

Aus dem Institut für Medizinische Physik an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. G. PFEFFERKORN) und dem Institut für Gerichtliche Medizin an der Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. A. PONSOLD)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur der Leberparenchymzellen nach experimentell erzeugter Alkohol-Intoxikation bei Ratten*

Von

H. THEMANN und E. STICHOOTH

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. April 1963)

Bekanntlich gelangt per os aufgenommener Alkohol mit dem Pfortaderblut zur Leber, um dort zum Teil von den Leberzellen aufgenommen und oxydiert zu werden. Die Vorgänge, die sich bei der Alkoholoxydation in den Leberparenchymzellen abspielen, prägen in ihrer Auswirkung auf die Strukturen der Leberparenchymzellen lichtmikroskopisch keinen deutlich faßbaren Befund. Zwar manifestieren sich nach lang anhaltender Alkoholapplikation lichtmikroskopisch faßbare Veränderungen in der Leber, z. B. Verfettungen, die primären Geschehnisse bei der Oxydation verlaufen lichtmikroskopisch-morphologisch unauffällig [ausführliche Darstellung bei POPPER u. SCHAFFNER (1961) mit ausführlichen Literaturangaben]. In dieser Arbeit sollen Untersuchungsergebnisse über das Verhalten der Feinstruktur der Leberparenchymzellen nach *Alkoholintoxikation* bei Ratten mitgeteilt werden. Ziel dieser Arbeit ist eine Analyse des Verhaltens der Zellorganellen während des Ablaufs der Alkoholoxydation und die Ermittlung des Einflusses mehrmaliger Alkoholapplikationen von hohen Dosen auf die Erhaltung der Feinstruktur der Organellen.

Material und Methode

Als Versuchstiere dienten weiße Ratten mit einem Körpergewicht von 220 bis 320 g. Es wurde jeden zweiten Tag eine 40%ige Alkohollösung injiziert. Die Menge wurde auf das jeweilige Körpergewicht bezogen, so daß die Blutalkoholkonzentration $3,0\text{‰}$ erreichte. Die Injektionen wurden intraperitoneal durchgeführt, um eine sehr rasche und vollständige Resorption zu erzielen (LE BRETON 1936, ELBEL 1958). Die Tiere wurden bis zu siebenmal gespritzt. Die Dekapitation erfolgte jeweils 1 Std nach der Injektion, in Einzelfällen früher, auch später. Einzelne Tiere erhielten einmalige in gleicher Weise injizierte Alkoholdosen bis zu 10‰ . Außerdem wurden drei Tieren 32%ige Alkohollösungen intraoesophageal verabreicht, wobei eine Blutalkoholkonzentration von 10‰ erreicht wurde. Die Tötung dieser Tiere erfolgte gleichfalls 1 Std nach der Alkoholgabe. Die Fixierung des Gewebes erfolgte in 1%iger OsO_4 und 1%iger Kaliumbichromatlösung. Dauer:

* Nach einem Vortrag auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gerichtliche und Soziale Medizin in Münster i. Westf. im Oktober 1962.

2 Std. Die Entwässerung der Präparate wurde entsprechend den benutzten Einbettungsmitteln Methacrylat oder Vestopal in steigender Alkohollreihe bzw. Aceton vorgenommen. Für die Nachkontrastierung der Schnitte wurde die $\text{Pb}(\text{OH})_2$ -Kontrastierung gewählt, die in Anleitung an die von WATSON mitgeteilte Methode durchgeführt wurde. Die Aufnahmen erfolgten am Elmiskop I (Siemens) bei 80 kV, Kondensator I und verschiedenen Grundvergrößerungen.

Ergebnisse

Den nach Alkoholintoxikation in Leberparenchymzellen erhobenen Feinstrukturbefunden sei zuvor eine skizzierende Beschreibung der Feinstruktur der normalen Leberparenchymzelle vorangestellt. Die Leberparenchymzellen sind in ihrer Feinstruktur außerordentlich variant gestaltet. Die morphologische Vielfalt wird dabei im wesentlichen durch die qualitativ und quantitativ sich wandelnden Strukturen des endoplasmatischen Reticulums geprägt. Außerdem bildet der häufig stark unterschiedliche Glykogengehalt der Leberparenchymzellen eine weitere Ursache für die elektronenoptische Vielgestaltigkeit dieser Zellen. Bekanntlich ergibt sich die stets wechselnde Morphologie aus der Verknüpfung der Struktur mit der Funktion, die entsprechend dem hohen Auflösungsvermögen der Elektronenmikroskope besonders deutlich zum Ausdruck kommt. Gemäß der unterschiedlichen Beanspruchung des Gesamtorgans in Abhängigkeit z. B. von Tages- und Nachtrhythmus, Nahrung, Arbeit usw., sind damit unterschiedliche Funktionszustände des Organs verknüpft und damit auch eine verschiedene morphologische Gestaltung verbunden. Außerdem variiert die Feinstruktur der Parenchymzelle innerhalb desselben Organs wie sogar innerhalb der Zelle entsprechend dem Funktionszustand beträchtlich.

Bei Betrachtung der Feinstruktur der Leberparenchymzellen von normal ernährten Ratten imponieren im wesentlichen vier Typen, die grob skizziert folgende Charakteristika aufweisen:

Die willkürlich als Typ I bezeichnete Leberparenchymzelle zeichnet sich dadurch aus, daß der Cytoplasmaraum von den Strukturen des endoplasmatischen Reticulums erfüllt wird. Dabei hat das endoplasmatische Reticulum überwiegend die Form von Doppelmembranen, die auf der Oberfläche in regelmäßigen Abständen die auch als Palade-Granula bekannten Ribosomen aufweisen (Abb. 1). Die Ribosomen sind charakterisiert durch ihren Gehalt an Ribonucleinsäuren und ihre damit verbundene Fähigkeit zur Proteinsynthese (PALADE 1956). Nebst den auf den Membranen gebundenen Ribosomen liegen in dieser Zelle sehr viele freie Ribosomen, so daß diese Zellen nach Bleihydroxydkontrastierung sehr kontrastiert erscheinen. Der Glykogengehalt dieser Zellen ist im allgemeinen sehr gering. Enthält die Zelle Glykogen, so liegt dieses überwiegend in den Bereichen, wo die in Form von Doppelmembranen ausgebildeten Ergastoplasmaschläuche nicht vorhanden sind (Abb. 2). Die Mitochondrien der Leberparenchymzellen

weisen die heute allgemein bekannten Bauprinzipien auf. Es ist erwähnenswert, daß die Cristae mitochondriales in den Leberzellmitochondrien im allgemeinen keine durchgehenden Querleisten bilden, sondern mehr

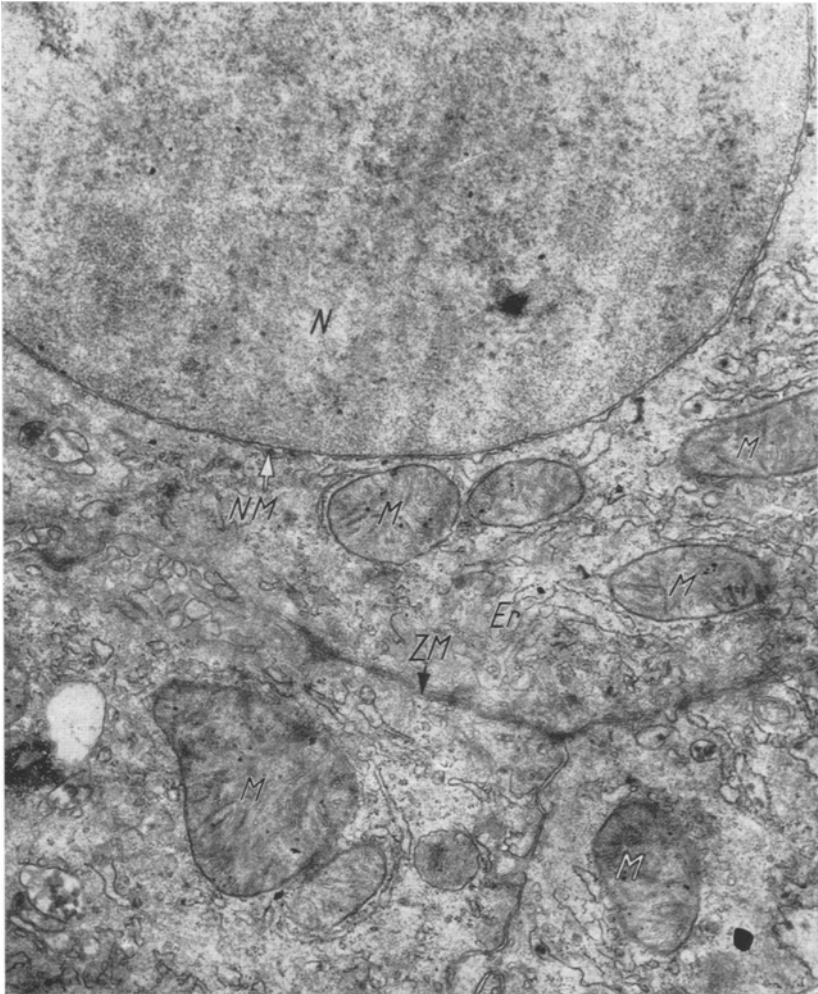


Abb. 1¹. Ratte-Leber. Kontrolle. Vergl. Text Typ 1. Vergr. 24000:1

stummelförmig ausgebildet sind. Auch an den Zellkernen der Leberzellen, die deutlich ausgebildet sind und häufig ein oder zwei Nucleoli enthalten, kann für Leberzellen kein besonderer Befund erhoben werden.

¹ *M* Mitochondrien, *V* Vacuole, *Er* Endoplasmatisches Reticulum, *N* Nucleus, *NM* Kernmembran, *e.Z.* undifferenzierte Cytoplasmazone (Destruction), *F* Fettpartikel, *G* Glykogen, *ZM* Zellmembran, *PR* perinucleärer Raum, *E* Erythrocyt, *D* Dissescher Raum, *K* Capillare, *LZ* Leberparenchymzelle.

Ein weiterer Zelltyp ist dadurch charakterisiert, daß in ihm stark gehäuft Glykogenpartikel nachgewiesen werden können, wohingegen eine vergleichsweise zum Typ I starke Verminderung der zum endo-

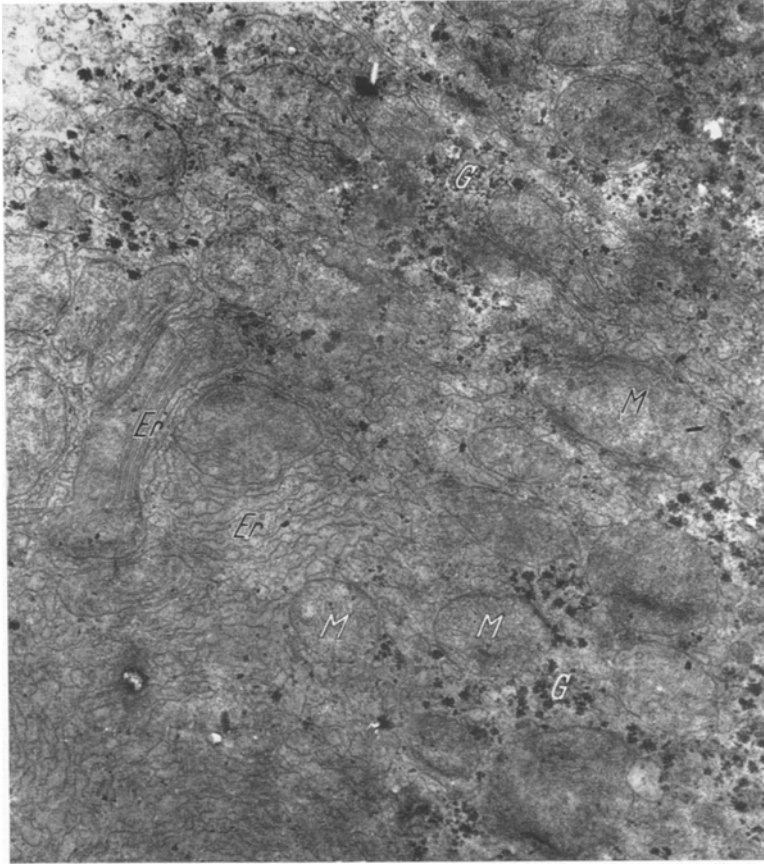


Abb. 2. Ratte-Leber. Kontrolle. Geringe Glykogenmengen in der Leberparenchymzelle vorhanden. Vergr. 24 000:1

plasmatischen Reticulum gehörenden Strukturen eingetreten ist. Besonders die Rückbildung des lamellär gestalteten Ergastoplasmas ist recht deutlich. Das reziproke Vorkommen von Glykogen und Ergastoplasma hängt ursächlich wahrscheinlich damit zusammen, daß ergastoplasmareiche Zellen einen hohen Proteinstoffwechsel haben, der mit der Intensivierung auch des Kohlenhydratstoffwechsels verbunden ist und den Abbau des Glykogens zur Folge hat. Außerdem ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß ein Teil des Glykogens beim Aufbau der Ribonucleinsäuren durch Zurverfügungstellung der Ribose Verwendung

findet. Besonderheiten an den Mitochondrien und an den Zellkernen und anderen Organellen hat auch dieser Zelltyp nicht aufzuweisen.

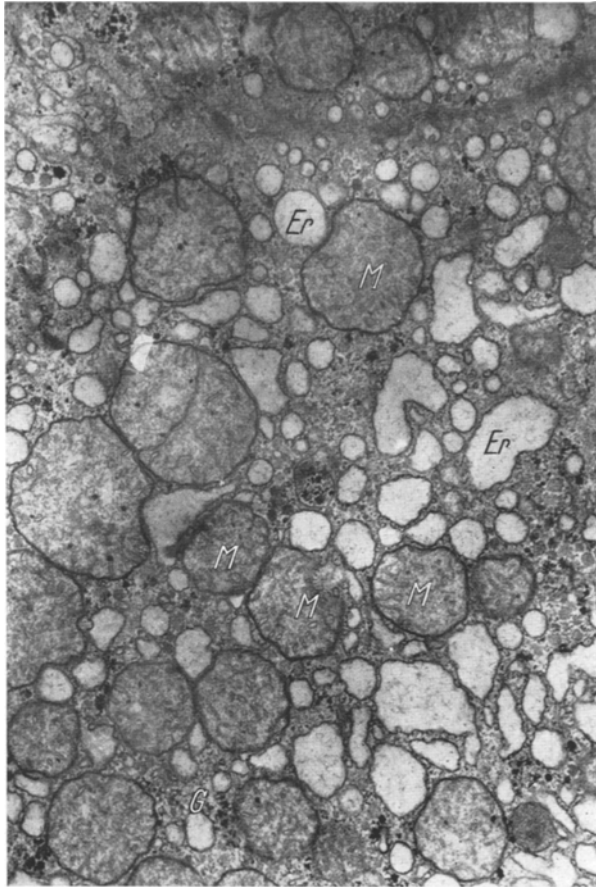


Abb. 3. Ratte-Leber. Alkohol intraperitoneal appliziert, 10‰, 20 min danach getötet. Vacuolisierung des endoplasmatischen Reticulums deutlich ausgeprägt. Sonst keine Veränderungen in der Feinstruktur erkennbar. Vergr. 24000:1

Ein dritter Leberparenchymzelltyp, der in gesunden Leberzellen jedoch zahlenmäßig geringer vorkommt als Typ I und Typ 2, ist dadurch geprägt, daß in ihm das endoplasmatische Reticulum in vacuolärer bzw. vesiculärer Form vorliegt. Auf der Oberfläche der Vesikeln sind Ribosomen deutlich erkennbar. Glykogen kann noch in reichlichen Mengen vorhanden sein und findet sich immer vornehmlich in unmittelbarer Umgebung der Vacuolen des endoplasmatischen Reticulums. Dieser Leberparenchymzelltyp ist gehäuft in solchen Lebern aufzufinden, die

stärkeren Belastungen ausgesetzt gewesen sind (Kälte, Anfangsstadien des Hungers, chronische Entzündung oder leichtere Intoxikationen).

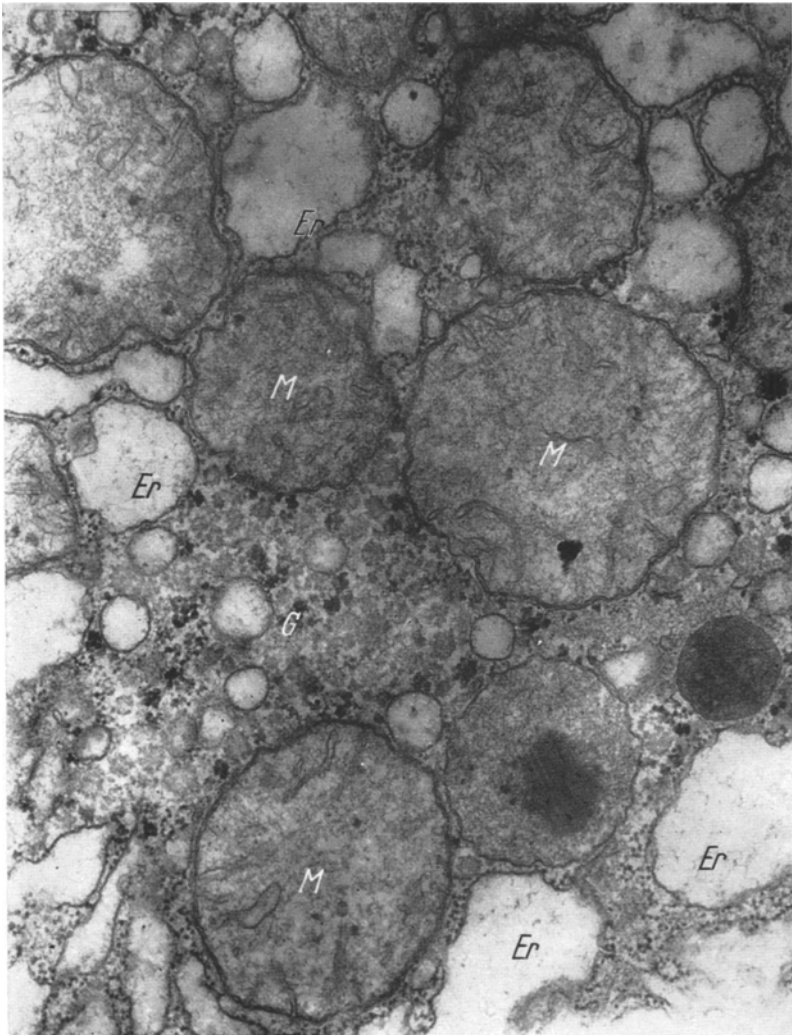


Abb. 4. Ratte-Leber, wie Abb. 3. Starke Vergrößerung, die die Vacuolen und eine aufgeschwemmte Matrix in den Mitochondrien deutlich zu erkennen gibt. Vergr. 51200:1

Ein weiterer Leberparenchymzelltyp zeichnet sich durch das Fehlen des Glykogens sowie durch die vacuoläre Form des endoplasmatischen Reticulums wie in Typ 3 aus. Die Ribosomen haben an Zahl beträchtlich abgenommen, so daß der Cytoplasmaraum bei elektronenmikroskopischer Betrachtung heller erscheint. Zahlenmäßig ist dieser Typ

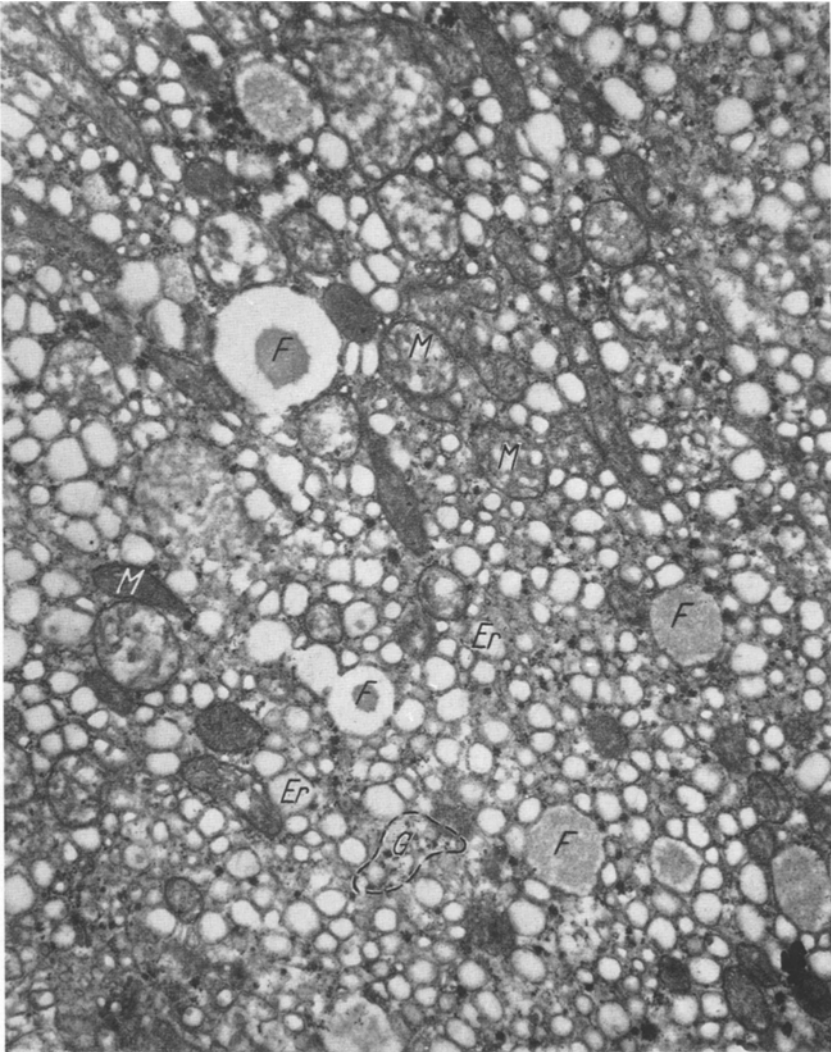


Abb. 5. Ratte-Leber. $3 \times$ Alkohol intraperitoneal 3% , 1 Std nach letzter Alkoholapplikation getötet. Zahlreiche Vesikel und Vacuolen nebst vermehrt ausgebildeten Fettpartikeln kennzeichnen die Feinstruktur. Viele Mitochondrien zeigen eine Aufhellung ihrer Matrix. Glykogen stark vermindert. Vergr. 24000:1

in der normalen Leber am geringsten vertreten. Dieser Typ kommt gehäuft in solchen Lebern vor, deren Energieversorgung, z. B. auf Grund von Hunger, nicht mehr gewährleistet ist.

Die beschriebene Morphologie der Leberparenchymzellen wird natürlicherweise geprägt von der Ernährungssituation wie auch durch das



Abb. 6. Ratte-Leber. Behandelt, wie in Abb. 3 beschrieben. Capillare mit Disseschem Raum und Leberparenchymzelle abgebildet. Abbildung zeigt die gleichen Veränderungen wie Abb. 5. Vergr. 24 000:1

Stoffwechsellniveau, das von der Leberparenchymzelle auf Grund gegebener Situationen gerade verlangt wird. Mitochondrien, Zellkern und Nucleolus, Golgie-Apparat sowie Lysosomen als weitere in der Leberparenchymzelle vorkommende Zellorganellen verhalten sich in den beschriebenen Zelltypen weitgehend gleich.

Feinstruktur der Leberparenchymzellen nach Alkoholintoxikation

Nach Alkoholintoxikation können in der Feinstruktur der Leberparenchymzellen teilweise sehr erhebliche Veränderungen festgestellt

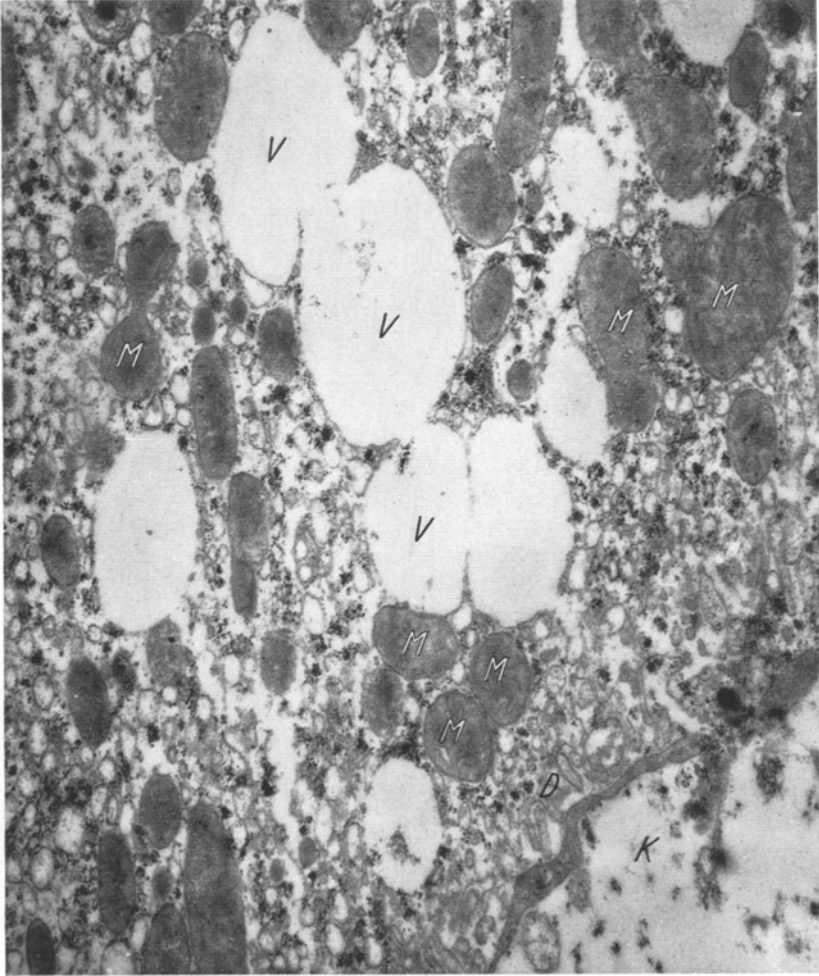


Abb. 7. Ratte-Leber. $5 \times$ Alkohol in 10 Tagen intraperitoneal 3‰, 1 Std nach letzter Alkoholapplikation getötet. Die großen, wohl überwiegend vom endoplasmatischen Reticulum gebildeten Vacuolen sind typische Kennzeichen. Man beachte die gute Struktur-erhaltung der Mitochondrien. Der übrige Cytoplasmaraum ist strukturarm.
Vergr. 25 600:1

werden. Im Vordergrund stehen die Umgestaltungen im Bereich des endoplasmatischen Reticulums (Abb. 3—6). Ergastoplasma in Form von Doppelmembranen ist selbst nach einmaliger Applikation von Alkohol bei den obengenannten Dosen kaum noch anzutreffen, dagegen

ist die vacuoläre bzw. vesiculäre Erscheinungsform des endoplasmatischen Reticulums in den Leberzellen dominierend. Diese Veränderung manifestiert sich bereits 20 min nach einmaliger Alkoholapplikation bei einer Blutalkoholkonzentration von 3‰. Auch hier ist der Beginn des

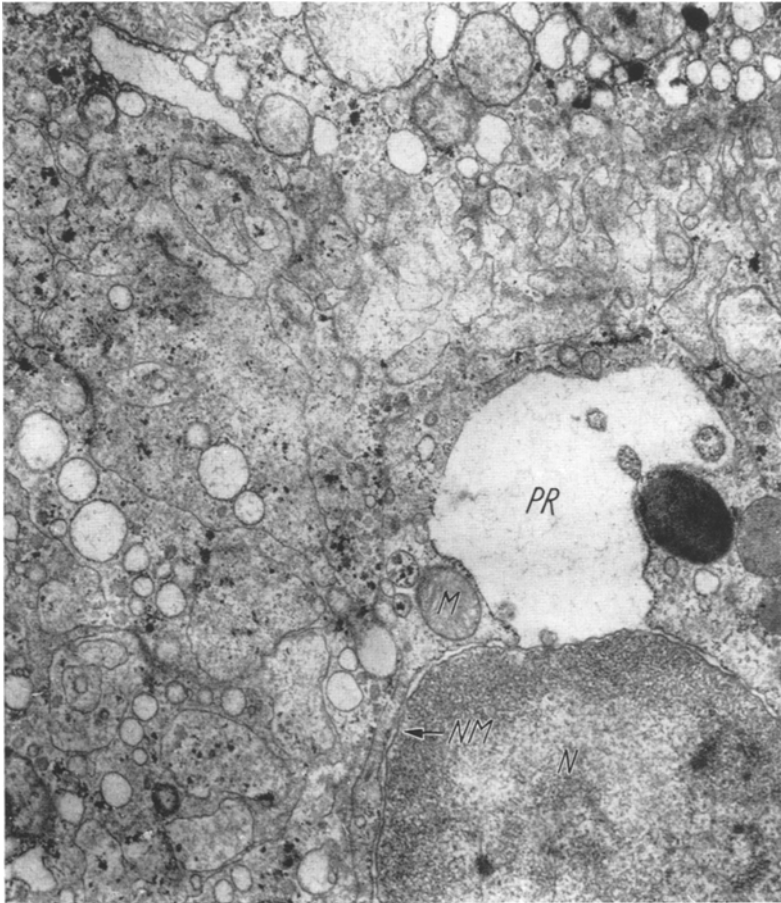


Abb. 8. Ratte-Leber. 1 × Alkohol intraperitoneal 10‰, 12 Std danach getötet. Vermehrt treten durch Abhebung der äußeren Kernmembran starke Erweiterungen des perinucleären Raumes auf (typische Kennzeichen). Vergr. 24000:1

Abbaus der Glykogenreserven bereits deutlich ausgeprägt. In späteren Stadien, d. h. 2—24 Std, verstärkt sich die bläschenförmige Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums (Abb. 7). Glykogen kann in den Leberparenchymzellen nur noch selten angetroffen werden. Der Gesamtkontrast, den diese Zellen im Elektronenmikroskop geben, ist geringer geworden. In einigen Fällen kann auch an den Kernen eine Abhebung

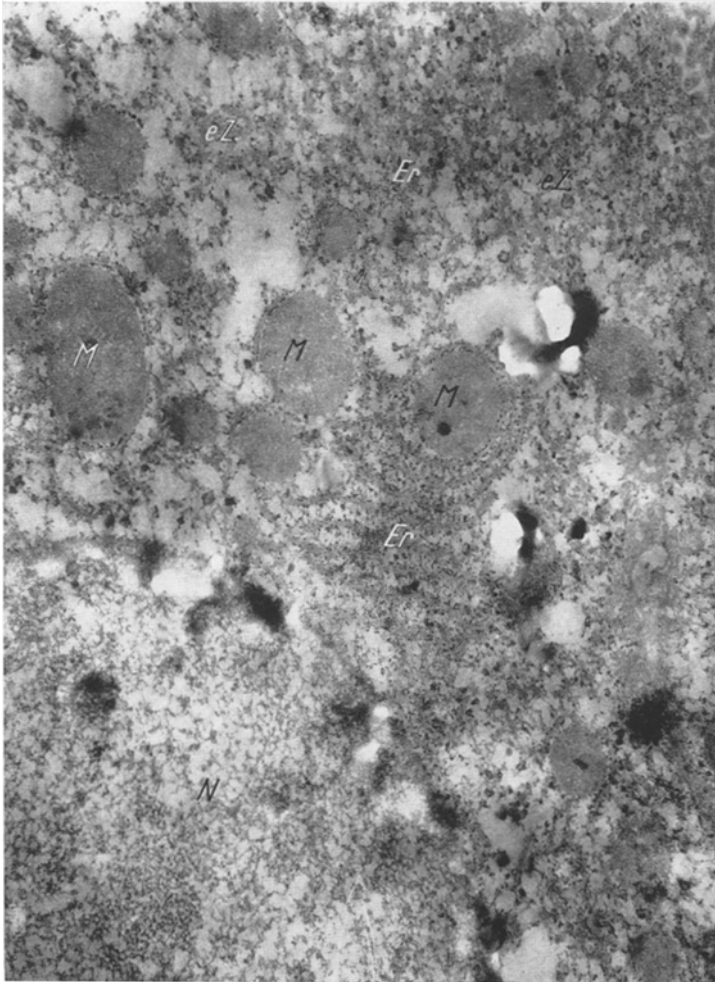


Abb. 9. Ratte-Leber. 7 × Alkohol intraperitoneal appliziert. Dosis: je 3‰ Alkohol, 1 Std nach letzter Alkoholapplikation getötet. Die Mitochondrien verzeichnen einen Verlust der Cristae mitochondriales und sind mit feinem Granulat aufgefüllt. Der übrige Cytoplasmaraum weist teilweise erhebliche Destruktionen auf. Auch der Zellkern ist geschädigt. Neben so veränderten Leberzellen finden sich in derselben Leber zahlreiche, in ihrer Feinstruktur kaum beeinflusste Leberzellen. Vergr. 24000:1

der äußeren Kernmembran beobachtet werden, wodurch eine Erweiterung der perinucleären Zone eintritt (Abb. 8). Während die Mitochondrien im Anfangsstadium der Alkoholapplikation ohne morphologische Veränderungen sind, zeigte sich jedoch gehäuft nach mehrmaliger Alkoholbelastung (5—7mal) 12 Std nach letzter Alkoholverabreichung eine Auflösung der Cristae mitochondriales und eine Ausfüllung der Mitochondrien mit einem feinen Granulat (Abb. 9).

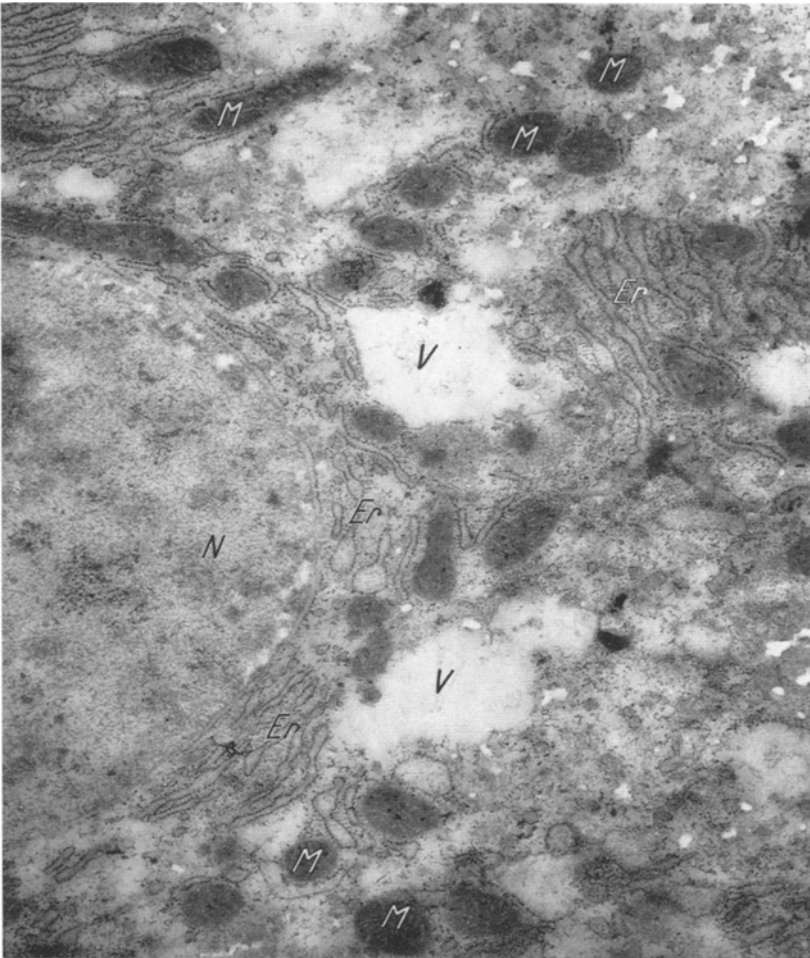


Abb. 10a. Ratte-Leber. Experimentelle Bedingungen wie Tier von Abb. 9. Kennzeichen dieser Leberparenchymzelle ist neben Destruktionen im großen Teil des Cytoplasmaraumes die eigentümliche Veränderung der Mitochondrien in Form der Ausbildung einer dichten Matrix, vermutlich infolge der Verbreiterung der Cristae mitochondriales.
Vergr. 24000:1

Auch der übrige Cytoplasmaraum läßt eine Auflösung bzw. Entdifferenzierung seiner Bestandteile erkennen (vgl. Abb. 9).

Schließlich ist noch eine andersartige Veränderung in den Mitochondrien zu erwähnen, die auch gelegentlich bei mehrmals mit Alkohol behandelten Tieren zu beobachten ist. Hier bildet sich eine sehr dunkle Matrix in den Mitochondrien aus, die vermutlich durch Verbreiterung der Cristae mitochondriales entstanden ist, so daß das gesamte Mitochondrium eng ausgefüllt ist (Abb. 10a u. b).

Es bleibt zu erwähnen, daß eine Verfettung, wie sie ja auch lichtmikroskopisch schon häufig beschrieben worden ist, elektronenmikroskopisch ebenfalls beobachtet werden kann (Abb. 11). Sie beginnt in außerordentlich kleinen und wohl nur elektronenoptisch faßbaren Tröpf-



Abb. 10 b. Vergr. 48000:1

chen, die dann allmählich an Größe zunehmen. Die Vermehrung an Fetttropfen in den Zellen erfolgt auch dort, wo eine Veränderung der Feinstruktur nach Alkoholintoxikation noch nicht beobachtet werden kann.

Zusammenfassend ist über die Veränderungen der Feinstruktur nach Alkoholintoxikation festzustellen, daß die Veränderungen am endoplasmatischen Reticulum im Vordergrund stehen. Eine Typendifferenzierung, wie es in der Normalleber unter normalen Ernährungsbedingungen möglich ist, bleibt nicht mehr erhalten. Schon 20 min bis 1 Std nach Alkoholintoxikation ist der vorhin unter Typ 3 und Typ 4 beschriebene Zelltyp absolut zahlenmäßig vorherrschend. Neben der Umgestaltung

des endoplasmatischen Reticulums gehören Glykogenabbau und Verminderung der gebundenen und freien Ribosomen zu den deutlichen Kennzeichen der strukturell faßbaren Vorgänge während der Alkohol-oxydation. Mitochondrienschädigungen sowie Entdifferenzierung des

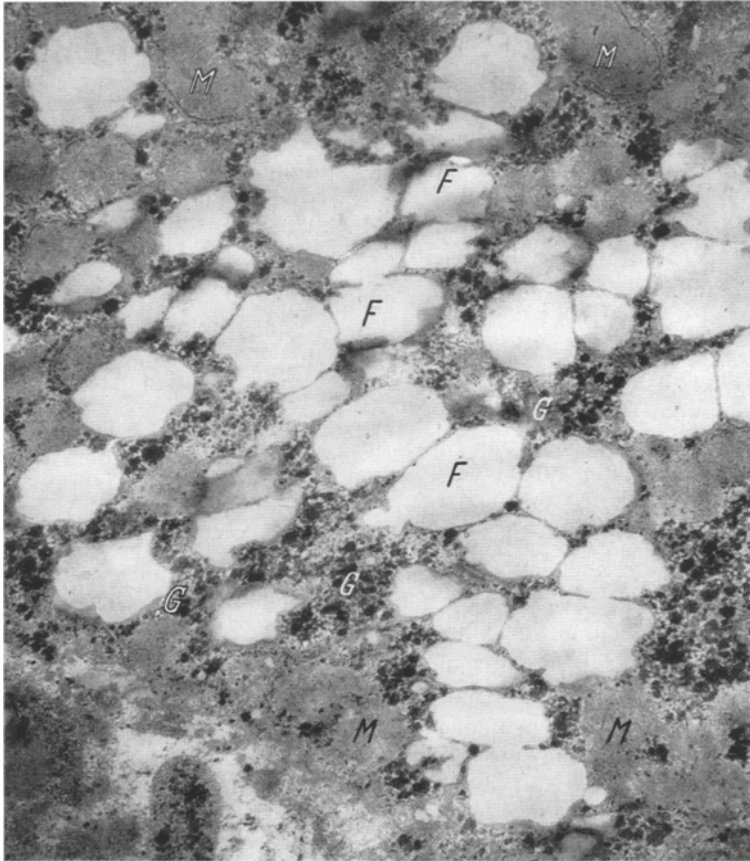


Abb. 11. Ratte-Leber. $7 \times$ Alkohol innerhalb von 14 Tagen intraperitoneal appliziert. Dosis: 3‰ , 1 Std nach letzter Alkoholapplikation getötet. Typisches Kennzeichen dieser Zelle ist die sehr starke Vermehrung von Fettropfen. Mitochondrien wie in Abb. 9. Eigentümlicherweise enthält die Zelle reichlich Glykogen. Vergr. 24 000:1

Cytoplasmaraumes nebst in einigen Zellen deutlich faßbaren Kernveränderungen sind Ereignisse, die jedoch erst nach mehrmaliger Alkoholintoxikation und bei Menschen nicht üblichen Dosen zu beobachten sind.

Diskussion der Befunde

Wie oben bereits ausgeführt worden ist, oxydiert die Leber den Äthylalkohol zu Acetat, das dann in den Acetatpool der Leberzellen gelangt. Ein großer Teil des Acetats wird in den Citronensäurecyclus

eingeführt und zu CO_2 und H_2O oxydiert. Die Alkoholdehydrogenase oxydiert den Äthylalkohol zu Acetaldehyd in der Weise, in dem sie zwei H-Atome des Äthylalkohols auf DPN überträgt (ausführliche Darstellung bei STARY im Handbuch Physiologische Chemie 1956). Die Alkoholdehydrogenase der Leberzellen ist zum größten Teil (62%) im flüssigen Teil des Cytoplasmas enthalten, Zellkerne enthalten 15%, Mitochondrien 23% (H. THEORELL u. R. BONNIEHSEN 1951). Die von der Alkoholdehydrogenase auf das DPN übertragenen H-Atome können auf dem Weg über die Atmungskette auf Sauerstoff übertragen oder aber auf kurzem Weg von Pyruvat, Oxalacetat oder anderen Wasserstoffacceptoren aufgenommen werden. Pyruvat wird dann in Lactat überführt. Um Pyruvat in genügender Menge bereitzustellen, baut die Leber bei der Alkoholentgiftung Glykogen in erhöhtem Ausmaß ab (FRESSINGER et al. 1936). Beziehen wir diese biochemischen Vorgänge auf die Feinstruktur der Leberparenchymzellen, so findet sich eine leicht deutbare Übereinstimmung hinsichtlich der zu beobachtenden Glykogenabbauvorgänge in den Leberparenchymzellen. Wie ist nun die Reaktion des endoplasmatischen Reticulums zu verstehen? Nach heutiger Auffassung steht das endoplasmatische Reticulum, und speziell jene Form, die als Ergastoplasma bezeichnet wird und sich durch Gehalt an gebundenen Ribosomen auszeichnet, im Dienste der Proteinsynthese (PALADE u. SIEKEVITZ 1956). So enthalten Zellen, die sich durch hohe Eiweißsynthese auszeichnen, vornehmlich das Ergastoplasma in Form von Doppelmembranen. SIEKEVITZ (1959) vermutet darüber hinaus, daß dem endoplasmatischen Reticulum im Kohlenhydratstoffwechsel eine Bedeutung zukommt, da es eine Reihe von Fermenten, die am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sind, beherbergt. Da nach Alkoholintoxikation in Verbindung mit der zur Verfügungstellung von Pyruvat eine Intensivierung des Kohlenhydratstoffwechsels eintritt, könnte unter der Voraussetzung, daß das endoplasmatische Reticulum in dem Kohlenhydratstoffwechsel funktionell in der von SIEKEVITZ angenommenen Weise verknüpft ist, das beschriebene Verhalten des endoplasmatischen Reticulums das morphologische Äquivalentbild dazu sein. Des weiteren ist auch in Betracht zu ziehen, daß das endoplasmatische Reticulum im Dienste des Transportes vom Intracellulärraum in den extracellulären und umgekehrt steht. Die beobachtete starke Erweiterung des endoplasmatischen Reticulums könnte also auch mit der erhöhten Flüssigkeitsanflutung in Form des Alkohols zusammenhängen. Es ist wahrscheinlich, daß der Alkohol auch durch die Kanäle des endoplasmatischen Reticulums zu den Orten der Oxydation transportiert wird. Des weiteren bestehen Gründe zu der Annahme, daß das endoplasmatische Reticulum auch eine Osmometerfunktion in der Zelle ausübt. Es ist vorstellbar, daß die normalerweise in der Zelle vorherrschenden Bedingungen durch das sehr hohe Alkoholangebot stark verändert werden. So ist es denkbar, daß die morpho-

logischen Veränderungen an diesem System ursächlich ebenfalls mit der Verschiebung der osmotischen Werte im intracellulären Bereich zusammenhängen.

Die beobachteten Mitochondrienveränderungen sind schwerer zu deuten. Zunächst muß daran gedacht werden, daß der Alkohol eine primär toxische Wirkung auf die Mitochondrienstrukturen ausübt. Als weitere Möglichkeit für die Schädigung wird jedoch in Betracht zu ziehen sein, daß auf Grund eingetretener Störungen des osmotischen Haushaltes der Zelle Permeabilitätsstörungen in den Membranen aufgetreten sind. Es bleibt weiterhin zu prüfen, ob der Schädigungsgrad der Mitochondrien eine Funktionsbeeinträchtigung bedingt hat. Bei der Alkoholoxydation spielen die Mitochondrien bekanntlich eine wichtige Rolle, indem sie das DPNH wieder oxydieren.

Die hier aufgeworfenen und unvollständig beantworteten Fragen auf Grund der vorliegenden Ergebnisse mögen die Problematik beleuchten, die sich durch Anwendung der Elektronenmikroskopie zusätzlich noch im cytologischen Bereich aufgetan hat.

Die Ergebnisse sind wegen der gewählten hohen und teilweise sehr hohen Dosierung auf die Pathologie des Menschen nicht ohne weiteres übertragbar. Dennoch darf angenommen werden, daß sich während der Alkoholoxydation im Strukturbereich des endoplasmatischen Reticulums auch in menschlichen Leberzellen die gleichen Ereignisse vollziehen. Es handelt sich dabei selbstverständlich nicht um für Alkohol spezifische Verhältnisweisen dieser Strukturen, sondern es sind Reaktionen, die in ähnlicher Weise bei einer Vielzahl von Reizungen, toxischen Schädigungen usw. aufzutreten pflegen.

Zusammenfassung

Es wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Verhalten der Feinstruktur der Leberparenchymzellen nach experimentell erzeugter Alkoholintoxikation bei Ratten durchgeführt. Ziel der Arbeit war die Analyse des Verhaltens der Zellorganellen während des Ablaufs der Alkoholoxydation und die Ermittlung des Einflusses mehrmaliger, hochdosierter Alkoholapplikationen auf die Feinstruktur der Organellen.

Es konnte festgestellt werden, daß die fast vollständige Umgestaltung des endoplasmatischen Reticulums von der lamellären in die vacuoläre Form im Vordergrund des Geschehens während der Alkoholoxydation steht. Der Glykogenabbau in den Zellen ist stark erhöht, und die normalerweise im Lebergewebe ausgeprägte Vielgestaltigkeit der einzelnen Leberzellen ist zugunsten eines vorherrschenden Typus verlorengegangen. Nach mehrmaligen, hochdosierten Alkoholapplikationen treten in vielen Leberzellen stärkere Schädigungen an den Organellen auf. Die Bedeutung der Befunde wird erörtert.

Literatur

- ELBEL, H.: Tierexperimentelle Studien über die Alkoholverbrennung. *Experientia* (Basel) **14** (1958).
- FIESSINGER, N., H. BERNARD, J. COUTIAL et L. DERNIER: *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **122**, 1258 (1936). Zit. nach Z. STARY: Leber und Galle, in FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ, II, 2a (1956).
- LE BRETON, E.: Evolution de la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique chez l'homéotherme au cours de la croissance. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **122** (1936).
- PALADE, G. E., u. P. SIEKEVITZ: Pancreatic microsomes. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 671 (1956).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- SIEKEVITZ, P.: A Ciba Foundation Symposium of cell metabolism. London: Churchill 1959.
- STARY, Z. v.: Leber und Galle. Im Handbuch der physiologischen Chemie, 1956 II, 2a (FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ).
- THEORELL, H., u. R. BONNIEHSEN: *Acta chem. scand.* **5**, 1105 (1951). Zit. nach Z. STARY: Leber und Galle, in FLASCHENTRÄGER-LEHNARTZ II, 2a (1956).

Doz. Dr. rer. nat. H. THEMANN,
Institut für Medizinische Physik an der Westfälischen Wilhelms-Universität,
Münster in Westf.

Dr. med. E. STICHNOTH, Institut für gerichtliche Medizin der Universität,
Münster in Westf., v. Esmarch-Str. 86