,21	0,00	0,07
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,29	0,32	0,20
6	0,00	0,38	0,00	0,13
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,09	0,09	0,06
9	0,09	0,17	0,00	0,09
10	0,00	0,09	0,00	0,03
Median	0,00	0,13	0,00	0,06

MI = Mitoseindex

Tab. 53: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,10	0,00	0,22	0,11
2	0,21	0,11	0,11	0,14
3	0,00	0,53	0,21	0,25
4	0,00	0,58	0,00	0,31
5	0,00	0,63	0,00	0,21
6	0,00	0,96	0,00	0,32
7	0,00	1,03	0,26	0,43
8	0,00	0,45	0,22	0,22
9	0,00	0,50	0,11	0,20
10	0,00	1,06	0,00	0,36
Median	0,00	0,56	0,11	0,24

Tab. 54: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,23	0,00	0,08
3	0,00	0,28	0,14	0,13
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,09	0,00	0,03
6	0,11	0,73	0,00	0,28
7	0,10	0,32	0,00	0,14
8	0,00	0,22	0,12	0,11
9	0,00	0,12	0,12	0,08
10	0,11	0,66	0,11	0,29
Median	0,00	0,23	0,00	0,10

Tab. 55: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter B6C3F1 Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,10	0,00	0,03
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,09	0,17	0,00	0,09
10	0,00	0,18	0,00	0,06
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 56: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter B6C3F1 Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,11	0,00	0,04
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,11	0,00	0,03
6	0,00	0,11	0,00	0,04
7	0,00	0,13	0,13	0,04
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 57: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter B6C3F1 Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,45	0,13	0,19
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,42	0,00	0,13
4	0,00	0,45	0,00	0,14
5	0,00	0,19	0,00	0,07
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,11	0,00	0,04
8	0,00	0,00	0,12	0,04
9	0,00	0,12	0,00	0,04
10	0,00	0,11	0,00	0,04
Median	0,00	0,12	0,00	0,04

AI = Apoptoseindex

Tab. 58: MI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,30	0,30	0,19	0,26
3	0,00	0,21	0,00	0,06
4	0,25	1,00	0,00	0,39
5	0,24	0,86	0,00	0,34
6	0,36	0,27	0,09	0,25
7	0,23	0,58	0,00	0,26
8	0,23	0,21	0,00	0,15
9	0,23	0,82	0,00	0,32
10				
Median	0,23	0,30	0,00	0,26

MI = Mitoseindex

Tab. 59: MI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,16	1,73	0,00	0,60
2	0,09	0,09	0,00	0,06
3	0,09	0,00	0,00	0,03
4	0,00	0,86	0,00	0,27
5	0,37	0,38	0,00	0,25
6	0,09	0,45	0,00	0,16
7	0,00	0,10	0,00	0,03
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,08	0,09	0,00	0,06
10	0,00	0,10	0,00	0,03
Median	0,09	0,10	0,00	0,06

Tab. 60: MI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,10	0,00	0,03
2	0,19	0,61	0,00	0,27
3	0,00	0,44	0,00	0,16
4	0,39	0,79	0,19	0,45
5	0,18	0,72	0,00	0,30
6	0,00	0,28	0,00	0,09
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,09	0,00	0,03
9	0,00	0,17	0,00	0,06
10	0,00	0,19	0,00	0,06
Median	0,00	0,24	0,00	0,08

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 61: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,12	0,00	0,03
2	0,00	0,00	0,19	0,06
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,11	0,20	0,10
5	0,00	0,22	0,37	0,18
6	0,00	0,00	0,09	0,03
7	0,00	0,10	0,34	0,14
8	0,00	0,11	0,00	0,03
9	0,00	0,00	0,25	0,09
10				
Median	0,00	0,10	0,19	0,06

Tab. 62: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,08	0,00	0,17	0,09
2	0,00	0,28	0,93	0,41
3	0,09	0,38	0,69	0,39
4	0,00	0,19	0,77	0,33
5	0,00	0,28	0,10	0,13
6	0,00	0,00	0,17	0,06
7	0,00	0,00	0,51	0,18
8	0,00	0,64	0,36	0,32
9	0,00	0,09	0,17	0,09
10	0,00	0,10	0,44	0,18
Median	0,00	0,15	0,40	0,18

AI = Apoptoseindex

Tab. 63: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte B6C3F1 Mäuse nach
13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,19	0,80	2,11	1,01
2	0,00	0,35	0,56	0,31
3	0,29	1,23	2,17	1,22
4	0,00	0,30	1,95	0,77
5	0,00	0,09	1,52	0,54
6	0,09	0,09	0,66	0,26
7	0,00	0,28	0,08	0,11
8	0,00	0,35	0,42	0,26
9	0,00	0,00	0,42	0,14
10	0,00	0,19	0,61	0,27
Median	0,00	0,29	0,64	0,29

8.3 C57BL Maus

8.3.1 Labelingindizes

Tab. 64: LI (%) in der Leber unbehandelter
C57BL Mäuse nach 1 Woche (2 h i. p.
Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,10	1,02	0,00	0,37
2	0,09	0,00	0,22	0,10
3	0,00	0,45	0,00	0,15
4	0,00	0,32	0,10	0,14
5	0,00	0,86	0,12	0,33
6	0,00	0,19	0,30	0,16
7	0,00	0,34	0,00	0,11
8	0,00	0,30	0,00	0,10
9	0,09	0,18	0,00	0,09
10	0,00	0,29	0,00	0,10
Median	0,00	0,31	0,00	0,13

Tab. 65: LI (%) in der Leber unbehandelter
C57BL Mäuse nach 4 Wochen (2 h i. p.
Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,22	0,13	0,12
2	0,00	0,19	0,00	0,06
3	0,00	0,66	0,00	0,22
4	0,08	0,79	0,00	0,29
5	0,00	0,87	0,00	0,29
6	0,00	0,47	0,00	0,16
7	0,00	0,06	0,00	0,02
8	0,00	0,15	0,17	0,11
9	0,00	0,18	0,07	0,08
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,21	0,00	0,12

LI = Labelingindex, h = Stunde, i. p. = intraperitoneal

Tab. 66: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen (2 h i. p. Pulseinjektion)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,46	0,00	0,15
2	0,00	0,27	0,00	0,09
3	0,00	0,37	0,00	0,12
4	0,00	0,22	0,08	0,10
5	0,00	0,43	0,00	0,14
6	0,00	0,38	0,00	0,13
7	0,00	0,17	0,09	0,09
8	0,00	0,36	0,10	0,15
9	0,00	0,34	0,00	0,11
10	0,00	0,55	0,00	0,18
Median	0,00	0,37	0,00	0,13

Tab. 67: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,29	1,31	0,45	0,68
2	0,00	0,86	0,57	0,48
3	0,00	0,00	0,39	0,13
4	0,21	0,87	0,24	0,44
5	0,17	1,23	0,98	0,79
6	0,16	1,25	0,98	0,80
7	1,53	2,03	0,52	1,36
8	0,16	0,71	0,18	0,35
9	0,39	0,72	0,62	0,58
10	0,37	3,99	1,01	1,79
Median	0,19	1,05	0,55	0,63

LI = Labelingindex, h = Stunde, i. p. = intraperitoneal, d = Tag

Tab. 68: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,98	0,31	0,43
2	0,08	0,63	1,03	0,58
3	0,07	0,62	0,08	0,26
4	0,00	0,89	0,36	0,42
5	0,22	0,98	0,63	0,61
6	0,00	0,53	0,81	0,45
7	0,00	0,48	0,43	0,30
8	0,15	1,07	0,44	0,55
9	0,13	1,16	0,89	0,73
10	0,38	1,44	0,85	0,89
Median	0,08	0,94	0,54	0,50

Tab. 69: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen (3 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,16	0,50	0,22
2	0,00	0,73	0,77	0,50
3	0,00	0,95	0,45	0,47
4	0,09	1,55	0,36	0,67
5	0,00	0,95	0,56	0,50
6	0,00	0,15	0,00	0,05
7	0,08	0,60	0,00	0,23
8	0,08	1,88	0,99	0,98
9	0,00	0,78	0,39	0,39
10	0,15	0,32	0,00	0,16
Median	0,00	0,76	0,42	0,43

LI = Labelingindex, d = Tag

Tab. 70: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,07	4,53	5,64	3,75
2	0,98	1,90	0,61	1,16
3	4,43	4,46	3,26	4,05
4	1,72	2,76	0,65	1,71
5	0,85	3,49	2,72	2,35
6	0,90	3,75	1,35	2,00
7	1,07	4,06	3,29	2,81
8	0,36	1,18	0,71	0,75
9	0,72	3,11	1,48	1,77
10	2,37	4,75	2,21	3,11
Median	1,03	3,62	1,85	2,18
\bar{x}_g	1,15	3,15	1,70	2,10
SF	1,99	1,56	2,17	1,69

Tab. 71: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,15	2,81	1,09	1,35
2	3,17	0,84	0,34	1,45
3	0,00	2,22	1,16	1,13
4	1,21	2,00	1,75	1,65
5	1,44	2,44	1,37	1,75
6	0,39	0,56	0,47	0,47
7	0,21	1,37	0,52	0,70
8	0,12	1,11	0,13	0,45
9	1,61	1,76	0,60	1,32
10	0,47	2,48	0,66	1,20
Median	0,43	1,88	0,63	1,26
\bar{x}_g	0,45	1,58	0,65	1,04
SF	3,82	1,70	2,16	1,65

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 72: LI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,30	2,11	0,64	1,02
2	0,58	3,73	1,25	1,85
3	0,00	1,70	0,09	0,60
4	0,57	1,53	0,59	0,90
5	0,07	1,92	0,68	0,89
6	0,53	3,77	0,50	1,60
7	0,86	1,55	1,23	1,21
8	0,41	1,58	0,71	0,90
9	0,00	0,95	0,58	0,51
10	0,32	2,06	0,93	1,10
Median	0,37	1,81	0,66	0,96
\bar{x}_g	0,25	1,93	0,61	0,99
SF	2,96	1,52	2,10	1,48

Tab. 73: LI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	4,51	17,96	22,49	14,99
2	0,63	17,84	29,36	15,94
3	1,58	11,30	13,29	8,72
4	0,74	3,83	3,62	2,73
5	0,56	6,33	5,28	4,06
6	5,29	21,57	27,05	17,97
7	2,00	12,97	9,87	8,28
8	0,23	7,91	7,41	5,18
9	2,51	17,11	22,99	14,20
10	1,12	11,84	15,99	9,65
Median				
\bar{x}_g	1,29	11,47	12,84	8,68
SF	2,68	1,72	2,06	1,89

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 74: LI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,07	1,84	2,98	1,63
2	0,08	4,24	7,65	3,99
3	0,31	4,60	2,35	2,42
4	0,26	4,71	4,90	3,29
5	0,10	3,83	5,77	3,23
6	0,07	2,16	2,38	1,54
7	0,17	2,24	2,33	1,58
8	0,14	1,53	0,87	0,85
9	0,06	0,70	0,46	0,41
10	0,06	1,67	2,84	1,52
\bar{x}_g	0,11	2,37	2,50	1,71
SF	1,84	1,84	2,33	1,99

Tab. 75: LI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	1,23	2,17	1,13
2	0,00	1,17	9,76	3,64
3	0,14	0,86	1,25	0,75
4	0,07	1,10	1,06	0,74
5	0,15	1,37	2,91	1,48
6	0,15	0,18	1,01	0,45
7	0,00	0,55	0,00	0,18
8	0,00	1,13	1,22	0,78
9	0,15	2,46	0,76	1,12
10	0,30	2,01	3,75	2,02
\bar{x}_g	0,10	1,00	1,31	0,93
SF	1,92	2,08	3,97	2,28

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 76: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte C57BL Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	3,44	11,84	3,46	6,25
2	16,28	22,42	2,57	13,76
3	2,90	8,07	1,20	4,06
4	66,39	66,79	40,59	57,92
5	75,18	75,05	11,23	53,82
6	6,99	11,28	4,71	7,66
7	24,42	26,98	9,89	20,43
8	6,01	9,82	1,54	5,79
9	2,36	7,15	0,41	3,31
\bar{x}_g	10,78	18,29	3,74	11,41
SF	3,72	2,42	3,93	2,89

Tab. 77: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte C57BL Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,06	3,69	0,36	1,70
2	0,88	6,12	0,81	2,60
3	0,51	6,03	0,50	2,35
4	0,09	2,27	0,31	0,89
5	1,40	2,12	0,00	1,17
6	0,09	2,85	0,51	1,15
7	0,41	1,55	0,00	0,65
\bar{x}_g	0,42	3,12	0,25	1,35
SF	3,09	1,69	3,11	1,66

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 78: LI (%) in der Leber mit Chloroform behandelte C57BL Mäuse nach 13 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	1,54	4,98	1,05	2,52
2	0,54	4,76	1,28	2,19
3	0,22	2,73	0,11	1,02
4	0,18	0,84	0,10	0,37
5	0,08	1,15	0,54	0,59
\bar{x}_g	0,31	2,29	0,38	1,04
SF	3,10	2,26	3,39	2,28

Tab. 79: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelte C57BL Mäuse nach 1 Woche (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	58,70	43,85	23,19	41,91
2	59,47	33,07	15,49	36,01
3	46,34	22,82	16,16	28,44
4	61,20	22,48	18,29	33,99
5	62,07	22,25	18,09	34,14
6	61,05	29,37	21,48	37,30
7	58,00	28,56	18,16	34,91
8	43,91	13,12	15,36	24,13
9	53,23	17,33	10,74	27,10
10	54,75	37,10	31,53	41,13
\bar{x}_g	55,53	25,52	18,16	33,43
SF	1,13	1,44	1,33	1,20

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

Tab. 80: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelte C57BL Mäuse nach 4 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	14,20	18,64	4,68	12,51
2	16,02	29,48	39,24	28,25
3	15,15	20,78	11,06	15,66
4	8,09	13,13	9,82	10,35
5	9,45	20,18	3,86	11,16
6	6,61	13,31	5,27	8,40
7	1,75	2,68	1,27	1,90
8	3,22	5,10	2,02	3,45
9	9,88	18,65	8,14	12,22
10	6,57	7,86	0,80	5,08
\bar{x}_g	7,59	12,32	4,82	8,59
SF	2,03	2,10	3,13	2,19

Tab. 81: LI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelte C57BL Mäuse nach 13 Wochen (7 d-Pumpe)

Tier-Nr	LI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	9,64	20,76	13,61	14,67
2	5,51	14,26	6,52	8,76
3	12,33	24,73	10,18	15,75
4	6,53	33,24	15,01	18,26
5	5,25	20,66	8,89	11,60
6	5,53	17,72	3,87	9,04
7	5,95	16,96	3,43	8,78
8	4,95	17,61	6,86	9,81
9	8,17	27,65	19,73	18,52
10	5,29	15,03	5,08	8,47
\bar{x}_g	6,61	20,16	8,02	11,80
SF	1,36	1,31	1,80	1,38

LI = Labelingindex, d = Tag, \bar{x}_g = geometrischer Mittelwert, SF = Streufaktor

8.3.2 Mitose- und Apoptoseindizes

Tab. 82: MI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,76	0,00	0,25
3	0,10	0,58	0,00	0,24
4	0,00	0,74	0,00	0,26
5	0,00	0,28	0,00	0,09
6	0,00	0,43	0,00	0,14
7	0,00	0,48	0,11	0,20
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,55	0,00	0,18
10	0,08	0,93	0,00	0,33
Median	0,00	0,52	0,00	0,19

MI = Mitoseindex

Tab. 83: MI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,17	0,00	0,05
2	0,26	0,00	0,00	0,08
3	0,00	0,19	0,00	0,06
4	0,00	0,40	0,19	0,19
5	0,08	0,81	0,00	0,31
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,09	0,00	0,03
Median	0,00	0,05	0,00	0,04

Tab. 84: MI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,18	0,00	0,06
2	0,00	0,38	0,00	0,12
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,16	0,00	0,05
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,31	0,00	0,10
8	0,00	0,26	0,00	0,09
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,09	0,16	0,00	0,08
Median	0,00	0,16	0,00	0,06

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 85: AI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,11	0,03
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,43	0,00	0,14
7	0,00	0,00	0,22	0,07
8	0,00	0,00	0,31	0,10
9	0,00	0,11	0,00	0,04
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,02

Tab. 86: AI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,09	0,03
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,07	0,02
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

AI = Apoptoseindex

Tab. 87: AI (%) in der Leber unbehandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,09	0,00	0,03
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,08	0,00	0,03
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 88: MI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,09	1,31	0,00	0,44
2	0,00	0,88	0,39	0,39
3	0,00	0,46	0,14	0,18
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,58	0,10	0,22
6	0,00	0,79	0,24	0,32
7	0,00	0,54	0,30	0,26
8	0,00	0,67	0,10	0,25
9	0,00	1,20	0,62	0,59
10	0,00	0,72	0,25	0,30
Median	0,00	0,70	0,19	0,28

MI = Mitoseindex

Tab. 89: MI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,32	0,24	0,17
3	0,00	0,32	0,42	0,20
4	0,00	0,47	0,27	0,22
5	0,00	0,35	0,43	0,23
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,21	0,00	0,07
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,06	0,00	0,02
Median	0,00	0,14	0,00	0,05

Tab. 90: MI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,10	0,00	0,03
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,08	0,00	0,03
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,18	0,00	0,06
10	0,00	0,09	0,11	0,06
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 91: AI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,11	0,00	0,04
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,08	0,00	0,03
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,17	0,00	0,06
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 92: AI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,12	0,03
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

AI = Apoptoseindex

Tab. 93: AI (%) in der Leber mit Phenobarbital behandelte C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 94: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,10	1,54	0,00	0,57
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,61	0,00	0,21
4	0,08	0,08	0,08	0,08
5	0,00	0,30	0,00	0,10
6	0,09	0,34	0,00	0,15
7	0,00	0,63	0,00	0,22
8	0,19	0,87	0,00	0,37
9	0,00	0,76	0,00	0,00
Median	0,00	0,61	0,00	0,15

MI = Mitoseindex

Tab. 95: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,19	0,00	0,07
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,41	0,13	0,18
4	0,18	0,39	0,00	0,19
5	0,11	0,22	0,00	0,11
6	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8				
9				
Median	0,00	0,19	0,00	0,07

Tab. 96: MI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,42	0,12	0,18
2	0,00	0,09	0,00	0,03
3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,09	0,03
6				
7				
8				
9				
Median	0,00	0,00	0,00	0,03

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 97: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,29	0,00	0,10
2	0,00	0,16	0,00	0,06
3	0,00	0,54	0,16	0,24
4	0,08	0,53	2,07	0,90
5	0,00	1,10	0,10	0,41
6	0,00	0,51	0,09	0,20
7	0,00	0,63	0,31	0,33
8	0,00	0,29	0,00	0,10
9	0,00	0,59	0,08	0,08
Median	0,00	0,53	0,09	0,20

Tab. 98: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,10	0,00	0,04
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,86	0,10	0,10
7	0,00	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

AI = Apoptoseindex

Tab. 99: AI (%) in der Leber mit Chloroform behandelter C57BL Mäuse nach 13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,11	0,03
3	0,00	0,22	0,00	0,07
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,45	0,15
6				
7				
Median	0,00	0,00	0,00	0,03

Tab. 100: MI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelter C57BL Mäuse nach 1 Woche

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,17	1,81	0,00	0,62
2	0,09	1,91	0,00	0,58
3	0,17	0,45	0,00	0,20
4	0,26	2,12	0,00	0,73
5	0,17	1,76	0,09	0,59
6	0,00	1,73	0,00	0,50
7	0,00	1,89	0,53	0,73
8	0,16	0,70	0,00	0,26
9	0,16	1,63	0,00	0,54
10	0,35	1,01	0,00	0,44
Median	0,17	1,75	0,00	0,56

MI = Mitoseindex

Tab. 101: MI (%) in der Leber mit Wyeth 14,643 behandelter C57BL Mäuse nach 4 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,28	1,78	0,00	0,67
2	0,09	0,69	0,95	0,58
3	0,00	0,70	0,00	0,22
4	0,00	0,19	0,00	0,06
5	0,42	1,01	0,19	0,54
6	0,10	0,10	0,00	0,07
7	0,00	0,09	0,00	0,03
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,19	1,29	0,00	0,47
10	0,09	0,37	0,00	0,15
Median	0,09	0,53	0,00	0,19

Tab. 102: MI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte C57BL Mäuse nach
13 Wochen

Tier-Nr	MI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,09	0,50	0,00	0,19
2	0,17	1,20	0,00	0,45
3	0,09	1,00	0,10	0,39
4	0,18	0,68	0,10	0,31
5	0,26	0,73	0,09	0,35
6	0,00	0,96	0,09	0,33
7	0,09	1,75	0,00	0,58
8	0,00	0,51	0,00	0,18
9	0,09	0,56	0,08	0,24
10	0,00	0,30	0,19	0,17
Median	0,09	0,71	0,09	0,32

Tab. 103: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte C57BL Mäuse nach
1 Woche

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,00	0,90	0,30
2	0,00	0,11	0,09	0,06
3	0,00	0,09	0,26	0,12
4	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,11	0,00	0,03
6	0,00	0,00	0,34	0,12
7	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,20	0,00	0,06
Median	0,00	0,00	0,00	0,05

MI = Mitoseindex, AI = Apoptoseindex

Tab. 104: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte C57BL Mäuse nach
4 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,00	0,30	1,15	0,48
2	0,00	0,78	1,13	0,64
3	0,00	0,10	0,90	0,35
4	0,00	0,10	0,09	0,06
5	0,11	0,51	1,36	0,67
6	0,00	0,50	1,17	0,57
7	0,00	0,26	0,08	0,11
8	0,00	0,00	0,34	0,11
9	0,00	0,60	1,88	0,84
10	0,00	0,18	0,35	0,18
Median	0,00	0,28	1,02	0,42

Tab. 105: AI (%) in der Leber mit Wyeth
14,643 behandelte C57BL Mäuse nach
13 Wochen

Tier-Nr	AI %			
	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Gesamt
1	0,09	1,50	1,60	1,05
2	0,00	0,51	1,00	0,51
3	0,00	1,18	1,83	0,97
4	0,09	0,10	0,48	0,22
5	0,00	0,18	1,47	0,56
6	0,00	0,19	0,88	0,36
7	0,00	0,28	1,14	0,49
8	0,00	0,17	1,26	0,44
9	0,00	0,19	1,26	0,51
10	0,00	0,30	0,67	0,33
Median	0,00	0,24	1,20	0,50

AI = Apoptoseindex

8.4 Lösungen, Puffer, Bezugsquellen

8.4.1 Lösungen und Puffer

APTS-Beschichtung

APTS – 3-Aminopropyltriethoxysilan (Sigma) gelöst in reinem Aceton (1 g/100 ml). Schwenken der Objektträger darin für 2 Minuten, anschließend zweimal kurz in reinem Aceton und anschließend in Aqua bidest. spülen. Die feuchten Objektträger über Nacht im Wärmeschrank bei 60°C trocknen.

Eosin-Lösung (0,5 %)

10 g Eosin (gelblich, Certistain[®], Merck) in 2 l destilliertem Wasser lösen, 20 ml ungepuffertes Formalin (40 %) zugeben.

Ethanol 70 %

700 ml reines Ethanol (Pfälzische Spritfabrik, Ludwigshafen) mit destilliertem Wasser auf 1 Liter auffüllen

Hämatoxylin nach Ehrlich (saures Hämalaun)

12 g Hämatoxylin lösen in: 600 ml 96 %igem Ethanol, 600 ml Aqua bidest., 600 ml reinstes Glycerin, 18 g Kaliumaluminiumsulfat (Kalialaun), 60 ml Essigsäure konz.

Die künstliche Reifung erfolgt durch Zugabe von 200 mg Natriumjodat pro 1 g Hämatoxylin.

Hämatoxylin nach Mayer (saures Hämalaun)

1 g Hämatoxylin lösen in 1000 ml Aqua bidest., 50 g Kaliumaluminiumsulfat (Kalialaun), 50 g Chloralhydrat, 1 g Zitronensäure.

Die künstliche Reifung erfolgt durch Zugabe von 200 mg Natriumjodat

Phosphate Buffered Saline (PBS) (OptiMaxTMWash Buffer) (20X)

500 ml mit 10 l deionisiertem Wasser verdünnen, pH 7,4 ± 0,2

Salzsäureethanol (0,5 %)

5 ml Salzsäure (32 %) zu 995 ml Ethanol (70 %) geben

8.4.2 Bezugsquellen

BASF, Ludwigshafen

Formalin 4 %

Becker & Co., Castrop-Rauxel

Makrolonkäfig Typ MI mit Drahtdeckel

BioGenex, San Ramon, CA, USA

Monoclonal Antibody to Bromodeoxyuridine (BrdU), AM247-5M

Kontrollantikörper Super Sensitive Negative Control HK 119-7M

Multilink (biotinylated goat anti-immunoglobins), HK 268-UK

Alkaline phosphatase-conjugated streptavidin, HK 321-UK

Fast Red Substrate Pack, HK 182-5K

Concentrated Phosphate Buffered Saline (PBS)

OptiMax plus (automated Staining System)

Pap Pen, hydrophobic slide marker, XT 001 PP

Centre d'Élevage R. Janvier, Frankreich

Maus B6C3F1

Maus C57BL/6 J Rj

ChemSyn Science Laboratories, Lenexa, USA

Wyeth 14,643

Kliba Mühlen AG, Kaiseraugst, Schweiz

Kliba-Haltungsdiet (Ratte-Maus-Hamster)

Fluka Chemika, Buchs, Schweiz

Chloroform, BL 287

Medite, Medizintechnik, Burgdorf

Pertex Eindeckmedium

Promounter RCM 90 (Eindeckautomat)

Merck, Darmstadt

Kaisers Glyceringelantine 1.09242.0100

Certistain[®] (Eosin, gelblich)

Microm, Walldorf

HM 355 (Rotationsmikrotom)

Pfälzische Spritfabrik, Ludwigshafen

Ethanol (100 %)

Xylol

PSI (Pool of Scientific Instruments), Grünewald, Laudenbach

Objektträger, StarFrost

Kühlplatte

Riedel-de Haen, Seelze

Aceton p. A. 32201

Shandon Labortechnik GmbH, Frankfurt

2L Processor MK II

Shandon Histocentre

SIGMA Chemical Co., St. Louis, USA

Phenobarbital P-5178

3-Aminopropyltriethoxysilan (APTS)

Protease aus *Streptomyces griseus*, P6911

ZEISS, Jena

Mikroskop (Axioskop 2)

ZEISS VISION, Halbergmoos

KS 400 Imaging System/3.0

9 LITERATURVERZEICHNIS

ALISON, M. R.; CHAUDRY, Z.; BAKER, J.; LAUDER, I.; PRINGLE, H. (1994):

Liver regeneration: a comparison of in situ hybridisation for histone mRNA with bromodeoxyuridine labelling for detection of S-phase cells.

J. Histochem. Cytochem. 42: 1603-1608

AMES, B. N.; DURSTON, W. E.; YAMASAKI, E. ; LEE, F. D. (1973):

Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70: 2281-2288

AMES, B. N.; GOLD, L. S. (1990):

Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis.

Science 249: 970-971

AMES, B. N.; SHIGENAGA, M. K.; GOLD, L. S. (1993):

DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis.

Environ. Health Perspect. 101 (Suppl. 5): 35-44

ANDERSON, S. P.; CATTLEY, R. C.; CORTON, J. C. (1999):

Hepatic expression of acute-phase protein genes during carcinogenesis induced by peroxisome proliferators.

Mol. Cacinog. 26: 226-238

BAHNEMANN, R.; MELLERT, W. (1997):

Lobule-dependent zonal measurement (LZM) method for the determination of cell proliferation in the liver.

Exp. Toxic. Pathol. 49: 189-196

BAHNEMANN, R. (2000):

Cell proliferation in the liver. A malpractice not to measure the zonal distribution? Comparison of the lobule-dependent zonal measurement method with the common method of randomly distributed measurement fields.

Toxicol. Meth. 10: 81-97

BANNIGAN, J.; LANGMAN, J. (1979):

The cellular effect of 5-bromodeoxyuridine on the mammalian embryo.

J. Embryol. Exp. Morphol. 50: 123-135

BAYLY, A. C.; ROBERTS, R. A.; DIVE, C. (1994):

Suppression of liver cell apoptosis in vitro by the non-genotoxic hepatocarcinogen and peroxisome proliferator, nafenopin.

J. Cell Biol. 125: 197-203

BECKER, F. F. (1982):

Morphological classification of mouse liver tumors based on biological characteristics.

Cancer Res. 42: 3918-3923

BIRD, A. P. (1986):

CpG-rich islands and the function of DNA methylation.

Nature 321: 209-213

BLAZEY; B. (2001):

Darstellung apoptotischer und nekrotischer Rattenhepatozyten im Gewebeschnitt nach verschiedenen Fixierungsverfahren und mittels unterschiedlicher Nachweismethoden.

Diss. Vet. med., Gießen, in Vorbereitung

BOJES, H. K.; GERMOLEC, D. R.; SIMEONOVA, P.; BRUCCOLERI, A.; LUSTER, M. I.; THURMAN, R. G. (1997):

Antibodies to tumor necrosis factor α prevent increases in cell replication due to the potent peroxisome proliferator, WY-14,643.

Carcinogenesis 18: 669-674

BRALET, M. P.; BRANCHEREAU, S.; BRECHOT, C.; FERRY, N. (1994):

Cell lineage study in the liver using retroviral mediated gene transfer. Evidence against the streaming of hepatocytes in normal liver.

Am. J. Pathol. 144: 896-905

BURSCH, W.; LAUER, B.; TIMMERMANN-TROSIENER, I.; BARTHEL, G.; SCHUPPLER, J.; SCHULTE-HERMANN, R. (1984):

Controlled death (apoptosis of normal and preneoplastic cells in rat liver following withdrawal of tumor promoters.

Carcinogenesis 5: 543-548

BURSCH, W., TAPER, H. S.; LAUER, B.; SCHULTE-HERMANN, R. (1985):

Quantitative histological and histochemical studies on the occurrence and stages of controlled cell death (apoptosis) during regression of rat liver hyperplasia.

Virchows Arch. B 50: 153-166

BURSCH, W.; DÜSTERBERG, B.; SCHULTE-HERMANN, R. (1986):

Growth regression and cell death in rat liver as related to tissue levels of the hepatomitogen cyproterone acetate.

Arch. Toxicol. 59: 221-227

BURSCH, W.; GRASL-KRAUPP, B.; ELLINGER, A.; TÖRÖK, L.; KIENZEL, H.; MÜLLAUER, L.; SCHULTE-HERMANN, R. (1994):

Active cell death: role in hepatocarcinogenesis and subtypes.

Biochem. Cell Biol. 72: 669-675

BUTLER, W. H. (1978):

Long-term effects of phenobarbital-Na on male Fisher rats.

Br. J. Cancer 37: 418-423

BUTTERWORTH, B. E. (1990):

Consideration of both genotoxic and non-genotoxic mechanisms in predicting carcinogenic potential.

Mut. Res. 239: 117-132

BUTTERWORTH, B. E. (1991):

Chemically induced cell proliferation as a predictive assay for potential carcinogenicity.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J. (eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 457-467

BUTTERWORTH, B. E.; POPP, J. A.; CONOLLY, R. B.; GOLDSWORTHY, T. L. (1992):

Chemically-induced cell proliferation in carcinogenesis.

In: VAINIO, H.; MAGEE, P. N.; MCGREGOR, D. B.; McMICHAEL, A. J. (eds.):

Mechanisms of carcinogenesis in risk identification.

IARC Sci. Publ., Vol. 116, Lyon: 279-305

BUTTERWORTH, B. E.; SPRANKLE, C. S.; GOLDSWORTHY, S. M.; WILSON, D. M.;
GOLDSWORTHY, T. L. (1994):

Expression of myc, fos, and Ha-ras in the livers of Furan treated F344 rats and B6C3F1 mice.

Mol. Carcinogenesis 9: 24-32

BUTTERWORTH, B. E.; TEMPLIN, M. V.; BORGHOFF, S. J.; CONOLLY, R. B.;
KEDDERIS, G. L.; WOLF, D. C. (1995):

The role of regenerative cell proliferation in chloroform induced cancer.

Toxicol. Letters 82/83: 23-26

CATTLEY, R. C.; POPP, J. A. (1989):

Differences between the promoting activities of the peroxisome proliferator Wy 14, 643 and phenobarbital in rat liver.

Cancer Res. 49: 3246-3251

CATTLEY, R. C.; GLOVER, S. E. (1993):

Elevated 8-hydroxydeoguanosine in hepatic DNA of rats following exposure to peroxisome proliferators: relationship to carcinogenesis and nuclear localization.

Carcinogenesis 14: 2495-2499

CAYAMA, E.; TSUDA, H.; SARMA, D. S.; FARBER, E. (1978):

Initiation of liver carcinogenesis requires cell proliferation.

Nature 275: 60-62

CERUTTI, P. A. (1985):

Prooxidant states and tumor promotion.

Science 228: 375-381

CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERIS, A. (1979):

Hyperoxide metabolism in mammalian organs.

Physiol. Rev. 59: 527-605

CHEN Z.; WHITE, C. C.; HE, C.; LIU, Y.; EATON, D. L. (1995):

Zonal differences in DNA synthesis activity and cytochrome P450 gene expression in livers of male F344 rats treated with five nongenotoxic carcinogens.

J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 14: 83-99

CHEVILLE, N. F. (1983):

Cell pathology.

The Iowa State University Press, second edition, Ames

COHEN, S. M.; ELLWEIN, L. B. (1990):

Cell proliferation in carcinogenesis.

Science 249: 1007-1011

COHEN, S. M.; ELLWEIN, L. B. (1991):

Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis.

Cancer Res. 51: 6493-6505

COLUMBANO, A.; RAJALAKSHMI, S.; SARMA, D. S. (1981):

Requirement of cell proliferation for the initiation of liver carcinogenesis as assayed by three different procedures.

Cancer Res. 41: 2079-2083

COLUMBANO, A.; LEDDA-COLUMBANO, G. M.; CONI, P.; PICHIRI-CONI, G.; CURTO, M.; PANI, P. (1991):

Chemically induced cell proliferation and carcinogenesis: differential effect of compensatory cell proliferation and mitogen-induced direct hyperplasia on hepatocarcinogenesis in the rat.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J. (eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 217-225

CONOLLY, R. B.; BUTTERWORTH, B. E. (1995):

Biologically based dose response model for hepatic toxicity: A mechanistically based replacement for traditional estimates of noncancer risk.

Toxicol. Lett. 82/83: 901-906

CONSTAN, A. A.; YANG, R. S.; BAKER, D. C.; BENJAMIN, S. A. (1995):

A unique pattern of hepatocyte proliferation in F344 rats following long-term exposures to low levels of a chemical mixture of groundwater contaminants.

Carcinogenesis 16: 303-310

CONSTAN, A. A.; BENJAMIN, S. A.; TESSARI, J. D.; BAKER, D. C.; YANG, R. S. (1996):

Increased rate of apoptosis correlates with hepatocellular proliferation in Fischer-344 rats following long-term exposure to a mixture of groundwater contaminants.

Toxicol. Pathol. 24: 315-322

CONSTAN, A. A.; SPRANKLE, C. S.; PETERS, J. M.; KEDDERIS, G. L.; EVERITT, J. I.; WONG, B. A.; GONZALES, F. L.; BUTTERWORTH, B. E. (1999):

Metabolism of chloroform by cytochrome P450 2E1 is required for induction of toxicity in the liver, kidney, and nose of male mice.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 160: 120-126

CORLEY, R. A.; MENDRALA, A. L.; SMITH, F.A.; STAATS, D. A.; GARGAS, M. L.; CONOLLY, R. B.; ANDERSEN, M. E.; REITZ, R. H. (1990):

Development of a physiologically-based pharmacokinetic model for chloroform.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 103: 512-527

COUNTS, J. L.; GOODMAN, J. I. (1995a):

Alterations in DNA methylation may play a variety of roles in carcinogenesis.

Cell 83: 13-15

COUNTS, J. L.; GOODMAN, J. I. (1995b):

Hypomethylation of DNA: a possible epigenetic mechanism involved in tumor promotion.

Prog. Clin. Biol. Res. 391: 81-101

COUNTS, J. L.; SARMIENTO, J. I.; HARBISON, M. L.; DOWNING, J. C.; McCLAIN, R. M.; GOODMAN, J. I. (1996):

Cell proliferation and global methylation status changes in mouse liver after phenobarbital and/or choline-devoid, methionine-deficient diet administration.

Carcinogenesis 17: 1251-1257

COWLEN, M. S.; HEWITT, W. R.; SCHROEDER, F. (1984):

2-Hexanone potentiation of [¹⁴C]chloroform hepatotoxicity: Covalent interaction of a reactive intermediate with rat liver phospholipid.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 73: 478-491

CUNNINGHAM, M. E.; EVANS, J. G.; BUTLER, W. H. (1991):

An ultrastructural study of spontaneous and phenobarbital induced nodules in the mouse liver.

Int. J. Exp. Pathol. 72: 627-631

CUNNINGHAM, M. L.; MARONPOT, R. R.; THOMPSON, M.; BUCHER, J. R. (1994):

Early responses of the liver of B6C3F1 mice to the hepatocarcinogen Oxazepam.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 124: 31-38

CUNNINGHAM, M. L.; SOLIMAN, M. S.; BADR, M. Z.; MATTHEWS, H. B. (1995):

Rotenone, an anticarcinogen, inhibits cellular proliferation but not peroxisome proliferation in mouse liver.

Cancer Letters 95: 93-97

DAVIDSON, R. L.; BROEKER, P.; ASHMAN, C. R. (1988):

DNA base sequence changes and sequence specificity of bromodeoxyuridine-induced mutations in mammalian cells.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 4406-4410

DECKER, K. (1990):

Biologically active products of stimulated macrophages (Kupffer cells).

Eur. J. Biochem. 192: 245-261

DEES, C.; TRAVIS, C. (1993):

The mitogenic potential of trichloroethylene in B6C3F1 mice.

Toxicol. Letters 69: 129-137

De FAZIO, A.; LEARY, J. A.; HEDLEY, D. W.; TATTERSALL, M. H. (1987):

Immunohistochemical detection of proliferating cells in vivo.

J. Histochem. Cytochem. 35: 571-577

DENDA, A.; RAO, P. M.; RAJAKALAKSHMI, S.; SARMA, D. R. (1985):

5-Azacytidine potentiates initiation induced by carcinogens in rat liver.

Carcinogenesis 6: 145-146

DIETRICH, D. R. (1993):

Toxicological and pathological applications of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), a novel endogenous marker for cell proliferation.

Crit. Rev. Toxicol. 23: 77-109

DIWAN, B. A.; RICE, J. M.; OHSHIMA, M.; WARD, J. M. (1986):

Interstrain differences in susceptibility to liver carcinogenesis initiated by N-nitrosodiethylamine and its promotion by phenobarbital in C57BL/6NCr, C3H/HeNCr^{MTV}- and DBA/2NCr mice.

Carcinogenesis 7: 215-220

DIWAN, B. A.; WARD, J. M.; RICE, J. M. (1991):

Modification of liver tumor development in rodents.

Prog. Exp. Tumor Res. 33: 76-107

DOOLITTLE, D. J.; MULLER, G.; SCRIBNER, H. E. (1987):

The relationship between hepatotoxicity and induction of replicative DNA synthesis following single or multiple doses of carbon tetrachloride.

J. Toxicol. Environ. Health 22: 63-78

DRINKWATER, N. R.; GINSLER, J. J. (1986):

Genetic control of hepatocarcinogenesis in C57BL/6J and C3H/HeJ inbred mice.

Carcinogenesis 7:1701-1707

DRINKWATER, N. R.; HANIGAN, M. H.; KEMP, C. J. (1990):

Genetic and epigenetic promotion of hepatocarcinogenesis.

In: SEVENSON, D. E.; McCLAIN, R. M.; POPP, J. A.; SLAGA, T. J.; WARD, J. M.; PITOT, H. C. (eds):

Mouse liver carcinogenesis: Mechanisms and species comparison.

Alan R. Liss, Inc., New York: 163-176

EACHO, P. I.; LANIER, T. C.; BRODHECKER, C. A. (1991):

Hepatocellular DNA synthesis in rats given peroxisome proliferating reagents: comparison of Wyeth-14,643 to clofibric acid, nafenopin and LY171883 in rats.

Carcinogenesis 12: 1557-1561

ELDRIDGE, S. R.; TILBURY, L. F.; GOLDSWORTHY, T. L.; BUTTERWORTH, B. E. (1990):

Measurement of chemically induced cell proliferation in rodent liver and kidney: a comparison of 5-bromo-2'-deoxyuridine and [³H]thymidine administered by injection or osmotic pump.

Carcinogenesis 11: 2245-2251

ELDRIDGE, S. R.; GOLDSWORTHY, T. L.; POPP, J. A.; BUTTERWORTH, B. E. (1992):
Mitogenic stimulation of hepatocellular proliferation in rodents following 1,4-
dichlorobenzene administration.

Carcinogenesis 13: 409-415

ELDRIDGE, S. R.; BUTTERWORTH, B. E.; GOLDSWORTHY, T. L. (1993):
Proliferating cell nuclear antigen: a marker for hepatocellular proliferation in rodents.

Environ. Health Perspect. 101 (Suppl. 5): 211-218

ELDRIDGE, S. R.; GOLDSWORTHY, S. M. (1996):

Cell proliferation rates in common cancer target tissues of B6C3F1 mice and F344 rats: effect
of age, gender, and choice of marker.

Fundam. Appl. Toxicol. 32: 159-167

EVANS, J. G.; COLLINS, M. A.; LAKE, B. G.; BUTLER, W. H. (1992):

The histology and development of hepatic nodules and carcinoma in C3H/He and C57BL/6
mice following chronic phenobarbitone administration.

Toxicol. Pathol. 20: 585-594

FERGUSON, D. J.; ANDERSON, T. J. (1981):

Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting"
human breast.

Br. J. Cancer 44: 171-181

FOLEY, J. F.; DIETRICH, D. R.; SWENBERG, J. A.; MARONPOT, R. R. (1991):

Detection and evaluation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in rat tissue by an
improved immunohistochemical procedure.

J. Histotechnol. 14: 237-241

FOSTER, J. R. (1997):

The role of cell proliferation in chemically induced carcinogenesis.

J. Comp. Pathol. 116: 113-144

FOX, T. R.; BEST, L. L.; GOLDSWORTHY, S. M.; MILLS, J. J.; GOLDSWORTHY, T. L. (1993):

Gene expression and cell proliferation in rat liver after 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure.

Cancer Res. 53: 2265-2271

FRITH, C. H.; WARD, J. M. (1980):

A morphologic classification of proliferative and neoplastic hepatic lesions in mice.

J. Environ. Pathol. Toxicol. 3: 329-351

FRITH, C. H.; HIGHMAN, B.; BURGER, G.; SHELDON, W. D. (1983):

Spontaneous lesions in virgin and retired breeder BALB/c and C57BL/6 mice.

Lab. Anim. Sci. 33: 273-286

GARIBOLDI, M.; MANENTI, G.; CANZIAN, F.; FALVELLA, F. S.; PIEROTTI, M. A.; DELLA PORTA, G.; BINELLI, G.; DRAGANI, T. A. (1993):

Chromosome mapping of murine susceptibility loci to liver carcinogenesis.

Cancer Res. 53: 209-211

GEISLER, A.; STILLER, K. J.; MACHNIK, G. (1994):

The cellular reproduction in physiological and reparative liver regeneration.

Exp. Toxicol. Pathol. 46: 247-250

GEMMA, S.; FACCIOLI, S.; CHIECO, P.; SBRACCIA, M.; TESTAI, E.; VITTOZZI, L. (1996):

In vivo ChCl_3 bioactivation, toxicokinetics, toxicity and induced compensatory cell proliferation in B6C3F1 male mice.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 141: 394-402

GOEL, S. K.; LALWANI, N. D.; FAHL, W. E.; REDDY, J. K. (1985):

Lack of covalent binding of peroxisome proliferators nafenopin and WY-14, 643 to DNA in vivo and in vitro.

Toxicol. Letters 24: 37-43

GÖTTEL, B. L. (1997):

Die Messung von Zellproliferation durch Bromodeoxyuridine (BrdU) Immunhistochemie, Studiendesign, Auswertstrategien und Kontrolldaten am Beispiel einer Phenacetin Applikation an Ratten.

Diss. Vet. med., Zürich

GOLD, L. S.; SLONE, T. H.; NEELA, B. M.; BERNSTEIN, L. (1991):

Target organs in chronic bioassays of 533 chemical carcinogens.

Environ. Health Perspect. 93: 233-246

GOLDSWORTHY, T. L.; CAMPBELL, H. A.; PITOT, H. C. (1984):

The natural history and dose-response characteristics of enzyme-altered foci in rat liver following phenobarbital and diethylnitrosamine administration.

Carcinogenesis 5: 67-71

GOLDSWORTHY, T. L.; MORGAN, K. T.; POPP, J. A.; BUTTERWORTH, B. E. (1991):

Guidelines for measuring chemically-induced cell proliferation in specific rodent target organs.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J. (eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 253-284

GOLDSWORTHY, T. L.; BUTTERWORTH, B. E.; MARONPOT, R. R. (1993):

Concepts, labeling procedures, and design of cell proliferation studies relating to carcinogenesis.

Environ. Health Perspect. 101: 59-66

GOLDSWORTHY, T. L.; FRANSSON-STEEN, R.; MARONPOT, R. R. (1996):

Importance of and approaches to quantification of hepatocyte apoptosis.

Toxicol. Pathol. 24: 24-35

GOODMAN, J. I.; WARD, J. M.; POPP, J. A.; KLAUNIG, J. E.; FOX, T. R. (1991):

Mouse liver carcinogenesis: mechanisms and relevance

Fundam. Appl. Toxicol. 17: 651-665

GOTTSCHLING, B. (1999):

Chemisch induzierte Zellproliferation und Karzinogenese: Retrospektive Untersuchung der Zellproliferation mittels PCNA-Nachweis in Niere und Harnblase von Ratten aus toxikologischen Studien.

Diss. Vet. med., Gießen

GOWN, A. M.; JIANG, J. J.; MATLES, H.; SKELLY, M.; GOODPASTER, T.; CASS, L.; RESHATOF, M.; SPAULDING, D.; COLTERA, M. D. (1996):

Validation of the S-phase specificity of histone (H3) in situ hybridisation in normal and malignant cells.

J. Histochem. Cytochem. 44: 221-226

GRASL-KRAUPP, B.; BURSCH, W.; RUTTKAY-NEDECKY, B.; WAGNER, A.; LAUER, B.; SCHULTE-HERMANN, R. (1994):

Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 9995-9999

GRATZNER, H. G.; LEIF, R. C.; INGRAM, D. J.; CASTRO, O. (1975):

The use of antibody specific for bromodeoxyuridine for the immunofluorescent determination of DNA replication in single cells and chromosomes.

Exp. Cell Res. 95: 88-94

GRATZNER, H. G. (1982):

Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: New reagent for detection of DNA replication.

Science 218: 474-475

GUSTADISEGNI, C.; BALDUZZI, M.; MANCUSO, M. T.; DI CONSIGLIO, E. (1999):

Liver mitochondria alterations in chloroform-treated Sprague-Dawley rats.

J. Toxicol. Environ. Health 57: 415-429

- HANIGAN, M. H.; KEMP, C. J.; GINSLER, J. J.; DRINKWATER, N. R. (1988):
Rapid growth of preneoplastic lesions in hepatocarcinogen-sensitive C3H/HeJ male mice relative to C57BL/6J male mice.
Carcinogenesis 9: 885-890
- HARRINGTON, E. A.; FANIDI, A.; EVAN, G. I. (1994):
Oncogenes and cell death.
Curr. Opin. Gen. Develop. 4: 120-129
- HENKES, W.; DOPPLER, C.; ECKERT, R.; HALBRITTER, H.-P.; RUSSMANN, E.; STIER, B. (1993):
Methoden zur Messung der Zellproliferation.
Boehringer Mannheim Biochemica: Sonderdruck aus Bio Tec
Vogel-Verlag und Druck KG, Würzburg: 1-6
- HIASA, Y.; KITAHORI, Y.; OHSHIMA, M.; FUJITA, T.; YUASA, T.; KONISHI, N.; MIYASHIRO, A. (1982):
Promoting effects of phenobarbital and barbital on development of thyroid tumors in rats treated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine.
Carcinogenesis 3: 1187-1190
- HILL, R. N.; CLEMENS, T. L.; LIU, D. K.; VESELL, E. S. (1975):
Genetic control of chloroform toxicity in mice.
Science 190: 159-161
- HUFF, J. E. (1993):
Absence of morphological correlation between chemical toxicity and chemical carcinogenesis.
Environ. Health Perspect. 101 (Suppl. 5): 45-53
- INTERNATIONAL PROGRAM ON CHEMICAL SAFETY (IPCS) (1994):
Chloroform.
Environ. Health Crit., Vol. 163, World Health Organization, Geneva, Switzerland

ISENBERG, J. S.; KOLAJA, K. L.; AYOUBI, S. A.; WATKINS, J. B.; KLAUNIG, J. E. (1997):

Inhibition of Wy-14,643 induced hepatic lesion growth in mice by rotenone.
Carcinogenesis 18: 1511-1519

ISRAEL, Y.; KALANT, H.; ORREGO, H.; KHANNA, J. M.; VIDELA, L.; PHILLIPS, J. M. (1975):

Experimental alcohol-induced hepatic necrosis: suppression by propylthiouracil.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 1137-1141

ISSEMANN, I.; GREEN, S. (1990):

Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators.
Nature 347: 645-650

JAMES, N. H.; ROBERTS, R. A. (1996):

Species differences in response to peroxisome proliferators correlate in vitro with induction of DNA synthesis rather than suppression of apoptosis.
Carcinogenesis 17: 1623-1632

JAMES, R.; DESMOND, P.; KÜPFER, A.; SCHENKER, S.; BRANCH, R. A. (1981):

The differential localization of various drug metabolizing systems within the rat liver lobule as determined by the hepatotoxins allyl alcohol, carbon tetrachloride and bromobenzene.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 217: 127-132

JAMES, S. J.; MUSKHELISHVILI, L.; GAYLOR, D. W.; TURTURRO, A.; HART, R. (1998):

Upregulation of apoptosis with dietary restriction: implications for carcinogenesis and aging.
Environ. Health Perspect. 106 (Suppl. 1): 307-312

JIRTLE, R. L.; MEYER, S. A.; BROCKENBROUGH, J. S. (1991):

Liver tumor promoter phenobarbital: a biphasic modulator of hepatocyte proliferation.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J. (eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 209-216

JONES, H. B.; CLARKE, N. A. (1993):

Assessment of the influence of subacute phenobarbitone administration on multi-tissue cell proliferation in the rat using bromodeoxyuridine immunocytochemistry.

Archiv. Toxicol. 67: 622-628

JONES, P. A.; BUCKLEY, J. D. (1990):

The role of DNA methylation in cancer.

Adv. Cancer Res. 54: 1-23

JORGENSON, T. A.; MEIERHENRY, E. F.; RUSHBROOK, C. J.; BULL, R. J.; ROBINSON, M. (1985):

Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice.

Fundam. Appl. Toxicol. 5: 760-765

JUNGERMANN, K.; KATZ, N. (1989):

Functional specialization of different hepatocyte populations.

Physiol. Rev. 69: 708-764

KANNO, J.; MATSUOKA, C.; FURUTA, K. ONODERA, H. MIYAJIMA, H.; MAEKAWA, A.; HAYASHI, Y. (1990):

Tumor promoting effect of goitrogens on the rat thyroid.

Toxicol. Pathol. 18: 239-246

KEDDERIS, G. L. (1996):

Biochemical basis of hepatocellular injury.

Toxicol. Pathol. 24: 77-83

KENNEDY, S.; RETTINGER, S.; FLYE, M. W.; PONDER, K. P. (1995):

Experiments in transgenic mice show that hepatocytes are the source for postnatal liver growth and do not stream.

Hepatology 22:160-168

KERR, J. F.; WHYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. (1972):

Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics.

Br. J. Cancer 26: 239-257

KLAUNIG, J. E.; RUCH, R. J. (1987):

Strain and species effects on the inhibition of hepatocyte intercellular communication by liver tumor promoters.

Cancer Lett. 36: 161-168

KLAUNIG, J. E.; KOLAJA, K. L. (1998):

Chemical induced hepatocarcinogenesis.

In: PLAA, G. L.; HEWITT, W. R. (eds.):

Toxicology of the liver. 2nd ed.

Taylor & Francis, Washington DC: 93-121

KLINGER, N.; DEVEREUX, T.; MARONPOT, R. R.; FOUTS, J. (1986):

Functional hepatocellular heterogeneity determined by the hepatotoxins allyl alcohol and bromobenzene in immature and adult Fischer 344 rats.

Toxicol Appl. Pharmacol. 83: 108-114

KOLAJA, K. L.; BUNTING, K. A.; KLAUNIG, J. E. (1996a):

Inhibition of tumor promotion and hepatocellular lesion growth by dietary restriction in mice.

Carcinogenesis 17: 1657-1664

KOLAJA, K. L.; STEVENSON, D. E.; WALBORG, E. F.; KLAUNIG, J. E. (1996b):

Dose dependence of phenobarbital promotion of preneoplastic hepatic lesions in F344 rats and B6C3F1 mice: effects on DNA synthesis and apoptosis.

Carcinogenesis 17: 947-954

KOLAJA, K. L.; STEVENSON, D. E.; JOHNSON, J. T.; WALBORG, E. F.; KLAUNIG, J. E. (1996c):

Subchronic effects of dieldrin and phenobarbital on hepatic DNA synthesis in mice and rats.
Fundam. Appl. Toxicol. 29: 19-228

KOLDE, G. ROESSNER, A.; THERMANN, H. (1976):

Effects of clofibrate (alpha-p-chlorophenoxyisobutryl-ethyl-ester) on male rat liver.
Virchows Arch. B 22: 73-87

LAKE, B. G.; COLLINS, M. A.; EVANS, J. G.; GANGOLLI, S. D. (1986):

Xenobiotic metabolising enzyme activities in spontaneous and phenobarbital (PB)-induced liver nodules C3H/He mice.
Hum. Exp. Toxicol. 6: 230-232

LAKE, B. G.; CUNNINGHAM, M. E.; PRICE, R. J. (1997):

Comparison of the hepatic and renal effects of 1,4-dichlorobenzene in the rat and mouse.
Fundam. Appl. Toxicol. 39: 67-75

LANIER, T. L.; BERGER, E. K.; EACHO, P. I. (1989):

Comparison of 5-bromodeoxyuridine and [³H]thymidine in rodent hepatocellular proliferation studies.
Carcinogenesis 10: 1341-1343

LARSON, J. L.; WOLF, D. C.; BUTTERWORTH, B. E. (1993):

Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F1 mice.
Fundam. Appl. Toxicol. 20: 302-315

LARSON, J. L.; WOLF, D. C.; BUTTERWORTH, B. E. (1994a):

Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage.
Fundam. Appl. Toxicol. 23: 537-543

LARSON, J. L.; SPRANKLE, C. S.; BUTTERWORTH, B. E. (1994b):

Lack of chloroform-induced DNA repair in vitro and in vivo in hepatocytes of female B6C3F1 mice.

Environ. Mol. Mutagen. 23: 132-136

LARSON, J. L.; WOLF, D. C.; MORGAN, K. T.; MÉRY, S.; BUTTERWORTH, B. E. (1994c):

The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats.

Fundam. Appl. Toxicol. 22: 431-446

LARSON, J. L.; WOLF, D. C.; BUTTERWORTH, B. E. (1994d):

Induced cytolethality and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs ad libitum in drinking water.

Fundam. Appl. Toxicol. 22: 90-102

LARSON, J. L.; TEMPLIN, M. V.; WOLF, D. C.; JAMISON, K. C.; LEININGER, J. R.; MÉRY, S.; MORGAN, K. T.; WONG, D. C.; CONOLLY, R. B.; BUTTERWORTH, B. E. (1996):

A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F1 mice: implications for cancer risk assessment.

Fundam. Appl. Toxicol. 30: 118-137

LAWANI, N. D.; REDDY, M. K.; QUERSHI, S. A.; REDDY, J. K. (1982):

Development of carcinomas and increased peroxisomal fatty acid β -oxidation in rats fed [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio] acetic acid (Wy-14,643) in semipurified diet.

Carcinogenesis 2: 1211-1217

LEDDA-COLUMBANO, G. M.; SHINOZUKA, H.; KATYAL, S. L.; COLUMBANO, A. (1996):

Cell proliferation, cell death and hepatocarcinogenesis.

Cell Death Diff. 3: 118-137

LEE, J. H.; ILIC, Z.; SELL, S. (1996):

Cell kinetics of repair after allyl alcohol-induced liver necrosis in mice.

Int. J. Exp. Pathol. 77: 63-72

LEE, S. S.; PINEAU, T.; DRAGO, J.; LEE, E. J.; OWENS, J. W.; KROETZ, D. L.; FERNANDEZ-SALGUERO, P.M.; WESTPHAL, H.; GONZALEZ, F. J. (1995):

Targeted disruption of the α isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators.

Mol. Cell. Biol. 15: 3012-3022

LEE, V. M.; CAMERON, R. G.; ARCHER, M. C. (1998):

Zonal location of compensatory hepatocyte proliferation following chemically induced hepatotoxicity in rats and humans.

Toxicol. Pathol. 26: 621-627

LIN, E. L. C.; KLAUNIG, J. E.; MATTOX, J. K.; WEGHORST, C. M.; McFARLAND, B. H.; PEREIRA, M. A. (1989):

Comparison of the effects of acute and subacute treatment of phenobarbital in different strains of mice.

Cancer Lett. 48: 43-51

LOCK, E. A.; MITCHELL, A. M.; ELCOMBE, C. R. (1989):

Biochemical mechanisms of induction of hepatic peroxisome proliferation.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29: 145-163

LOEWENSTEIN, W. R. (1979):

Junctional intercellular communication and the control of growth.

Biochim. Biophys. Acta 560: 1-65

LUEBECK, E. G.; MOOLGAVKAR, S. H.; BUCHMANN, A.; SCHWARZ, M. (1991):

Effects of polychlorinated biphenyls in rat liver: quantitative analysis of enzyme-altered foci.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 111: 469-484

LUNDGREN, B.; BERGSTRAND, A.; KARLSSON, K.; De PIERRE, J. W. (1990):
Effects of dietary treatment with clofibrate, nafenopin or WY-14.643 on mitochondria and
DNA in mouse liver.

Biochim. Biophys. Acta 1035: 132-138

MACHLIN, L. J.; BENDICH, A. (1987):

Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients.

FASEB J. 1: 441-445

MAJNO, G.; JORIS, I. (1995):

Apoptosis, oncosis, and necrosis.

Am. J. Pathol. 146: 3-15

MANSUY, D.; BEAUNE, P.; CRESTEIL, T.; LANGE, M.; LEROUX, J. P. (1977):

Evidence for phosgene during liver microsomal oxidation of chloroform.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 79: 513-517

MARONPOT, R. R.; HASEMAN, J. K.; BOORMAN, G. A.; EUSTIS, S. E.; RAO, G. N.;
HUFF, J. E. (1987):

Liver lesion in B6C3F1 mice: the National Toxicology Program, experience and position.

Arch. Toxicol. Suppl. 10: 10-26

MARSMAN, D. S.; CATTLEY, R. C.; CONWAY, J. G.; POPP, J. A. (1988):

Relationship of hepatic peroxisome proliferation and replicative DNA synthesis to the
hepatocarcinogenicity of the peroxisome proliferator di(2-ethylhexyl)phthalate and [4-chloro-
6-(2,3-xylydino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) in rats.

Cancer Res. 48: 6739-6744

MARSMAN, D. S.; GOLDSWORTHY, T. L.; POPP, J. A. (1992):

Contrasting hepatocytic peroxisome proliferation, lipofuscin accumulation and cell turnover
for the hepatocarcinogenes Wy-14, 643 and clofibric acid.

Carcinogenesis 13: 1011-1017

MARSMAN, D. S.; BARRETT, J. C. (1994):

Apoptosis and chemical carcinogenesis.

Risk Anal. 14: 321-326

MASUDA, M.; TAKANO, Y.; IKI, M.; JINZA, S.; NOGUCHI, S.; KUBOTA, Y.; HOSAKA, M. (1997):

Predictive value of argyrophilic nuclear-organizer-region-associated proteins in bladder cancer, using cell-imprint preparation.

J. Cancer Res. Clin. Oncol. 123: 1-5

MATSUSHIMA, T.; MURAMATSU, M.; HARESAKU, M. (1985):

Mutation tests on Salmonella typhimurium by the preincubation method.

Prog. Mutat. Res. 5: 181-186

McCANN, J.; CHOI, E.; YAMASAKI, E.; AMES, B. N. (1975):

Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 5135-5139

McCLAIN, R. M.; LEVIN, A. A.; POSCH, R.; DOWNING, J. C. (1989):

The effect of phenobarbital on the metabolism and excretion of thyroxine in rats.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 94: 254-265

McCONKEY, D. J.; HARTZELL, P.; NICOTERA, P.; WYLLIE, A. H.; ORRENIUS, S. (1988):

Stimulation of endogenous endonuclease activity in hepatocytes exposed to oxidative stress.

Toxicol. Lett. 42: 123-130

MELNICK, R. L.; HUFF, J. E. ; BARRETT, J. C.; MARONPOT, R. R.; LUCIER, G.; PORTIER, C. J. (1993):

Cell proliferation and chemical carcinogenesis: symposium overview.

Environ. Health Perspet. 101 (Suppl. 5): 3-8

MELVIN, J. B. (1968):

The localization of mitotic figures in regenerating mouse liver.

Anat. Rec.: 160: 607-618

MICHALOPOULOS, G. K.; De FRANCES, M. C. (1997):

Liver regeneration.

Science 276: 60-66

MOODY, D. E.; REDDY, J. K. (1976):

Morphometric analysis of the ultrastructural changes in rat liver induced by the peroxisome proliferator SaH42-348.

J. Cell Biol. 71: 768-780

MOODY, D. E.; REDDY, J. K. (1978):

The hepatic effects of hypolipidemic drugs (Clofibrate, Nafenopin, Tibric acid, and WY-14,643) on hepatic peroxisomes and peroxisome-associated enzymes.

Am. J. Pathol. 90: 435-446

MORRIS, R. W. (1993):

Analysis of cell proliferation data.

Environ. Health Perspect. 101 (Suppl. 5): 73-78

MUSKHELISHVILI, L.; HART, R. W.; TURTURRO, A.; JAMES, S. J. (1995):

Age-related changes in the intrinsic rate of apoptosis in liver of diet-restricted and ad libitum-fed B6C3F1 mice.

Am. J. Pathol. 147: 20-24

NAPALKOV, N. P.; ANISIMOV, V. N.; LIKHACHEV, A. J.; TOMATIS, L. (1989):

5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats.

Cancer Res. 49: 318-323

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) (1976):

Carcinogenesis bioassay of chloroform.

National Tech. Inform. Service No. PB264018/AS, NCI, Bethesda

NEMALI, M. R.; REDDY, M. K.; USUDA, N.; REDDY, P. G.; COMEAU, L. D.; RAO, M. S.; REDDY, J. K. (1989):

Differential induction and regulation of peroxisomal enzymes: predictive value of peroxisome proliferation in identifying certain nonmutagenic carcinogens.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 97: 72-87

NEVEU, M.; HULLY, J.; BABCOCK, K.; HERTZBERG, E.; NICHOLSON, B.; PAUL, D.; PITOT, H. C. (1994):

Multiple mechanisms are responsible for altered expression of gap junction genes during oncogenesis in the rat.

J. Cell Sci. 107: 83-95

NICOTERA, P.; DYPBUKT, J. M.; ROSSI, A. D.; MANZO, L.; ORRENIUS, S. (1992):

Thiol modification and cell signalling in chemical toxicity.

Toxicol. Lett. 64-65: 563-567

OLSON, M. J. (1988):

DNA strand breaks induced by hydrogen peroxide in isolated rat hepatocytes.

J. Toxicol. Environ. Health 23: 407-423

ORTON, T. C.; DOUGHTY, S. E.; KALINOWSKI, A. E.; LORD, P. G.; WADSWORTH, P. F. (1996):

Expression of growth factors and growth factor receptors in the liver of C57BL/10J mice following administration of phenobarbitone.

Carcinogenesis 17: 973-981

PERAINO, C.; FRY, R. J. M.; STAFFELDT, E.; CHRISTOPHER, J. P. (1975):

Comparative enhancing effects of phenobarbital, amorbarbital, diphenylhydantoin and dichlorodiphenyltrichloroethane on 2-acetylaminofluorene-induced hepatic tumorigenesis in the rat.

Cancer Res. 35: 2884-2890

PEREIRA, M. A. (1994):

Route of administration determines whether chloroform enhances or inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F1 mice.

Fundam. Appl. Toxicol. 23: 87-92

PEREIRA, M. A.; GROTHAUS, M. (1997):

Chloroform in drinking water prevents hepatic cell proliferation induced by chloroform administered by gavage in corn oil to mice.

Fundam. Appl. Toxicol. 37: 82-87

PERICIN, C.; THOMANN, P. (1979):

Comparison of the acute toxicity of clioquinol, histamine, and chloroform in different strains of mice.

Arch. Toxicol. Suppl. 2: 371-373

PETERS, J. M.; CATTLEY, R. C.; GONZALEZ, F. J. (1997):

Role of PPAR α in the mechanism of action of the nongenotoxic carcinogen and peroxisome proliferator Wy-14,643.

Carcinogenesis 18: 2029-2033

PETERS, J. M.; AOYAMA, T.; CATTLEY, R. C.; NOBUMITSU, U.; HASHIMOTO, T.; GONZALEZ, F. J. (1998):

Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in altered cell cycle regulation in mouse liver.

Carcinogenesis 19: 1989-1994

PITOT, H. C.; GOLDSWORTHY, T. L.; MORAN, S. (1981):

The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer.

J. Supramol. Struct. Cell. Biochem. 17: 133-146

PITOT, H. C.; GOLDSWORTHY, T. L.; MORAN, S.; KENNAN, W.; GLAUERT, H. P.; MARONPOT, R. R.; CAMPBELL, H. A. (1987):

A method to quantitate the relative initiating and promoting potencies of hepatocarcinogenic agents in their dose-response relationships to altered hepatic foci.

Carcinogenesis 8: 1491-1499

PITOT, H. C. (1989):

Progression : the terminal stage in carcinogenesis.

Jap. J. Cancer Res. 80: 599-607

PITOT, H. C. (1990):

Altered hepatic foci: their role in murine hepatocarcinogenesis.

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30: 465-500

PLANT, N. J.; HORLEY, N. J.; DICKINS, M.; HASMALL, S.; ELCOMBE, C. R.; BELL, D. R. (1998):

The coordinate regulation of DNA synthesis and suppression of apoptosis is differentially regulated by the liver growth agents, phenobarbital and methylnonoxipate.

Carcinogenesis 19: 1521-1527

POHL, L. R.; BHOOSHAN, B.; WHITTAKER, N. F.; KRISHNA, G. (1977):

Phosgene: A metabolite of chloroform.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 79: 684-691

PONDER, K. P.; GUPTA, S.; LELAND, F.; DARLINGTON, G.; FINEGOLD, M.; De MAYO, J.; LEDLEY, F.; CHOWDHURY, J.; WOO, S. L. (1991):

Mouse hepatocytes migrate to liver parenchyma and function indefinitely after intrasplenic transplantation.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1217-1221

PONDER, K. P. (1996):

Analysis of liver development, regeneration, and carcinogenesis by genetic marking studies.

FASEB J. 10: 673-682

POPPER, H.; SCHAFFNER, F. (1961):

Die Leber, Struktur und Funktion.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 23-74

PREAT, V.; LANS, M.; DE GERLACHE, J.; TAPER, H.; ROBERFROID, M. (1987):

Influence of the duration and the delay of administration of phenobarbital on its modulating effect on rat hepatocarcinogenesis.

Carcinogenesis 8: 333-335

RABES, H. M.; WIRSCHING, R.; TUCZEK, H. V.; ISELER, G. (1976):

Analysis of cell cycle compartments of hepatocytes after partial hepatectomy.

Cell Tissue Kinet. 9: 517-532

RAO, G. N.; BIRNBAUM, L. S.; COLLINS, J.J.; TENNANT, R. W.; SKOW, L. C. (1988a):

Mouse strains for chemical carcinogenicity studies: overview of a workshop.

Fundam. Appl. Toxicol. 10: 385-394

RAO, M. S.; DWIVEDI, R. S.; SUBBARAO, V.; REDDY, J. K. (1988b):

Induction of peroxisome proliferation and hepatic tumors in C57BL/6N mice by clofibrate, a hypolipidemic compound.

Br. J. Cancer 58:46-51

RAPPAPORT, A. M.; BOROWY, Z. J.; LOUGHEED, W. M.; LOTTO, W. N. (1954):

Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit.

Anat. Rec. 119: 11-23

RAY, J. S.; HARBISON, M. L.; McCLAIN, R. M.; GOODMAN, J. I. (1994):

Alterations in the methylation status and expression of the raf oncogene in phenobarbital-induced and spontaneous B6C3F1 mouse liver tumors.

Mol. Carcinogenesis 9: 155-166

RAZIN, A.; KAFRI, T. (1994):

DNA methylation from embryo to adult.

Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 48: 53-81

REDDY, J. K.; MOODY, D. E.; AZARNOFF, D. L.; TOMARELLI, R. M. (1977):

Hepatic effects of some [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio] acetic acid (Wy-14,643) analogs in the mouse.

Arch. Int. Pharmacodyn. 225: 51-57

REDDY, J. K.; RAO, M. S.; AZARNOFF, D. L.; SELL, S. (1979):

Mitogenic and carcinogenic effects of a hypolipidemic peroxisome proliferator, [4-chloro-6-(2,3-xylidino)-2-pyrimidinylthio] acetic acid (Wy-14,643) in rat and mouse liver.

Cancer Res. 39: 152-161

REDDY, J. K.; LALWANI, N. D. (1983):

Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans.

Crit. Rev. Toxicol. 12: 1-58

REDDY, J. K.; RAO, M. S. (1986):

Peroxisome proliferators and cancer: mechanisms and implications.

Trends Pharmacol. Sci. 7: 438-443

REDDY, J. K.; RAO, M. S. (1989):

Oxidative DNA damage caused by persistent peroxisome proliferation: its role in hepatocarcinogenesis.

Mutat. Res. 214: 63-68

REITZ, R. H.; FOX, T. R.; QUAST, J. F. (1982):

Mechanistic considerations for carcinogenic risk estimation: chloroform.

Environ. Health Perspect. 46: 163-168

REITZ, R. H.; MENDRALA, A. L.; CORLEY, R. A.; QUAST, J. F.; GARGAS, M. L.; ANDERSEN, M. E.; STAATS, D. A.; CONOLLY, R. B. (1990):

Estimating the risk of liver cancer associated with human exposures to chloroform using physiologically based pharmacokinetic modeling.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 105: 443-459

ROBERTS , R. A.; SOAMES, A. R.; GILL, J. H.; JAMES, N. H.; WHEELDON, E. B. (1995):

Non-genotoxic hepatocarcinogens stimulate DNA synthesis and their withdrawal induces apoptosis, but in different discrete hepatocyte populations.

Carcinogenesis 16: 1693-1698

ROE, F. J.; PALMER, A. K.; WORDEN, A. N.; VAN ABBE, N. J. (1979):

Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice.

J. Environ. Pathol. Toxicol. 2: 799-819

ROSE, M. L.; GERMOLEC, G. R.; SCHOONHOVEN, R.; THURMAN, R. G. (1997):

Kupffer cells are causally responsible for the mitogenic effect of peroxisome proliferators.

Carcinogenesis 18: 1453-1456

ROSSI, L.; RAVERA, M.; REPETTI, G.; SANTI, L. (1977):

Long-term administration of DDT or phenobarbital-Na in Wistar rats.

Int. J. Cancer 19: 179-185

RUCH, R. J.; KLAUNIG, J. E.; PEREIRA, M. A. (1987):

Inhibition of intercellular communication between mouse hepatocytes by tumor promoters.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 87: 111-120

SATO, K. (1989):

Glutathion S-transferases as markers of preneoplasia and neoplasia.

Adv. Cancer Res. 52: 205-255

SCHAFFER, L. D.; KLAUNIG, J. E. (1991):

Concentration and duration dependent induction of hepatocyte DNA syntheseis in male B6C3F1 mice exposed to phenobarbital.

Toxicologist 11: 128

SCHULTE-HERMANN, R. (1985):

Tumor promotion in the liver.

Arch. Toxicol. 57: 147-158

SCHULTE-HERMANN, R.; KRAUPP-GRASL, B.; BURSCH, W.; GERBRACHT, U.;
TIMMERMANN-TROSIENER, I. (1989):

Effects of non-genotoxic hepatocarcigens phenobarbital and nafenopin on phenotype and growth of different populations of altered foci in rat liver.

Toxicol. Pathol. 17: 642-650

SCHULTE-HERMANN, R.; TIMMERMANN-TROSIENER, I.; BARTHEL, G.; BURSCH,
W. (1990):

DNA synthesis, apoptosis, and phenotypic expression as determinants of growth in altered foci in rat liver during phenobarbital promotion.

Cancer Res. 50: 5127-5135

SCHULTE-HERMANN, R.; BURSCH, W.; PARZEFALL, W. (1991):

Mitogenesis and programmed cell death as determinants of carcinogenicity of nongenotoxic compounds.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J (eds):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 237-244

SELL, S. (1994):

Liver stem cells.

Modern Pathol. 7: 105-112

SIGAL, S. H.; BRILL, S.; FIORINO, A. S.; REID, L. M. (1992):

The liver as a stem cell and lineage system.

Am. J. Physiol. 263: 139-148

SIRICA, A. E.; MATHIS, G. A.; SANO, N.; ELMORE, L. W. (1990):

Isolation, culture, and transplantation of intrahepatic biliary epithelial cells and oval cells.

Pathobiology 58: 44-64

SMITH, J. H.; MAITA, K.; SLEIGHT, S. D.; HOOK, J. B. (1983):

Mechanisms of chloroform nephrotoxicity. I. Time course of chloroform toxicity in male and female mice.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 70: 467-479

SMITH, J. H.; HOOK, J. B. (1984):

Mechanism of chloroform nephrotoxicity. III. Renal and hepatic microsomal metabolism of chloroform in mice.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 73: 511-524

SMITH, P. F.; O'BRIEN, K. A.; KEENAN, K. P. (1991):

Evaluation of bromodeoxyuridine labeling in hepatomegaly produced by peroxysomal proliferation of P-450 induction in rodents.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J.(eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 285-289

SOAMES, A. R.; LAVENDER, D.; FOSTER, J. R.; WILLIAMS, S. M.; WHEELDON, E. B. (1994):

Image analysis of bromodeoxyuridine (BrdU) staining for measurement of S-phase in rat and mouse liver.

J. Histochem. Cytochem. 42: 939-944

STANDEVEN, A. M.; GOLDSWORTHY, T. L. (1994):

Identification of hepatic mitogenic and cytochrome P-450-inducing fractions of unleaded gasoline in B6C3F1 mice.

J. Toxicol. Environ. Health 43: 213-224

STANDEVEN, A. M.; WOLF, D. C.; GOLDSWORTHY, T. L. (1995):

Promotion of hepatic preneoplastic lesions in male B6C3F1 mice by unleaded gasoline.

Environ. Health Perspect. 103: 696-700

STEPHAN, A. (1999):

Chemisch induzierte Zellproliferation und Karzinogenese: Retrospektive Untersuchung der Zellproliferation mittels Nachweis des Zellproliferationsmarkers PCNA in der Leber von Ratten aus toxikologischen Studien.

Diss. Vet. med., Gießen

STEPHAN, H. (2001):

Einfluß fünf verschiedener nicht-genotoxischer Karzinoogene auf das Wachstum spontan entstandener präneoplastischer Herde in der Leber alter Wistar Ratten.

Diss. Vet. med., Gießen, in Vorbereitung

STINCHECOMBE, S.; BUCHMANN, A.; BOCH, K. W.; SCHWARZ, M. (1995):

Inhibition of apoptosis during 2,3,7,8-tetrachlorobenzo-p-dioxin-mediated tumor promotion in rat liver.

Carcinogenesis 16: 1271-1275

SURUR, J. M.; MORENO, F. R.; BADRÁN, A. F.; ECHAVE LLANOS, J. M. (1985):

Variations in DNA synthesis and mitotic indices in hepatocytes and sinusoid litoral cells of adult intact male mouse along a circadian time span.

Chronobiol. Int. 2, 161-168

SWENBERG, J. A.; MARONPOT, R. R. (1991):

Chemically induced cell proliferation as a criterion in selecting doses for long-term bioassays.

In: BUTTERWORTH, B. E.; SLAGA, T. J. (eds.):

Chemically induced cell proliferation: Implications for risk assessment.

Wiley-Liss, Inc., New York: 285-289

TANAKA, K.; KAWAMURA, S.; MATSUMOTO, H. DOI, K. (1994):

Effects of chronic treatment with clofibric acid on response of rat hepatocytes to mitogenic stimuli.

Toxicol. Letters 74: 141-148

TETER, K. P.; HOLLOWAY, D. C.; SANDUSKY, G. E. (1995):

Assessment of PCNA (19A2) and Ki-67 (MIB1) cell proliferation markers in formalin fixed tissues.

J. Histotech. 18: 2-6

THEOLOGIDES, A.; ZAKI, G. F. (1969):

Mitotic index in the regenerating liver of tumor-bearing mice.

Cancer Res. 29: 1913-1915

TROSKO, J. E.; GOODMAN, J. I. (1994):

Intercellular communication may facilitate apoptosis: implication for tumor promotion.

Mol. Carcinogenesis 11: 8-12

VAN ABBE, N. J.; GREEN, T. J.; JONES, E.; RICHOLD, M.; ROE, F. J. (1982):

Bacterial mutagenicity studies on chloroform in vitro.

Food Chem. Toxicol. 20: 557-561

VAN DIEST, P. J.; BAAK, J. P.; MATZE-COK, P.; WISSE-BREKELMANS, E. C.; VAN GELEN, C. M.; KURVER, P. H.; BELLOT, S. M.; FIJNHEER, J.; VAN GORP, L. H.; KWEE, W. S.; LOS, J.; PTERSE, J. L.; RUITENBERG, H. M.; SCHAPERS, R. F.; SCHIPPER, M. E.; SOMSEN, J. G.; WILLIG, A. W.; ARIENS, A. T. (1992):

Reproducibility of mitosis counting in 2,468 breast cancer specimens. Result from the multicentre morphometric mammary carcinoma project.

Human Pathol. 23: 603-611

WADA, N.; MARSMAN, D. S.; POPP, J. A. (1992):

Dose-related effects of the hepatocarcinogen Wy-14, 643 on peroxisomes and cell replication.

Fundam. Appl. Toxicol. 18: 149-154

WAKEFIELD, L. M.; WINOKUR, T. S.; HOLLANDS, R. S.; CHRISTOPHERSON, K.; LEVINSON, A. D.; SPORN, M. B. (1990):

Recombinant latent transformed growth factor β has a longer plasma half live in rats than active transforming growth factor β_1 , and a different tissue distribution.

J. Clin. Invest. 86: 1976-1984

WARD, J. M.; RICE, J. M.; CREASIA, P.; LYNCH, P.; RIGGS, C. (1983):

Dissimilar patterns of promotion by di(2-ethylhexyl)phthalate and phenobarbital of cellular neoplasia initiated by diethylnitrosamine in B6C3F1 mice.

Carcinogenesis 4: 1020-1029

WARD, J. M.; OHSHIMA, M. (1985):

Evidence of lack of promotion of the growth of the common naturally occurring basophilic focal hepatocellular proliferative liver lesions in aged F344/NCr rats by phenobarbital.

J. Nat. Cancer Inst. 71: 815-823

WARD, J. M.; HAGIWARA, A.; ANDERSON, L.; LINDSEY, K.; DIWAN, B. A. (1988):

The chronic hepatic or renal toxicity of Di(2-ethylhexyl) Phtalate, Acetaminophen, Sodium Barbital, and Phenobarbital in male B6C3F1 mice: autoradiographic, immunohistochemical, and biochemical evidence for levels of DNA synthesis not associated with carcinogenesis or tumor promotion.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 96: 494-506

WARREN, J. R.; SIMMON, V. F.; REDDY, J. K. (1980):

Properties of hypolipidemic peroxisome proliferators in the lymphocyte [³H]thymidine and salmonella mutagenesis assays.

Cancer Res. 40: 36-41

WEGHORST, C. M.; HENNEMANN, J. R.; WARD, J. M. (1991):

Dose response of hepatic and renal DNA synthetic rates to continuous exposure of bromodeoxyuridine (BrdU) via slow-release pellets or osmotic minipumps in male B6C3F1 mice.

J. Histochem. Cytochem. 39: 177-184

WEINSTEIN, B. (1991a):

Mitogenesis is only one factor in carcinogenesis.

Science 251: 387-388

WEINSTEIN, B. (1991b):

Nonmutagenic mechanisms in carcinogenesis: role of protein kinase C in signal transduction and growth control.

Environ. Health Perspect. 93: 175-179

WERLICH, T.; STILLER, K. J.; MACHNIK, G. (1998):

Experimental studies on the stem cell concept of liver regeneration. I.

Exp. Toxicol. Pathol. 50: 73-77

WHYSNER, J.; ROSS, P. M.; WILLIAMS, G. M. (1996):

Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion.

Pharmacol. Ther. 7: 153-199

WIJSMAN, J. H.; JONKER, R. R.; KEIJZER, R.; VAN DE VELDE, C. J.; CORNELISSE, C. J.; VAN DIERENDONCK, J. H. (1993):

A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA.

J. Histochem. Cytochem. 41: 7-12

WILSON, D. M.; GOLDSWORTHY, T. L.; POPP, J. A.; BUTTERWORTH, B. E. (1992):
Evaluation of genotoxicity, pathological lesions, and cell proliferation in livers of rats and mice treated with furan.

Environ. Mol. Mutagen. 19: 209-222

WRIGHT, N. A.; ALISON, M. (1984):

The biology of epithelial cell population.

Clarendon Press, Oxford

WYLLIE, A. H.; KERR, J. F.; CURRIE, A. R. (1980):

Cell death: the significance of apoptosis.

Int. Rev. Cytol. 68: 251-307

YAMASKI, H. (1991):

Aberrant expression and function of gap junctions during carcinogenesis.

Environ. Health Perspect. 93: 191-197

YANG, L. L.; MAHER, V. M.; McCORMICK, J. J. (1982):

Relationship between excision repair and the cytotoxic and mutagenic effect of the anti-7,8-diol-9,10-epoxid of benzo(a)pyrene in human cells.

Mut. Res. 94: 435-447

ZAJICEK, G.; OREN, R.; WEINBERG, M. (1985):

The streaming liver.

Liver 5: 293-300

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Reinacher für die Überlassung des interessanten Themas und die freundliche Aufnahme am Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Herrn Dr. Rainer Bahnemann danke ich ebenfalls für die Überlassung des Themas. Vor allem durch seine Initiative und Begeisterung für die Zellproliferation wurde der Grundstein für diese Arbeit gelegt. Weiterhin möchte ich für die Betreuung vor Ort, viele gute Gespräche und Aufmunterungen und einige heiße Badminton-Matches danken.

Der Abteilung Toxikologie der BASF-AG Ludwigshafen und hier besonders Herrn Prof. Dr. Dr. H.-P. Gelbke danke ich für die gewährte finanzielle Unterstützung sowie allen Mitarbeitern von Z470 für die freundlichen Aufnahme.

Mein Dank gilt ebenso allen Mitarbeitern der Pathologie insbesondere Frau Dr. B. Kittel und Frau Dr. K. Küttler sowie Herrn Dr. C. Gemhardt und Herrn Dr. W. Kaufmann für die Bereitschaft, bei allen kleineren oder größeren Fragen zu helfen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Herren Hans-Robert Hofmann und Thomas Tatarewicz für die Hilfestellung bei der Erkundung der Immunhistologie bedanken. Ebenfalls bedanke ich mich für die angenehme Zusammenarbeit und die Freundschaft.

Dem Team vom Labor USP, Herrn Marco Gerst und Frau Phong und insbesondere Frau Inta Kögel, danke ich für die Unterstützung in allen Notlagen sowie für die sehr entspannenden Frühstücksrunden im Keller. Inta und Karl Kögel möchte ich hiermit auch ganz herzlich für die Freundschaft und die schon fast zur 2. Heimat gewordene Residenz in Kallstadt danken.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Pathologie der JLU-Gießen möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. W. Baumgärtner, Herrn Prof. Dr. E. Burkhardt, Frau Dr. Christiane Herden, Frau Dr. Anja Kipar und Herrn Prof. Dr. M. Reinacher danke ich für die Geduld bei der Einführung in die Veterinär-Pathologie und ihre Hilfsbereitschaft bei „Hallen-Notfällen“.

Weiterhin möchte ich mich bei der „Seminarraum-Crew“ Tatjana Euler, Heike May und Dirk Schwarz sowie auch bei Tamara Bleier für die nette Atmosphäre und viele gelungene Siedlerabende bedanken. Kernt Köhler und Dr. Dr. Udo Hetzel sei für die Unterstützung bei computer- und sektionstechnischen Problemen herzlich gedankt. Anja Knippel sende ich einen Gruß und wünsche weiterhin viel Durchhaltevermögen, aber ich habs ja auch geschafft.

Frau M. Dammann aus der Abteilung Toxikologie der BASF AG sowie Herrn Dr. K. Failing und Herrn H. Heiter von der AG Biomathematik und Datenverarbeitung danke ich für die Betreuung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Birgit Blazey, Anke Heuser und Hendrike Stephan seien hiermit als Weggefährtinnen und „Leidensgenossinnen“ begrüßt. An Barbara Gottschling einen ganz dicken Gruß noch schnell über den großen Teich und vielen Dank für die ausdauernde Aufbauarbeit und die aufmunternden Mails aus den USA.

Doris Görg möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich für die Durchsicht des Manuskriptes danken. Einen Gruß an meine WG und Susi Rieck, die ab und zu eine gestreßte Doktorandin ertragen mußten.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die Unterstützung über all die Jahre und ihren Glauben in mich bedanken.

Abschließend bedanke ich mich bei meinem Freund Jim Köhler dafür, daß er einfach immer für mich da war/ist und somit einen großen Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.