

## Experimentelle Untersuchungen zur Pinocytose und Phagocytose der Leberzelle

G. ROSCHLAU und CHR. KEMMER

Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie „Carl Gustav Carus“ Dresden

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. SIMON)

Eingegangen am 25. September 1967

### *Experimental Studies of Pinocytosis and Phagocytosis in the Liver Cell*

*Summary.* By injecting different solutions into the spleen, intracytoplasmic hyaline inclusions, which develop by aggregation of pinocytotic vacuoles, may be induced in the liver cells of the rat. Although the mechanism of pinocytosis electronmicroscopically resembles that of phagocytosis, when India ink is added to the injected solution the particles of India ink are phagocytized by the liver cells, but the inclusions fail to become labelled with the ink. An increase of pinocytosis appearing after additional injury; e.g., mercuric chloride, is not associated with an increase in phagocytosis.

The ultimate fate of the material in the cell and the different behavior of the von Kupffer cells are discussed. It is proposed that “pinocytosis” be used in its original meaning only for the uptake of liquids; i.e., for dispersed molecular substances in solution. Accordingly, the term “phagocytosis” should be used only for the uptake of solid suspended particles.

*Zusammenfassung.* In Rattenleberzellen lassen sich durch intrasplenische Injektion verschiedener Flüssigkeiten intracytoplasmatische hyaline Einschlüsse erzeugen, die durch Konfluenz von Pinocytosevacuolen entstehen. Wird der Injektionsflüssigkeit Tusche zugegeben, so kommt es in den Leberzellen zwar zu einer Phagocytose von Tuschepartikeln, nicht aber zu einer Markierung der Einschlüsse mit Tusche, obwohl der Mechanismus der Pinocytose und Phagocytose elektronenmikroskopisch gleichartig abläuft. Eine Zunahme der Pinocytose nach Einwirkung zusätzlicher Noxen, z. B. Sublimat, ist nicht mit einer Zunahme der Phagocytose verbunden. Auf das weitere Schicksal des Materials in der Zelle wird eingegangen und das andersartige Verhalten der Sternzellen besprochen. Es wird vorgeschlagen, den Ausdruck Pinocytose in seiner ursprünglich gewählten Bedeutung nur für die Aufnahme von Flüssigkeit, d. h. gelöster molekular-disperser Stoffe zu gebrauchen. Der Begriff Phagocytose sollte dementsprechend nur für die Aufnahme fester geformter (suspendierter) Partikel gebraucht werden.

Es bestehen zahlreiche Untersuchungen über den Flüssigkeitseinstrom in die Leberzelle (Literatur bei ALTMANN, 1949, 1955; KETTLER, 1954; neuere Arbeiten von HÜBNER, 1962, 1965b; DAVID u. Mitarb., 1965; ROSCHLAU und KEMMER, 1966). Andere Arbeiten berichteten über die Aufnahme geformter Partikel bis zu ganzen Zelleibern in die Leberzelle (Übersicht bei KETTLER, 1958; COSSEL, 1954; DAVID, 1964; neuere Arbeiten von CASLEY-SMITH u. READE, 1965; HÜBNER, 1965a; WESSEL u. Mitarb., 1966). Die Grenze zwischen *Pinocytose* und *Phagocytose* wird von den einzelnen Autoren dabei leider sehr unterschiedlich gezogen. Die Dimension der aufgenommenen Substanz läßt aber eine Unterscheidung zwischen Pinocytose und Phagocytose oft nicht zu.

Wir gebrauchen daher den Ausdruck *Pinocytose* in seiner ursprünglich gewählten Bedeutung der Flüssigkeitsaufnahme (LEWIS, 1931), d. h. der Aufnahme gelöster, molekulardisperser Stoffe. Der Begriff Phagocytose wird dementsprechend für die Aufnahme fester, geformter Partikel benutzt, die die Zelle meist in Form von Suspensionen, also in *nichtmolekulardisperser Form* erreichen.

Am Modell der intrasplenischen Injektion größerer Flüssigkeitsmengen hatten wir früher die Folgen eines massiven Flüssigkeitseinstroms in Leber- und Sternzellen studiert (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966). Ursprünglich war von uns in den vorliegenden Untersuchungen nur beabsichtigt, die injizierte Flüssigkeit durch Tuschezusatz zu „markieren“, um damit das weitere Schicksal in der Zelle besser verfolgen zu können. Überraschenderweise ergab sich dabei, daß der Flüssigkeitseinstrom (Pinocytose) und die Aufnahme der Tuscheartikel (Phagocytose) in den Leberzellen offenbar getrennt verlaufen.

### Methodik

Als Versuchstiere dienten 33 männliche erwachsene Albinoratten zweier Inzuchtstämme. Diesen Tieren wurden jeweils 4 ml verschiedenartiger Flüssigkeiten intrasplenisch verabfolgt (Einzelheiten der Technik s. ROSCHLAU u. KEMMER, 1966): 0,00125 m Sublimat, 0,00125 m p-Chloromercuribenzoat (PCMB), isotonischer Na-Phosphatpuffer (pH 7,2) und Aqua dest. In 22 Fällen wurde diesen Substanzen 1–2 Tropfen chinesische Tusche zugesetzt. Die Tiere wurden in folgenden Abständen getötet: 5, 15, 30, 45 min, 6 und 24 Std. An den formalinfixierten Paraffinschnitten der Lebern kamen an Färbungen bzw. Reaktionen zur Anwendung: HE, Kernechtrot, Goldner, PAS.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Leberstückchen in 1%iger isotonischer, gepufferter  $\text{OsO}_4$ -Lösung fixiert, während des Entwässerungsvorganges mit Phosphorwolframsäure und Uranylacetat kontrastiert (nach WOHLFARTH-BOTTERMANN) und in Vestopal eingebettet. Nachkontrastierung der Schnitte mit Bleicitrat, nach REYNOLDS (1963). Die elektronenoptische Darstellung der sauren Phosphatase erfolgte in Anlehnung an die von ESCOLA u. THOMAS angegebene Methode an Gewebsblöckchen und 80  $\mu$  dicken Gefrierschnitten. Die Aufnahmen wurden mit einem elektromagnetischen Gerät (Typ SEM 3) des VEB Fernsehelektronik Berlin angefertigt.

### Ergebnisse

Grundsätzlich traten bei allen Versuchstieren die gleichen Cytoplasmaeinschlüsse in den Leberzellen auf, deren histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Charakteristica bereits von uns beschrieben sind (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966). In Erweiterung unserer früheren Befunde waren die ersten PAS-positiven, meist noch Goldner-grünen Einschlüsse bereits nach 15 min, nach Sublimat-Injektion sogar nach 5 min nachweisbar. Nur teilweise waren in den Anfangsstadien optisch leere Vacuolen zu erkennen, die auch neben den genannten Einschlüssen in der gleichen Zelle lagen. Offenbar konfluieren kleinere Einschlüsse zu größeren, da in den frühen Versuchsstadien oft kleine Einschlüsse am Gefäßpol der Zellen dicht nebeneinander lagen (Abb. 1).

Dagegen erfolgte die *lichtoptisch* erkennbare Tuschespeicherung fast ausschließlich in den Sternzellen, bevorzugt in den periportalten Läppchenabschnitten. Nur vereinzelt waren kleinste Tuscheartikel im Cytoplasma von Leberparenchymzellen erkennbar, gelegentlich in Nähe hyaliner Einschlüsse, aber nie innerhalb der Einschlüsse oder der Vacuolen (Abb. 2).

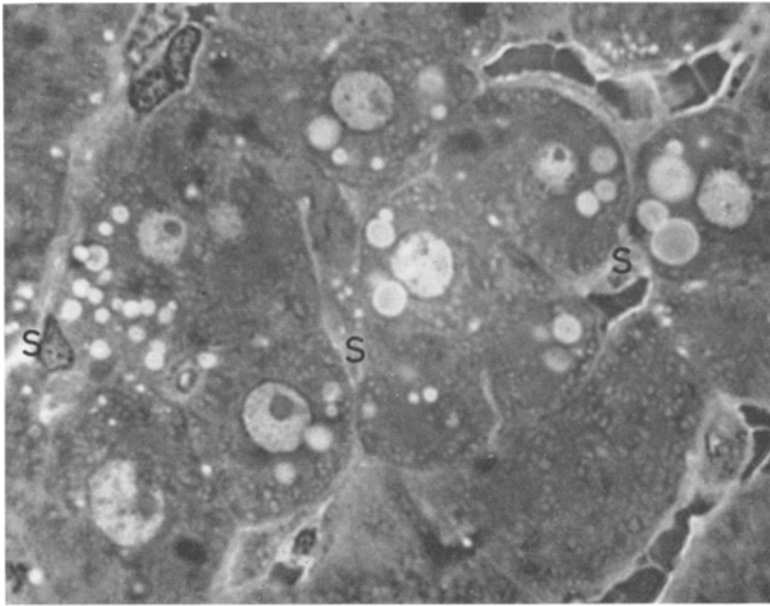


Abb. 1. Vergr. 1250fach. Färbung mit wäßriger Toluidinblaulösung (0,1 %ig) nach B. RIEDEL am  $\text{OsO}_4$ -fixierten Vestopal-eingebetteten Schnitt. Rattenleber 30 min nach intrasplenischer Injektion von 4 ml PCMB. Zahlreiche Pinocytosevacuolen (im Bild hell) im sinusoidnahen Cytoplasma der Leberzelle, teilweise bereits zu größeren Einschlüssen konfluiert.  
S = Sinusoid

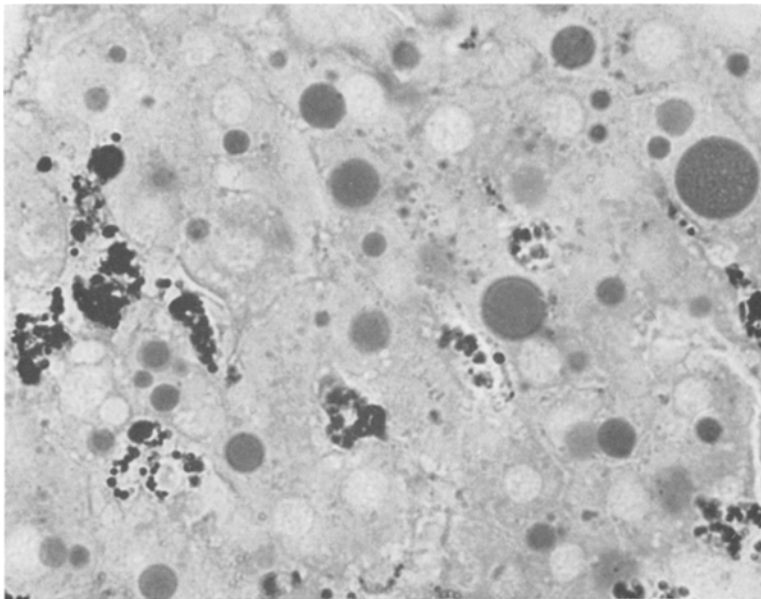


Abb. 2. Vergr. 760fach. PAS-Reaktion ohne Gegenfärbung. Rattenleber 6 Std nach intrasplenischer Injektion von 4 ml PCMB unter Zusatz von einem Tropfen Tusche. Phagocytierte Tuschepartikel nur in Sternzellen erkennbar. (PAS-positives pinocytisiertes Eiweiß (im Bild dunkel) in Leberzellen enthält keine Tuschepartikel)

*Elektronenmikroskopisch* sind an den Hepatocyten in den kürzeren Versuchszeiten zwischen 5 und 45 min kleinere Einschlüsse zu erkennen, die sich durch Konfluenz vergrößern. Sie variieren hinsichtlich Größe und Elektronendichte. Man findet alle Übergangsstadien von einfachen Vacuolen mit wenig granulärer Substanz bis zu stärker verdichteten Einschlüssen. Häufiger werden in Einschlüssen Glykogenaggregate gesehen. Derartige Einschlüsse liegen bevorzugt in Sinusoidnähe, sind unregelmäßig geformt, zuerst von etwa Mitochondriengröße,

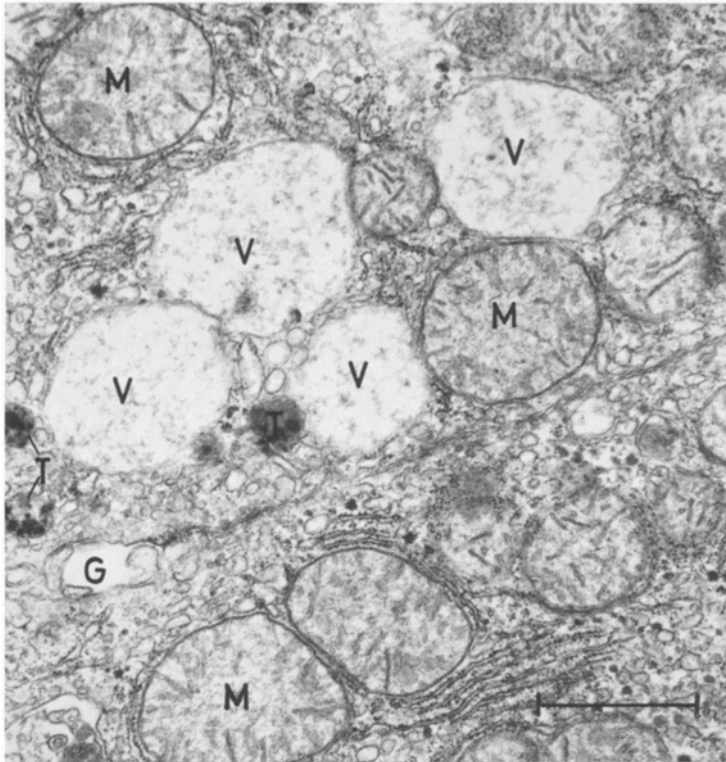


Abb. 3. Ausschnitt aus einer Parenchymzelle, 15 min nach Injektion von Sublimat und Tusche. *V* Vacuolen ohne Tusche, *T* Tuschepartikel in dense bodies, *G* Gallecapillare, *M* mäßig geschwollene Mitochondrien mit aufgehellter Matrix. Ges.-Vergr. 20000:1

können durch Konfluieren Zellkerngröße erreichen und runden sich dann ab. Am Gallepol liegen sie bevorzugt in späteren Stadien (6 Std). Ihr Durchmesser ist hier größer als der der am Gefäßpol gelegenen. Er schwankt zwischen ca. 1—8  $\mu$ . In den Anfangsstadien ist ihre Außenmembran unscharf und inkomplett ausgebildet. Meist sind sie in Glykogenbezirken zu sehen. Oft sind ihnen Glykogenareale hof förmig angelagert, so daß sie auch in glykogenarmer Umgebung deutlich hervortreten. In späteren Versuchsstadien werden derartige Glykogenaggregate in den Einschlüssen kaum mehr beobachtet, in Sternzellen treten sie nie auf. Außerdem ist in manchen Zellen eine verstärkte Membranvesikulation zu erkennen, die jedoch nicht nur auf den Bereich der Sinusoide beschränkt ist. Eine kleinvesiculäre Um-

wandlung, herdförmig auch stärkere Dilatation des endoplasmatischen Reticulum (ER), die teilweise auch die Membranbündel des rauhen ER betrifft, ist ebenfalls in der ganzen Zelle zu finden.

Nach Sublimatwirkung kommt es besonders rasch zur Ausbildung größerer Vacuolen (Abb. 3). Diese sind hier ebenso wie die kleinvesiculäre Umwandlung

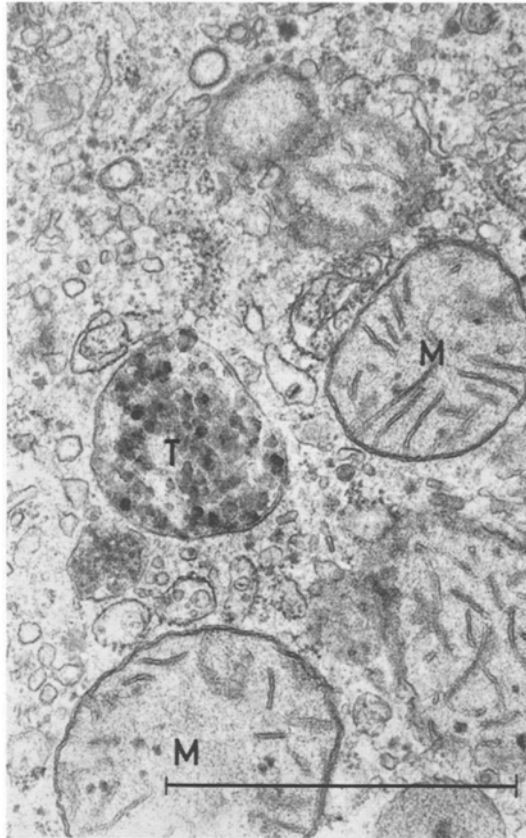


Abb. 4. In einer Parenchymzelle gelegener tuschehaltiger Einschluß (*T*), von Doppelmembran umgeben. 30 min nach Injektion von PCMB und Tusche. *M* Mitochondrien. Ges.-Vergr. 45000:1

des ER besonders in Sinusoidnähe ausgeprägt. Außerdem fällt eine Erweiterung des Disséschen Raumes und eine Reduktion der Leberzellmikrovilli auf.

Nach Tuschezusatz zur Injektionsflüssigkeit sind einmal die gleichen Vorgänge der Bildung intracytoplasmatischer Einschlüsse, jedoch ohne Tuscheartikel in den Leberzellen zu beobachten. Zum anderen ist zu erkennen, daß in geringem Ausmaß auch Tuscheartikel über den Disséschen Raum durch Membranvesikulation in die Leberzelle eingeschleust werden. Im Inneren der Zelle, also offenbar durch Konfluenz kleiner Vesicel entstanden, liegen größere Tuscheaggregate von maximal Mitochondriengröße (Abb. 4), die von einer Doppelmembran umschlossen sind. Häufiger sind kleinere Tuscheeinschlüsse in der Nähe von Golgifeldern oder

direkt in dessen erweiterten Membranen oder Vesikeln zu finden. Später, besonders ausgeprägt nach 24 Std, tritt eine Vermehrung von Lysosomen und Cyto-somen auf, die Tuscheartikel umschließen (Abb. 5). Bei zunehmender Substanzverdichtung können die Tuscheteilchen in diesen Organellen nicht mehr immer einwandfrei erkannt werden. Tuschebeladene Organellen kommen jetzt häufiger

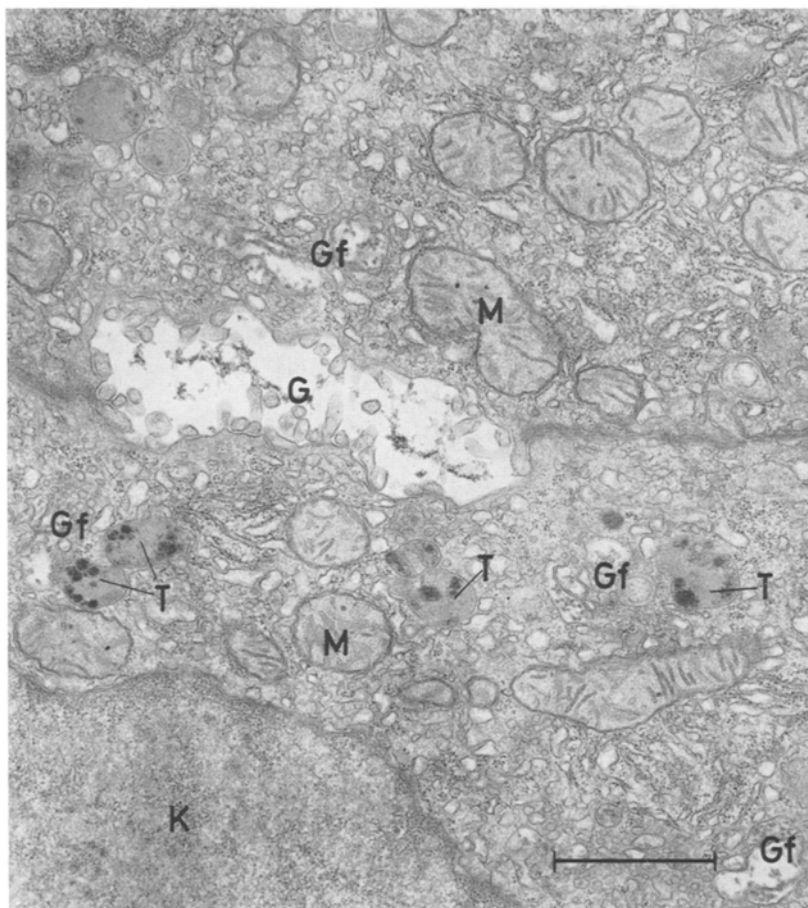


Abb. 5. Ausschnitt aus einer Parenchymzelle, 24 Std nach Injektion von Aqua dest. und Tusche. *K* Kern, *M* Mitochondrien, *G* Gallecapillare, *T* einzelne Tuschepartikel in Lysosomen, *Gf* Golgifeld. Ges.-Vergr. 20000:1

auch in Nähe der Gallecapillaren vor, ohne daß eine Ausschleusung nachweisbar war.

Dagegen finden sich in den typischen hyalinen Einschlüssen, wie sie auch ohne Tuschezusatz auftreten, nur ausnahmsweise Tuschepartikel. Nach Sublimatgabe ist die Tuscheaufnahme der Hepatocyten eher geringer.

In den Sternzellen sind unter allen Versuchsbedingungen sehr reichlich Einschlüsse unterschiedlicher Größe, Dichte und Zusammensetzung zu sehen (Abb. 6).

Es treten sowohl reine Tuschevacuolen als auch homogene Einschlüsse mit und ohne Tuscheartikel auf (Abb. 7). Insbesondere die Tuscheaggregate sind gegenüber den Leberzellen wesentlich zahlreicher und in größeren Dimensionen vorhanden. Teilweise sind in den Tuscheaggregaten auch Zellorganellenreste eingeschlossen. Dagegen werden nie glykogenhaltige Einschlüsse in den Sternzellen beobachtet.

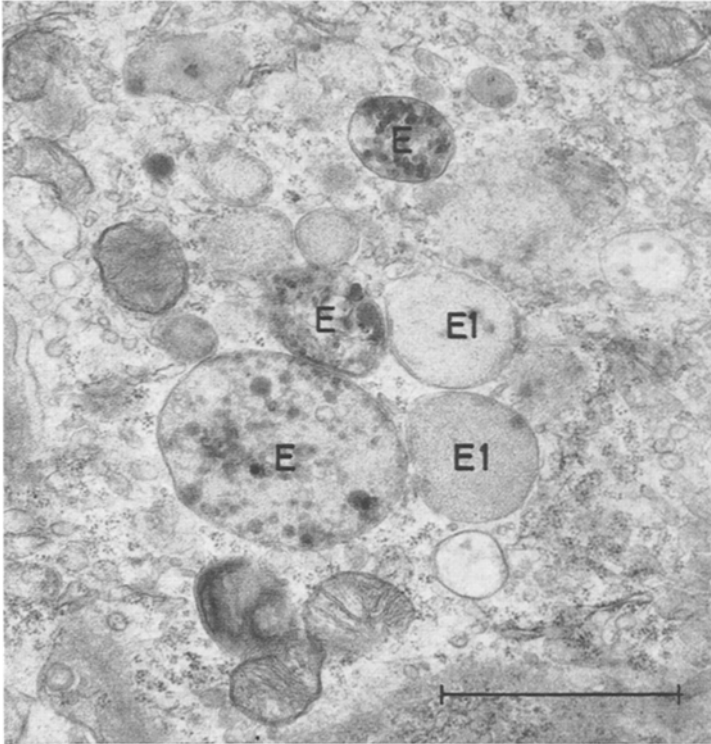


Abb. 6. Teil einer Sternzelle mit tuschehaltigen Einschlüssen (*E*) und solchen ohne Tuscheartikel (*EI*), 15 min nach Injektion von PCMB und Tusche. Ges.-Vergr. 30000fach

Bei Darstellung der *sauren Phosphatase* ist nach 24 Std bereits lichtoptisch eine schalenförmig verstärkte Reaktion um die hyalinen Einschlüsse zu erkennen. Elektronenmikroskopisch bietet sich an den größeren Einschlüssen das gleiche Bild. Außerdem sind stärkere Fermentaktivitäten auch innerhalb kleinerer, in Abbau befindlicher, vacuolisierter Leberzell- und Sternzeleinschlüsse zu erkennen. In den Sternzellen ist der Abbau aller Einschlüsse nach 24 Std bereits weiter fortgeschritten als in den Leberzellen.

### Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen in Bestätigung und Erweiterung der vorangegangenen Versuche (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966), daß die Leberzelle vermehrt Flüssigkeit und Serumeiweiße aufnimmt, wenn in den Sinusoiden ein verstärkter Flüssigkeits-

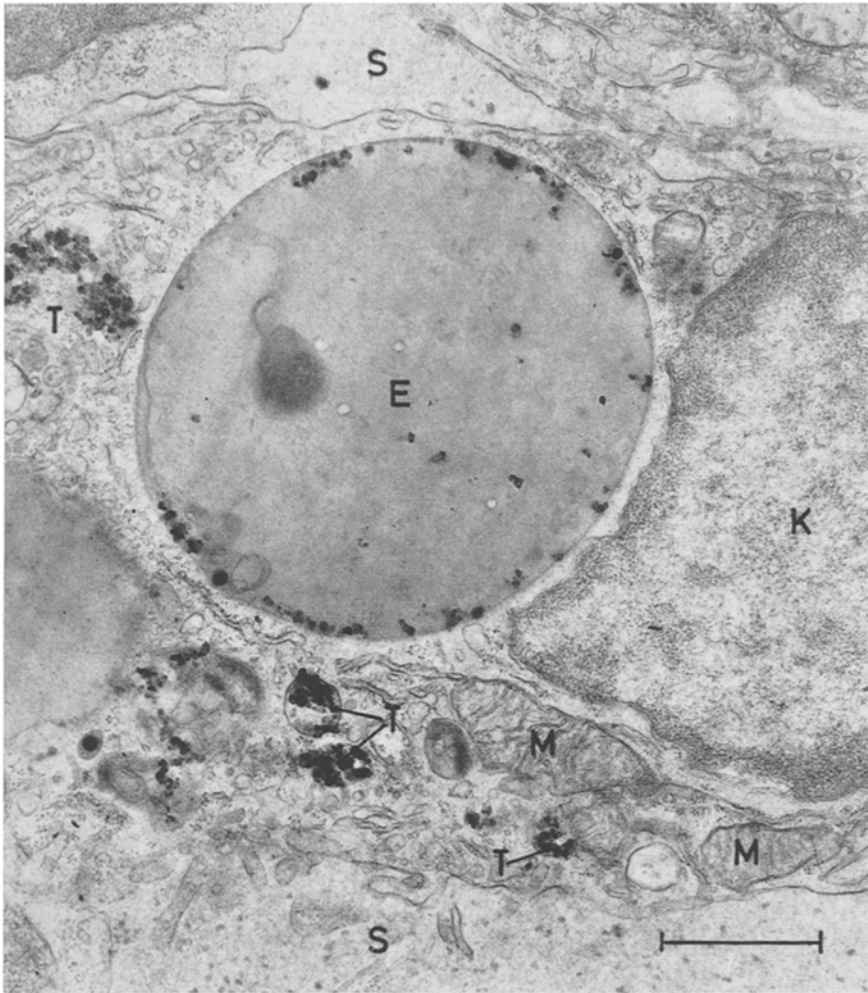


Abb. 7. Großer intracytoplasmatischer Einschußkörper (*E*) in einer Sternzelle mit vorwiegend randständigen Tuscheartikeln, 30 min nach Injektion von Aqua dest. und Tusche. *T* kleinere, membranumgebene Tuscheaggregate, *K* Kern der Sternzelle, *S* Sinusoidlichtung, *M* Mitochondrien. Ges.-Vergr. 20000:1

einstrom unter erhöhtem Druck stattfindet. Die Aufnahme erfolgt durch Pino-cytosevacuolen, die rasch zu größeren elektronendichteren Gebilden bis zu ausgeprägten „hyalinen Einschußkörpern“ konfluieren. Auch lichtmikroskopisch werden sie dabei zunehmend dichter (zuerst Goldner-grün, dann Goldner-rot). Die nach etwa 6 Std beginnenden Abbauerscheinungen sind nach 24 Std wohl weiter fortgeschritten, aber noch nicht abgeschlossen. Der morphologisch erkennbare Abbau findet seine Parallele in der Aktivität der sauren Phosphatase. Während nach 6 Std nur erste Ansätze einer verstärkten Randreaktion im Cytoplasma und in benachbarten Lysosomen vorlagen (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966), sind



nach 24 Std bereits stärkere Fermentaktivitäten lichtoptisch und elektronenmikroskopisch nachweisbar.

Die zeitlichen Verhältnisse des Eiweißabbaus in der Leberzelle entsprechen damit etwa den lichtmikroskopischen Beobachtungen von STRAUSS (1964) über den Abbau von Meerrettich-Peroxydase in der Rattenleber. Die von ihm lichtmikroskopisch vermutete Konfluenz von Phagosomen (Pinocytosevacuolen) mit Lysosomen haben wir allerdings elektronenmikroskopisch nicht beobachten können.

Ähnliche Vorgänge spielen sich erwartungsgemäß auch in den Sternzellen ab, nur werden die Einschlüsse hier nicht so große wie in den Leberzellen. Offenbar verarbeiten die Sternzellen die aufgenommene Flüssigkeit rascher, ebenso wie auch der Abbau des phagocytierten Materials in den Sternzellen schneller erfolgt.

Die Aufnahme der Tuscheartikel in die Leberzellen geschieht überraschenderweise nicht zusammen mit dem Flüssigkeits- und Eiweißstrom. Die nur elektronenmikroskopisch erkennbaren Mengen aufgenommener Tuscheartikel liegen fast immer in kleinen Vacuolen separat von den großen Pinocytosebläschen. Die erwartete Markierung der Einschlüsse mit Tusche bleibt aus, im Gegensatz zu der möglichen Markierung mit Evans Blau oder Hämoglobin (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966).

Es wurde bereits einleitend darauf hingewiesen, daß Phagocytosevorgänge in Leberzellen mehrfach beschrieben sind. Insbesondere seit den grundlegenden Untersuchungen von HAMPTON (1958) ist bekannt, daß die Leberzellen phagocytierte Partikel sowohl am Gallenpol als auch am Gefäßpol rasch aufnehmen und zur Gegenseite transportieren können. Die erste Ausscheidung von Thorotrastpartikeln erfolgt bereits nach 30 min. Der Aufnahmemechanismus bei Pinocytose und Phagocytose scheint grundsätzlich gleich. „Pinocytose ... ist damit eine Art Phagocytose in kleineren Dimensionen“ (GRUNDMANN, 1964).

Trotzdem müssen wir aus unseren Ergebnissen folgern, daß zumindest für die Leberzelle Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme und der weiteren intracellulären Verarbeitung von Flüssigkeit und geformten Partikeln bestehen.

Nach diesen Beobachtungen ist es sehr unwahrscheinlich, daß mit den Serumeiweißen auch Zelltrümmer, wie sie bei der intrasplenischen Injektion sicher entstehen, in die Leberzellen eingeschleust werden. Die in den Einschlüssen vorhandenen Organellenreste sind damit als zelleigene Bestandteile im Sinne einer partiellen Zellnekrose bzw. Autophagosomen anzusehen (ROSCHLAU u. KEMMER, 1966) s. auch ASHFORD u. PORTER, 1962; sowie HÜBNER, 1965a.

Die vorwiegend in Frühstadien der Einschlüsse auftretenden Glykogengranula sind ebenfalls ein Hinweis dafür, daß Cytoplasmabestandteile mit in die Einschlüsse eingehen.

Als weiteres Argument für einen grundsätzlichen Unterschied zwischen Pinocytose und Phagocytose können die Befunde nach Sublimatgabe dienen. Während der Flüssigkeitseinstrom in die Leberzelle nach Sublimatinjektion stark zunahm, war die Tusche-phagocytose eher geringer geworden als nach intrasplenischer Injektion anderer Flüssigkeiten.

Über den *Einfluß einer zusätzlichen Noxe auf die Phagocytose* der Leberzelle finden sich Hinweise bei HÜBNER (1965a, b). HÜBNER sah eine vermehrte

Thorotrastspeicherung der Leberzellen nach vorheriger Allylkoholgabe. Auch die *Lokalisation des phagocytierten Materials* scheint durch zusätzliche Noxen beeinflusst zu werden, denn HÜBNER fand die Thorotrastpartikel nur in Vacuolen mit Einheitsmembranen. Dagegen beschrieben HAMPTON (1958) Thorotrast sowie Quecksilbersulfid und WESSEL u. Mitarb. (1966) Kupferpartikel auch im Cytoplasma der Leberzellen. Wir sahen sichere Tuscheartikel im Cytoplasma nur bei Sternzellen. Im Gegensatz zu den Befunden von HÜBNER wiesen unsere Tuschevacuolen Doppelmembranen auf, wie sie ARAI (1960) auch an Tuschevacuolen in Sternzellen beschrieb.

### Literatur

- ALTMANN, H. W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an der Katze. Frankfurt. Z. Path. **60**, 376—494 (1949).
- Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 2, T. 1, S. 419—612. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- ARAI, S. H.: An electron microscope study on the phagocytosis of the reticuloendothelial cells. Sapporo med. J. **17** (5), 299—310 (1960).
- ASHFORD, TH. P., and K. R. PORTER: Cytoplasmic component in hepatic cell lysosomes. J. Cell Biol. **12**, 198—202 (1962).
- CASLEY-SMITH, J. R., and P. C. READE: An electron microscopical study of the uptake of foreign particles by the livers of foetal and adult rats. Brit. J. exp. Path. **46**, 473—480 (1965).
- COSSEL, L.: Die menschliche Leber im Elektronenmikroskop. Untersuchungen an Leberpunkttaten, S. 28 ff. Jena: Gustav Fischer 1964.
- DAVID, H.: Submikroskopische Ortho- und Pathomorphologie der Leber, S. 32 ff. Berlin: Akademie-Verl. 1964.
- , A. HECHT u. I. UERLINGS: Elektronenmikroskopische Befunde an der experimentellen Stauungsleber. Acta biol. med. germ. **15**, 513—526 (1965).
- ESCOLA, J., u. E. THOMAS: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Lokalisation der sauren Phosphatase im Reaktionsbereich experimentell erzeugter Hirngewebsnekrosen. Acta neuropath. (Berl.) **4**, 380—391 (1965).
- GRUNDMANN, E.: Allgemeine Cytologie. Stuttgart: Georg Thieme 1964.
- HAMPTON, J. C.: An electron microscope study of the hepatic uptake and excretion of submicroscopic particles injected into the blood stream and into the bile duct. Acta anat. (Basel) **32**, 262—291 (1958).
- HIRSCH, G. C.: Phagozytose. In: Das Cytoplasma. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. von F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET, Bd. 2, Teil 1. Die Zelle. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- HÜBNER, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pinocytose der Leber nach Injektion makromolekularer Substanz. Frankfurt. Z. Path. **71**, 498—510 (1962).
- Zur gegenseitigen Beeinflussung von Allylkoholvergiftung und Thorotrastspeicherung in der Leber der Maus. Tagg für Elektronenmikroskopie vom 26.—30. 9. 1965 in Aachen, S. 64—66.
- Zur Genese der großen cytoplasmatischen Einschlussvakuolen. Naturwissenschaften **52**, 136—137 (1965).
- KETTLER, L.-H.: Parenchymschädigungen der Leber. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **37**, 1—206 (1954).
- Speicherungen — Phagozytose. In: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie von E. KAUFMANN u. M. STAEMMLER, 11. u. 12. Aufl. Bd. 2, Teil 2. S. 1033—1036. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.
- LEWIS, W. H.: Pinocytosis. Bull. Johns Hopk. Hosp. **49**, 17—27 (1931).
- REYNOLDS, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. **17**, 208—212 (1963).

- RIEDEL, B.: Eine schnelle Methode zur Darstellung des juxtaglomerulären Apparates in sog. dicken Schnitten Vestopal W-, Araldit- und Epon-eingebetteten Materials. Z. mikr.-anat. Forsch. **74**, 209—214 (1966).
- ROSCHLAU, G., u. CHR. KEMMER: Vergleichende histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentell erzeugten intrazytoplasmatischen hyalinen Einschlußkörpern der Leber. Beitr. path. Anat. **134**, 341—369 (1966).
- STRAUS, W.: Cytochemical observations on the relationship between lysosomes and phagosomes in kidney and liver by combined staining for acid phosphatase and intravenously injected horseradish peroxidase. J. Cell Biol. **20**, 497—507 (1964).
- WESSEL, W., P. GEDIGK u. O. GLERSBERG: Elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an Kaninchenlebern nach intravenöser Injektion organisch gebundenen Kupfers. Virchows Arch. path. Anat. **340**, 206—230 (1966).

Doz. Dr. G. ROSCHLAU  
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie  
X 80 Dresden, Fetscherstr. 75