

## Ultrastrukturelle Veränderungen der Speicheldrüsenacini nach experimenteller Äthionineinwirkung\*

K. DONATH, P. FEUSTEL und G. SEIFERT\*\*

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert)

Eingegangen am 15. Mai 1971

### Ultrastructural Changes of the Acini of the Salivary Glands Following Experimental Administration of Ethionine

**Summary.** Morphological and ultrastructural changes in the salivary glands were investigated after treatment with daily intraperitoneal injections of ethionine (0.2 mg/g body weight) for 10 days in female Wistar rats. Initial changes are the vacuolization of the rough endoplasmic reticulum. Later the membrane-bound ribosomes disappear, partial damage of endoplasmic membranes develops, osmophilic cytoplasmic condensations appear, the Golgi apparatus becomes vesiculated, enzyme granules vanish and the nuclei change. The morphological alterations induced by ethionine occurred much earlier in the parotid gland than in the submandibular gland. In addition, cristalloid particles appeared in mucoid vacuoles of submandibular gland after eight days treatment with ethionine. The morphological findings after ethionine treatment represent metabolic impairment of secretory and enzymatic metabolism in the salivary glands.

**Zusammenfassung.** Bei weiblichen Wistar-Ratten wurden die Veränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen unter der Einwirkung von Äthionin (0,2 mg/g Körpermengen pro die intraperitoneal) über einen Zeitraum von 10 Tagen an Semidiünnsschnitten (Toluidinblaufärbung) und elektronenmikroskopisch untersucht. Die initialen Veränderungen bestehen in einer vacuolären Transformation des rauen endoplasmatischen Reticulums. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Auflösung der membrangebundenen Ribosomen, zu einem partiellen Zerfall der endoplasmatischen Lamellen und zu fokalen Cytoplasmakondensaten mit Einschluß osmophiler Partikel, außerdem zu einer Vesikulation des Golgiefeldes, zur Auflösung der Enzymgranula und zu Zellkernveränderungen. Die äthioninbedingten Strukturumwandlungen sind in der Parotis zeitlich früher und stärker ausgeprägt als in der Submandibularis. Ein zusätzlicher Befund stellt das Vorkommen von kristalloiden Partikeln in den Schleimvacuolen der Submandibularis am 8. Versuchstag dar. Die Veränderungen sind ein Beispiel für metabolisch ausgelöste Sekretionsstörungen der Enzym- und Mucinbildung (Proteo- und Mucodyschylie).

Metabolische Faktoren führen durch Alterationen des Zellstoffwechsels zu ultrastrukturellen Veränderungen der Zellorganellen. Unter experimentellen Bedingungen lassen sich aus dem zeitlichen Ablauf und der Lokalisation der Zellveränderungen Rückschlüsse auf den Stofftransport und Stoffwechsel der einzelnen Zellsysteme ziehen. Zu erwähnen sind Eingriffe in den DNS- oder RNS-Stoffwechsel (Chloramphenicol, Tetracyclin, Chloroquin, Puromycin; Imai, 1966; Fedorko, 1968; Longnecker und Farber, 1967; Longnecker et al., 1968; u.a.) oder

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

\*\* Herrn Prof. Dr. Dr. hc. C. Krauspe zum 76. Geburtstag gewidmet.

die Verabfolgung abartiger Aminosäuren (Äthionin, Azoserin, Aminocyclopentan, Thienyl- und Furylalanin; Doerr, 1952; Seifert und Giesecking, 1962; Herman und Fitzgerald, 1962; Boquist, 1969; Chenard und Auger, 1968; Hruban et al., 1965; u.a.). Die Mehrzahl der Untersuchungen wurden am Pankreas oder der Leber (Miyai und Ritchie, 1970; Miyai et al., 1970; Shinozuka et al., 1970; u.a.) durchgeführt.

In der vorliegenden Studie sollen die unter Äthionineinwirkung auftretenden Veränderungen der Speicheldrüsenacini näher analysiert werden. Am Modell der Äthioninschädigung soll versucht werden, einen *Beitrag zur Sekretionspathologie* im Hinblick auf folgende Fragen zu geben: 1. Auswirkung der Äthioninschädigung auf die an der Enzymsbildung beteiligten Zellorganellen, 2. Vergleich des Schädigungsmusters in den unterschiedlich differenzierten Acini der Parotis, Submandibularis und Sublingualis, 3. Anpassungsreaktionen der Zelle an den veränderten Metabolismus.

### Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten die großen Kopfspeicheldrüsen von 19 weiblichen Wistar-Ratten mit einem Alter von 4—6 Wochen und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 110—130 g. Die Tiere erhielten 1mal täglich Äthionin (d, 1-Äthionin) als 2%ige wäßrige, körperwarme Lösung in einer Dosierung von 0,2 mg/g Körpergewicht intraperitoneal verabfolgt. Die Versuchsdauer betrug 10 Tage mit einer Maximaldosis von 244 mg Äthionin. Pro Tag wurde je 1 Tier jeweils 3 Std nach der letzten Äthionininjektion in leichter Äthernarkose getötet. 7 Ratten wurden ohne weitere Behandlung zur Kontrolle parallel untersucht.

Für die lichtmikroskopischen Befunderhebungen wurden die Speicheldrüsen der einen Seite, nachdem sie sauber präpariert und gewogen worden waren, in Formalin fixiert und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, Astrablau, PAS-Reaktion, v. Kossa-Reaktion (weitere Einzelheiten s. Feustel, 1971).

Die Fixierung der Speicheldrüsen für die elektronenmikroskopische Bearbeitung erfolgte in 3% Glutaraldehyd in Cacodylatpuffer (pH 7,4) für 2 Std und anschließend für 2 Std in 1,33% s-collidengepufferter Osmiumtetroxydlösung. Das Gewebe wurde in Epon 812 eingebettet. Die Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau (pH 11) gefärbt. Die Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und an den Elektronenmikroskopen Zeiss EM 9A sowie Philipps EM 300 bei einer KV-Spannung von 80 ausgewertet.

### Ergebnisse

#### 1. Pathohistologische Befunde

Unter Hinweis auf frühere histologische Untersuchungen (Seifert, 1960) soll nur eine kurze Zusammenstellung der an Semidünnschnitten erhobenen Befunde erfolgen.

a) *Parotis*. Die Zellen einzelner Acini zeigen 3 Std nach der 1. Äthionininjektion eine Aufhellung des Cytoplasmas und eine hydropische Schwellung. Veränderungen an den Sekretgranula sind nicht erkennbar (Abb. 1a). Nach dem 2. Versuchstag ist das Volumen der Acinuszellen doppelt so groß wie das der Kontrolltiere. Sekretgranula sind zu diesem Zeitpunkt nicht sichtbar. Das Cytoplasma ist feintropfig aufgehellt; die basal verlagerten Zellkerne sind kleiner und zeigen randliche Chromatinverdichtungen (Abb. 1b). Einzelzellnekrosen und Acinusuntergänge treten vereinzelt zwischen dem 2. und 4. Versuchstag auf. Die Zygomengranulabildung setzt mit dem 5. Versuchstag wieder ein. An den folgenden

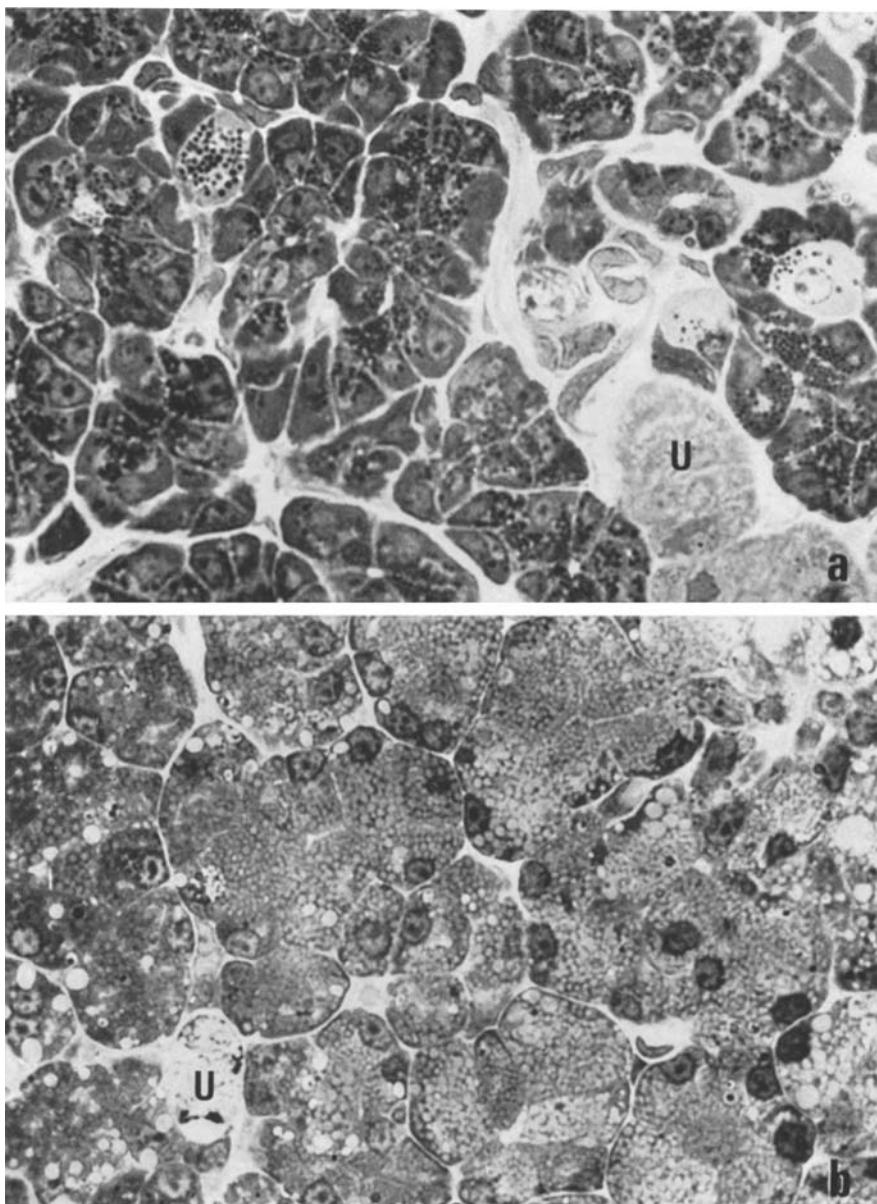


Abb. 1a u. b. Ratten-Parotis. a 1. Versuchstag: erweiterte Intercellularräume; hydropische Cytoplasmaschwellung einzelner Acinuszellen; Acinusuntergänge mit pyknotischen Zellkernen (U); deutliche Zymogengranula. b 3. Versuchstag: Schwellung der Acinuszellen mit feintropfiger Cytoplasmaaufhellung; peripher verlagerte Zellkerne mit randlichen Chromatinverdichtungen; gestörte Zymogensynthese. Einzelzellnekrosen (U). Semidünnnschnitt, Toluidinblau.  
1200×

Tagen weicht die Acinusstruktur nicht wesentlich vom histologischen Bild des ersten Tages ab.

b) *Submandibularis*. Die initialen Veränderungen an den Acinuszellen der Submandibularis finden sich nach 3 Versuchstagen. Die Veränderungen bestehen vorwiegend in einer hydropischen Schwellung und feinwabigen Aufhellung des Cytoplasmas. Ein basaler Cytoplasmasaum ist zwischen dem 3. und 5. Versuchstag nicht sichtbar. Herdförmige Auflösungen der Acini werden am 6. und 7. Versuchstag erkennbar. Am 9. Versuchstage finden sich deutliche Regenerationserscheinungen mit Ausbildung der basalen Ergastoplasmazone.

c) *Sublingualis*. Gegen Versuchsmitte tritt eine Aufhellung des Cytoplasmas der Acinuszellen auf. Einzelzellnekrosen werden nur gelegentlich um den 7. Versuchstag beobachtet.

## 2. Elektronenmikroskopische Befunde

Nach Einwirkung von Äthionin sind die ultrastrukturellen Veränderungen an den Acinuszellen der Parotis und Submandibularis weitgehend identisch, allerdings in bezug auf die Intensität der Ausprägung innerhalb einer Drüse unterschiedlich ausgeprägt. In der zeitlichen Entwicklung der ultrastrukturellen Befunde zeigen die großen Kopfspeicheldrüsen ein unterschiedliches Verhalten.

a) *Parotis*. 3 Std nach der ersten Äthionininjektion treten im Kanalsystem des *endoplasmatischen Reticulum* der Acinuszellen blasenförmige oder sackartige Erweiterungen auf (Abb. 2). Ebenso ist der perinukleäre Raum von diesen Veränderungen betroffen. Die Einlagerungen von feingranulärem Material in das Grundcytoplasma führen zu einer weitgehenden Destruktion der parallelen Anordnung des endoplasmatischen Reticulum zwischen dem 2. und 5. Versuchstag. Innerhalb der feingranulären Ablagerungen liegen Bruchstücke des endoplasmatischen Reticulum in verzweigter oder Ringform. Anteile des parallel verlaufenden endoplasmatischen Reticulum und der Zellkerne werden an die Zellperipherie verlagert. In einzelnen Acinuszellen sieht man Teile des endoplasmatischen Reticulum in spiralförmig aufgerollter Form (Abb. 3). Am 4. und 5. Versuchstag bilden sich osmiophile Plaques von 4—6  $\mu$  Durchmesser, die sich bei stärkerer Vergrößerung als Cytoplasmakondensate darstellen (Abb. 4). Diese Cytoplasmakondensate können bis zur Zellkerngröße anwachsen. Zur gleichen Zeit sieht man vereinzelt in Kernnähe paarige, nadelartige Körper von etwa 2  $\mu$  Länge (Abb. 4). Zu einem Verlust der membrangebundenen *Ribosomen* kommt es zwischen dem 2. und 5. Versuchstag. Während anfangs nur einzelne Ribosomen fehlen, sieht man am 3. Versuchstag an der äußeren Kernmembran und an den Cytomembranen ganze Abschnitte ohne Ribosomenbesatz (Abb. 5). Im Cytoplasma treten zu diesem Zeitpunkt Aggregate von Polysomen auf, besonders im Bereich der Golgi-Komplexe. Zwischen dem 3. und 5. Versuchstag sind die *Golgi-Felder* vergrößert. Es treten vermehrt unterschiedliche große, von glatten Membranen begrenzte Vesikel auf. Einzelne größere Vesikel enthalten eine lockere fädige Substanz. Die basal verlagerten Zellkerne sind entrundet und zeigen eine deutliche Chromatinverdichtung im Randgebiet. Die Nucleoli sind zu diesem Zeitpunkt häufig vacuolisiert. Nach dem 5. Versuchstag bilden sich die Veränderungen langsam zurück. Die *Zymogengranulasynthese*, die zwischen dem 3. und 5. Versuchstag deutlich gestört war, setzt am 6. Versuchstag wieder ein.

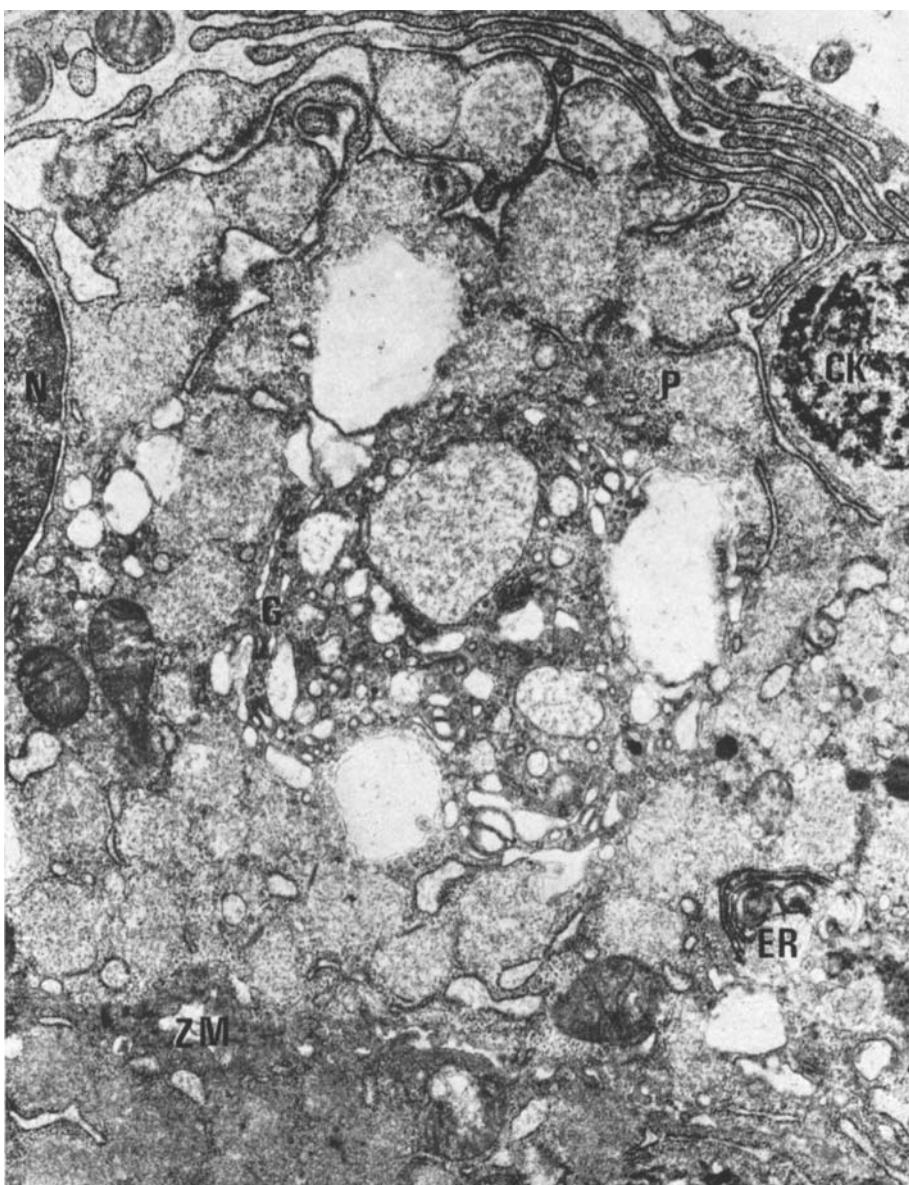


Abb. 2. Ratten-Parotis (3. Versuchstag): ausgedehnte Ablagerungen von feingranulären Substanzen im Grundcytoplasma; gestörte Zymogensynthese. Fragmentation des endoplasmatischen Reticulum (ER); vergrößertes Golgi-Feld (G) mit zahlreichen Vesikeln und Polysomenaggregaten (P). Kondensiertes Cytoplasma (CK). Zellkern (N); Zellgrenzmembran (ZM).  
12300×

b) *Submandibularis*. Im Gegensatz zur Parotis treten die ersten sichtbaren Veränderungen an den Acinuszellen der Submandibularis nach dem 2. Versuchstag auf. Ganz vereinzelt finden sich sackförmige Erweiterungen im Kanalsystem



Abb. 3. Ratten-Parotis (3. Versuchstag): feingranuläre Substanzen (Polysomen ?) im Grundcytoplasma; spiraling aufgerolltes endoplasmatisches Reticulum. Golgi-Feld mit kondensierenden Vacuolen und osmophilen Körper (G). Zellkern (N).  $26\,000\times$

des endoplasmatischen Reticulum. Zwischen 5. und 8. Versuchstag treten in einzelnen Acinuszellen feingranuläre Ablagerungen entweder im Bereich der Mucin-vacuolen oder im Grundcytoplasma auf (Abb. 6). Das endoplasmatische Reticulum der Zellen mit feingranulären Ablagerungen im Grundcytoplasma ist weitgehend

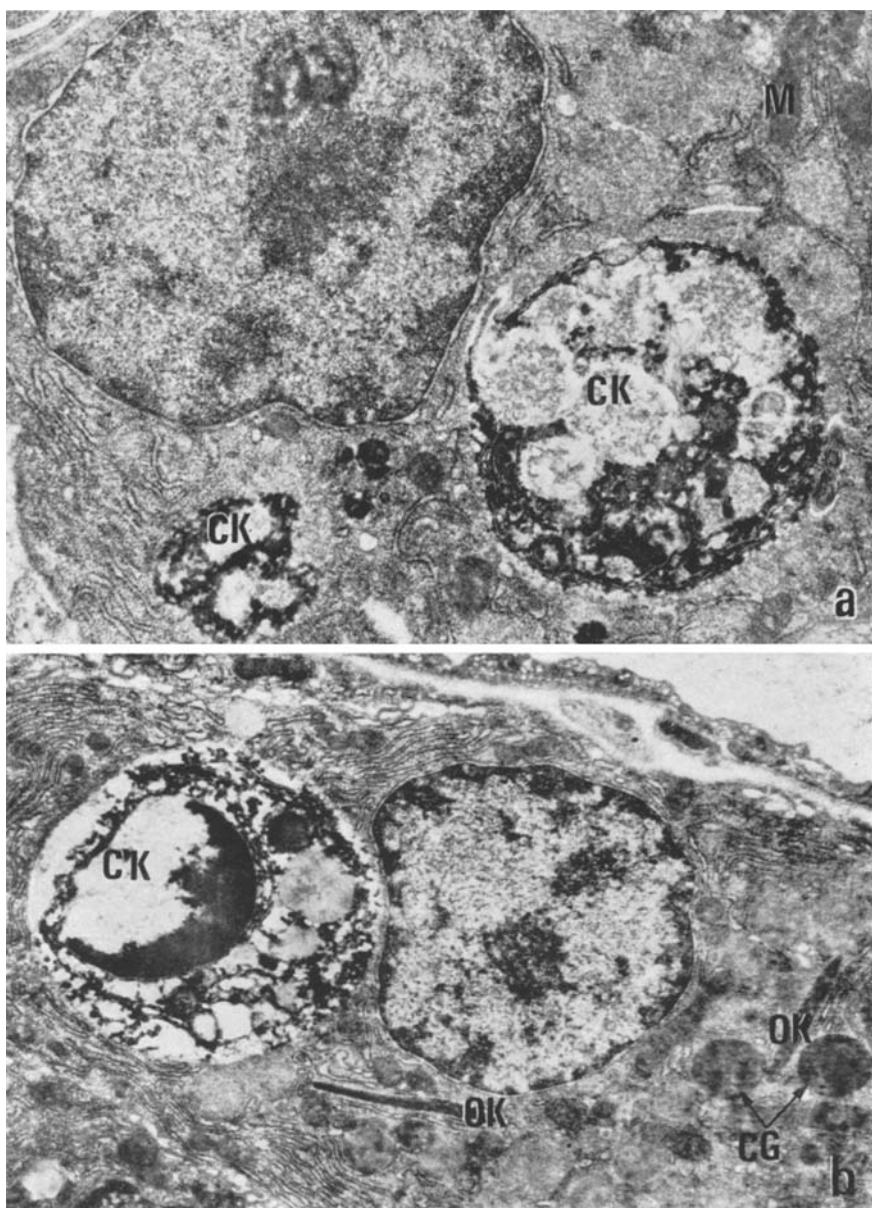


Abb. 4a u. b. Ratten-Parotis. a 3. Versuchstag: Cytoplasmakondensate (CK) umgeben von feingranulären Substanzen. Mitochondrien (M). 12600 $\times$ . b 6. Versuchstag: nadelartige, osmiophile Körper (OK) in Kernnähe; in Auflösung stehendes Cytoplasmakondensat (CK). Unterschiedlich große Zymogengranula (CG). 9660 $\times$

fragmentiert; teilweise sieht man ribosomenbesetzte Vesikel, Cytoplasmakondensate finden sich vereinzelt schon am 5. Versuchstag innerhalb der feingranulären Substanz einzelner Acinuszellen. Am 8. Versuchstag treten in den Mucinovacuolen

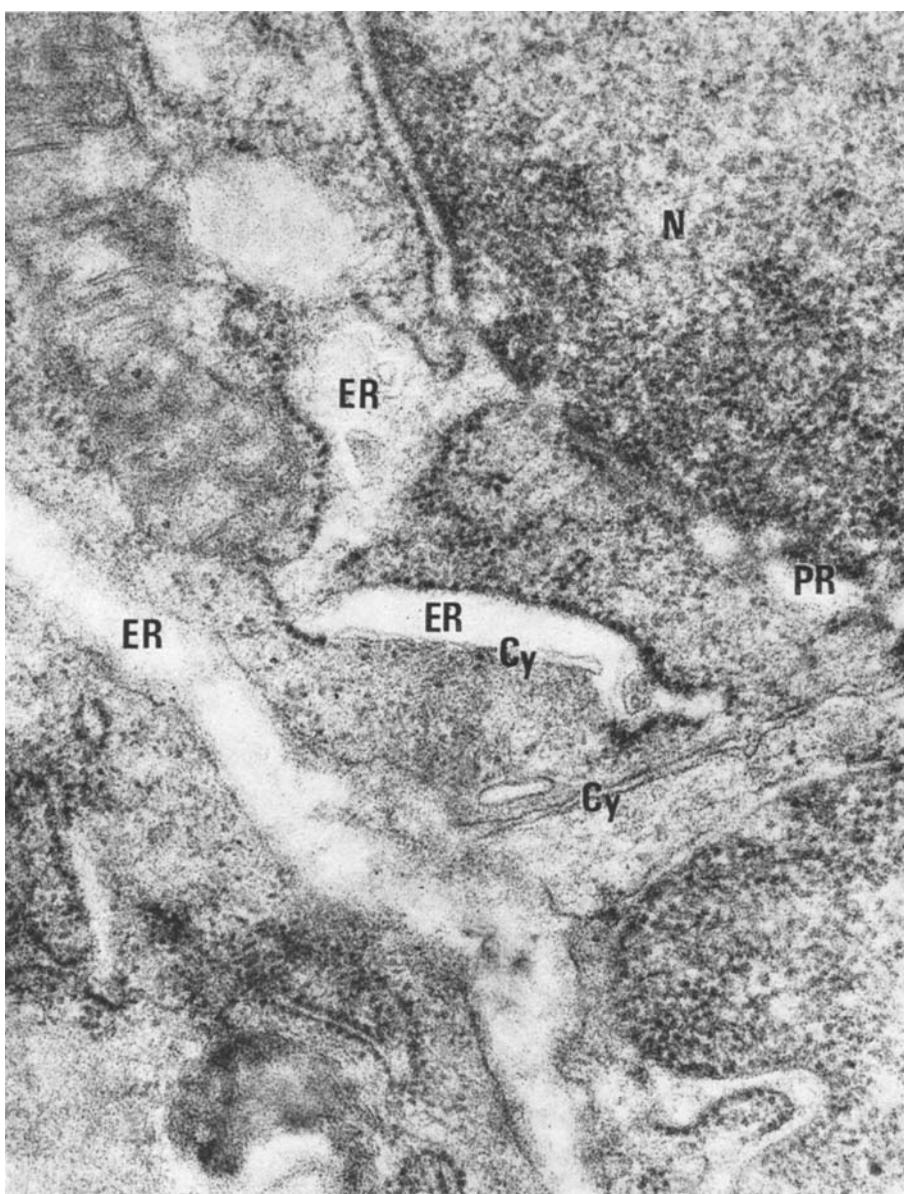


Abb. 5. Ratten-Parotis (3. Versuchstag); Acinuszellausschnitt; Verlust der Ribosomen an den Cytomembranen (*Cy*); erweiterter perinuklearer Raum (*PR*) und erweiterte Kanallichtungen des endoplasmatischen Reticulum (*ER*). Zellkern (*N*). 51300×

Kristalloide auf (Abb. 7). Einzelne Acinuszellen sind fast vollständig mit feingranulärer Substanz angefüllt, in denen Bruchstücke des endoplasmatischen Reticulum und einzelne Mitochondrien verstreut liegen. Die *Golgi-Komplexe* sind gering am 8. und 10. Versuchstag vergrößert; es finden sich vermehrt membran-

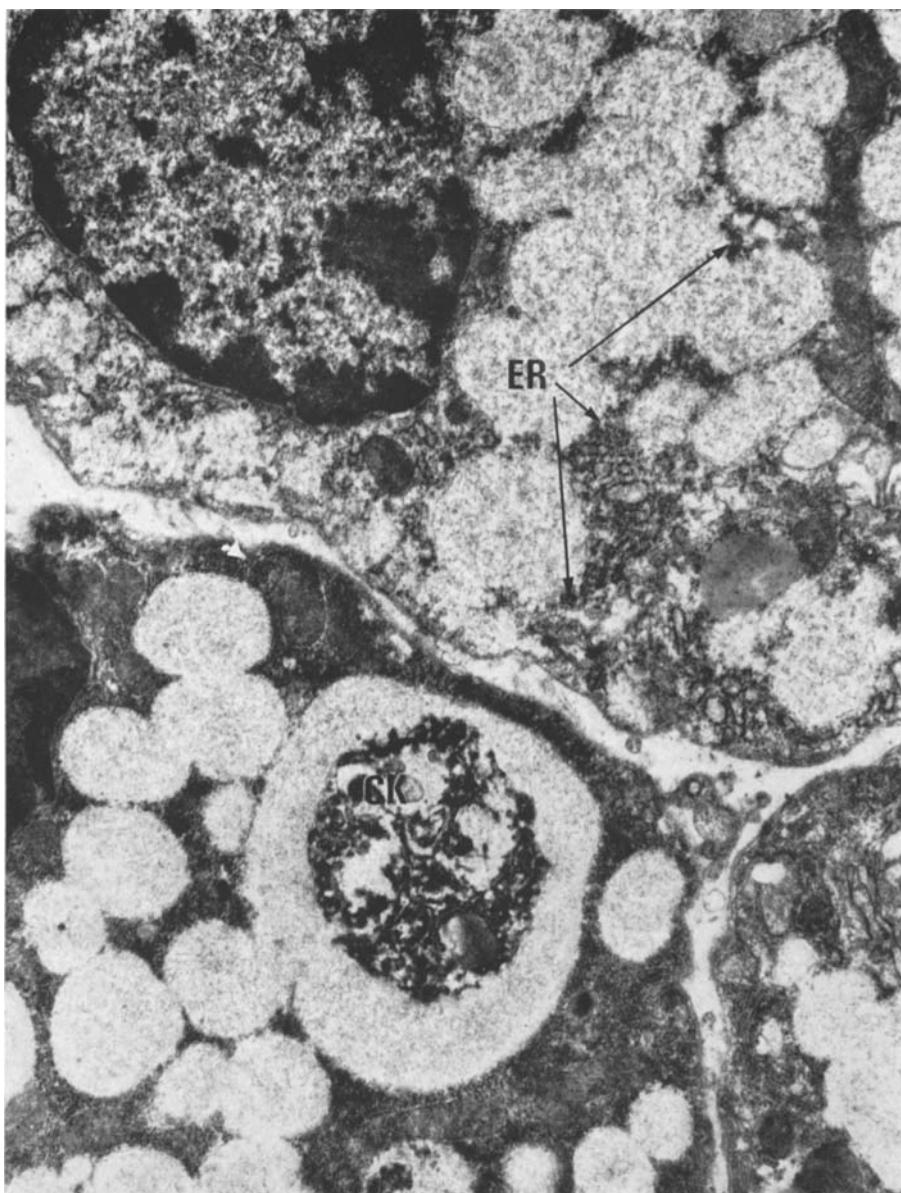


Abb. 6.: Ratten-Submandibularis (5. Versuchstag): Cytoplasmakondensat (CK) inmitten von feingranulären Substanzen; Konfluenz feingranulärer Substanzen und Fragmentation des endoplasmatischen Reticulum (ER).  $13500\times$

begrenzte Vesikel. Die *Mitochondrien* zeigen vereinzelt eine geringe zentrale hydro-  
pische Schwellung zwischen dem 7. und 9. Versuchstag. Gegen Versuchsende  
(9./10. Tag) finden sich vermehrt blasenförmige Aufreibungen in den intercellu-

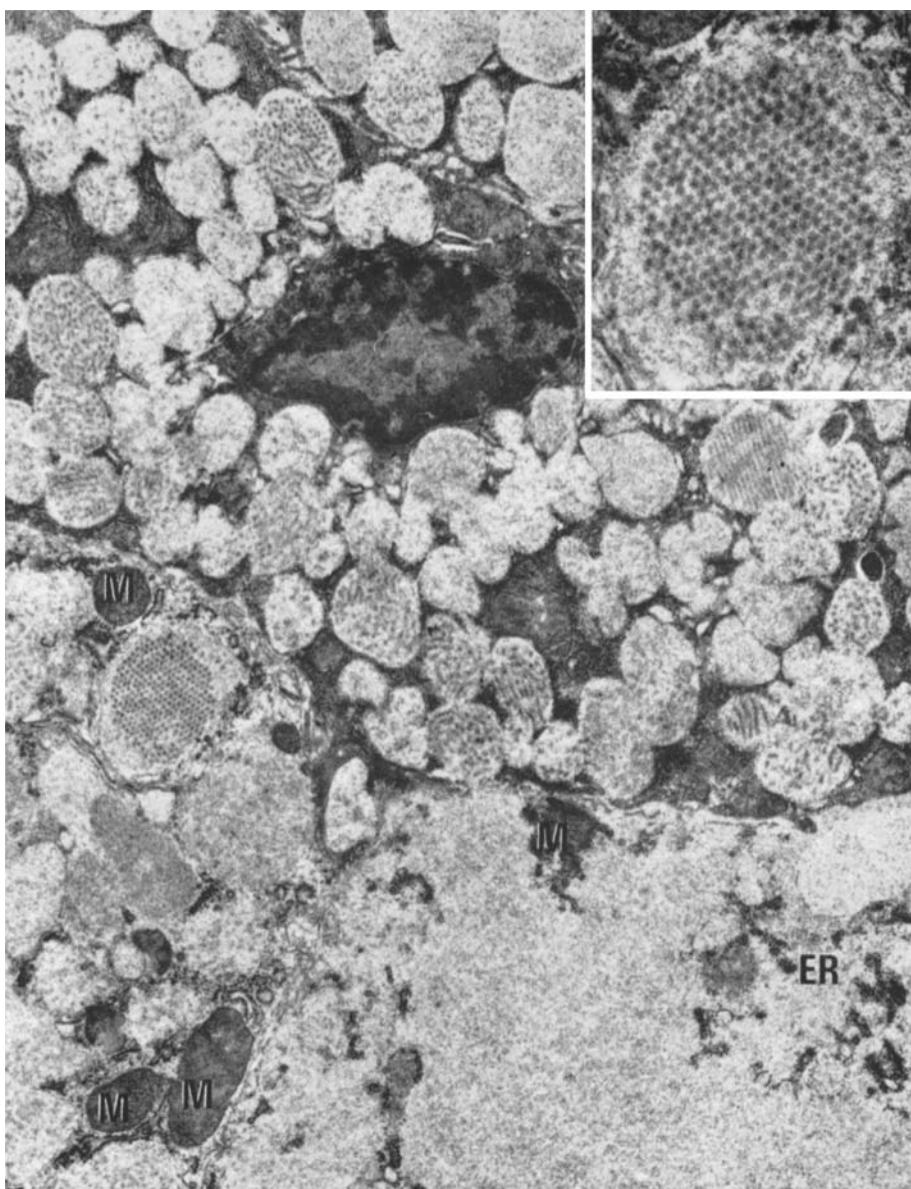


Abb. 7. Ratten-Submandibularis (8. Versuchstag); konfluierende feingranuläre Substanzen mit eingelagerten Resten des fragmentierten endoplasmatischen Reticulum (ER) und einzelnen Mitochondrien (M). Zahlreiche Kristalloide (Inset 26000 $\times$ ). 11400 $\times$

lären Räumen, in die kleinere Mikrovilli hineinragen. Das endoplasmatische Reticulum liegt deutlich sichtbar in paralleler Anordnung am basalen Zellpol.

c) *Sublingualis*. Die durch Äthionin bedingten Schäden an der Acinuszelle der Sublingualis sind geringer und treten nur ganz vereinzelt auf. Die frühesten Ver-



Abb. 8. Ratten-Sublingualis (6. Versuchstag): spiralig aufgerolltes endoplasmatisches Reticulum an der Zellbasis. Zellkern (N). Mitochondrien (M). Schleimvacuolen (SV).  $25\,650\times$

änderungen finden sich nach 6 Versuchstagen. Die Kanallichtungen des *endoplasmatischen Reticulum* sind etwa gleichmäßig erweitert. Häufig trifft man auf spiralig aufgerolltes endoplasmatisches Reticulum (Abb. 8). Gelegentlich sieht man einzelne Cytoplasmakondensate innerhalb der Schleimmassen. Flüchtige Ab-

lagerungen feingranulärer Substanzen im Cytoplasma treten nur herdförmig auf. Die Mitochondrien und Golgi-Areale zeigen keine Veränderungen.

### Diskussion der Befunde

Äthionin führt biochemisch zu einer Hemmung der RNS- und Proteinsynthese der Zelle, bedingt durch einen Abfall der cellulären ATP-Konzentration infolge Bildung von S-Adenosyläthionin und eine Veränderung der cytoplasmatischen RNS durch Alkylierung des Guanins (Farber et al., 1964; Miyai und Steiner, 1967; Shinozuka et al., 1968; u. a.). Kurzzeitversuche bewirken eine Verhinderung des cytoplasmatischen RNS-Ersatzes, Langzeitversuche einen Aktivitätsanstieg einiger Leberenzyme (Meldolesi et al., 1967). In letzter Zeit sind besonders die Kern- und Nucleolusveränderungen der Leber unter Äthionineinwirkung und die reparativen Strukturwandlungen unter dem zusätzlichen Einfluß von Methionin, Glucose oder anderen Substraten untersucht worden (Shinozuka et al., 1970; Miyai et al., 1970). Die bisherigen Ergebnisse über äthionininduzierte Speicheldrüsenveränderungen sind auf Grund lichtmikroskopischer Beobachtungen erhoben worden (Seifert, 1960; Ulmansky et al., 1967 und 1969). Die Befunde an Semidünn schnitten unserer Untersuchungsserie lassen sich am ehesten damit vergleichen. Die Hauptmerkmale sind eine Schwellung vorwiegend der Parotisacini mit feinvesiculärer Umgestaltung des Cytoplasmas, ein Verlust an Enzymgranula, eine basale Verlagerung sowie Chromatinverdichtung der Zellkerne und einzelne Acinusnekrosen besonders am 3.—4. Versuchstag. Die Veränderungen der Submandibularis treten zeitlich etwas später und im Ausmaß geringgradiger auf. Die Befunde an der Sublingualis sind im Vergleich hierzu spärlich.

Eine ultrastrukturelle Analyse ermöglicht einen besseren Einblick in den Pathomechanismus. Die initialen Veränderungen lassen sich am granulären endoplasmatischen Reticulum registrieren. Die Kanäle des endoplasmatischen Reticulum zeigen eine sackförmige Erweiterung, die membrangebundenen Ribosomen einen deutlichen Strukturverlust. Bereits am 2. Versuchstag kommt es zu einer Destruktion einzelner Kanälchenabschnitte, im weiteren Verlauf zu fokalen Cytoplasmakondensaten mit Einschluß osmiophiler Plaques und nadelartiger Körper. Parallel mit der Auflösung der membrangebundenen Ribosomen geht eine Aggregation von Polysomen im Grundcytoplasma einher. Anstelle regelrechter Zymogengranula finden sich Sekretvacuolen oder unterschiedlich geformte Granula mit verschiedener optischer Dichte. Die Golgifelder sind vacuolisiert, die Zellkerne basalwärts verlagert und randlich chromatinverdichtet. Stellenweise ist das endoplasmatische Reticulum spiralenartig nach Art sog. Nebenkerne (Seifert, 1964) angeordnet.

In der Submandibularis, geringgradig auch in der Sublingualis treten analoge Veränderungen des endoplasmatischen Reticulum auf, allerdings in geringerer Intensität und im zeitlichen Ablauf etwas verzögert gegenüber der Parotis. Ein besonderer Befund stellt das Vorkommen von kristalloiden Strukturen in den Schleimvacuolen der Submandibularis dar. Diese kristalloiden Partikel lassen sich vorwiegend am 8. Versuchstag beobachten und müssen als morphologisches Äquivalentbild einer gestörten Mucopolysaccharidsynthese aufgefaßt werden. Da analoge Gebilde bei den Kontrolltieren nicht beobachtet werden konnten, liegt die

Deutung nahe, daß es sich um das Produkt einer Sekretionsstörung handelt. Luzzatto et al. (1968) beschreiben ähnliche kristalloide Strukturen in der Ratten-Submandibularis und werten sie als Fixationseffekt bei Fixation mit Glutaraldehyd und Nachfixation mit Osmiumtetroxydlösung. Diese Deutung bringt jedoch keine Erklärung dafür, warum bei unserer Versuchsanordnung derartige Strukturen nur bei Äthionintieren und nur zu einem bestimmten Zeitpunkt im Versuchsablauf (8. Versuchstag) aufgetreten sind. Die kristalloiden Partikel lassen sich am ehesten mit den lichtmikroskopisch beschriebenen Atraktosomen vergleichen (Schaffer, 1917; Hamperl, 1931; Clara, 1937), daneben auch mit kugeligen Einschlüssen in den Speicheldrüsen unter exzessiver Noradrenalineinwirkung (Seifert, 1962). Faßt man aus allgemein-pathologischer Sicht die Sekretionsstörungen der Speicheldrüsen als „Dyschylien“ zusammen (Seifert, 1964), so sind die kristalloiden Partikel als Muco-Dyschylie und damit als Substrat einer abartigen Schleimbildung einzugruppieren.

Die Veränderungen des rauen endoplasmatischen Reticulums, des Golgifeldes und der Zymogengranula sind das morphologische Substrat einer Bildungsstörung eiweißreicher Enzyme und daher als Proteo-Dyschylien einzuordnen. Sie entsprechen ultrastrukturellen Befunden, wie sie am Pankreas bei primär metabolischen Störungen beobachtet werden konnten (Wanke, 1968 und 1970). Hierzu gehören chemische Intoxikationen (Schlafmittel-, Pervitin- und E-605-Vergiftungen; Nagel, 1969), medikamentöse Noxen (Glucocorticoide, Chlorothiazide, Cortisonderivate; Putzke und Nicsovics, 1965), exzessive Verabfolgung essentieller Aminosäuren (z. B. Methionin; Boquist, 1969) oder Aminosäuremangel (*Kwashiorkor*; Blackburn und Viniychaikul, 1969), abnorme Zufuhr von Galaktose (Putzke und Bienengräber, 1967) oder anderen Substanzen (Watari und Baba, 1968; Kern und Kern, 1969), außerdem die eingangs erwähnten Eingriffe in den DNS- und RNS-Stoffwechsel der Zelle und die Verabfolgung abartiger Aminosäuren (Bässler und Grillmaier, 1962). Das unter der Einwirkung verschiedener metabolischer Faktoren auftretende Schädigungsmuster zeigt eine gewisse Gleichförmigkeit, nämlich eine initiale vesiculäre Transformation des endoplasmatischen Reticulum, im weiteren Verlauf einen Ribosomenverlust, eine Vacuolisierung des Golgifeldes, eine Abnahme oder Auflösung der Enzymgranula und schließlich fokale Cytoplasmanekrosen mit Einschluß osmiophiler Partikel. Bei länger dauernder Parenchymschädigung sind sekundär-entzündliche Reaktionen zu beobachten. Im Gegensatz hierzu führen vascular-hypoxische Noxen initial zu mitochondrialen Veränderungen und erst sekundär zu Strukturumwandlungen der Zellorganellen wie bei den metabolisch bedingten Schädigungen. Dies konnte am Beispiel des hämorrhagischen Schocks am Pankreas demonstriert werden (Donath et al., 1970).

Die fokalen Cytoplasmadegradationen stellen ein immer wiederkehrendes Ultrastrukturelement bei Cytoplasmaschädigungen dar und finden sich beispielsweise neben den oben aufgeführten Noxen auch bei einer Alkoholintoxikation im Rattenpankreas (Darle et al., 1970). Sie stellen offensichtlich — ebenso wie die spirale Anordnung der endoplasmatischen Lamellen zu sog. Nebenkernen (Seifert, 1964) — den Versuch der Zelle dar, Stoffwechselprodukte aus dem Zellstoffwechsel zu eliminieren und damit zu überleben (Boquist, 1969). Zugleich handelt es sich um *Anpassungsreaktionen der Zelle* auf eine veränderte Stoffwechselsituation. Dies geht auch daraus hervor, daß im weiteren Versuchsablauf bei der Äthionin-

einwirkung Regenerationsphänomene zu beobachten sind, kenntlich an der regulären Anordnung der Lamellen des endoplasmatischen Reticulum und der Erneuerung der Enzymgranula.

Die unterschiedliche Empfindlichkeit der drei untersuchten Speicheldrüsen gegenüber der Äthioninschädigung läßt sich am ehesten aus Unterschieden in der Intensität des Eiweißstoffwechsels erklären. Die sekretorische Aktivität der Parotis bei der Enzymsynthese ist stärker als die der Submandibularis oder Sublingualis. Das Schädigungsmuster ist demzufolge in der Parotis stärker und früher ausgeprägt als in der Submandibularis und Sublingualis. Andererseits ergibt ein Vergleich zwischen dem Ausmaß der Äthioninschädigung in der Parotis und im Pankreas einen stärkeren Grad der Veränderungen im Pankreas auf Grund des hohen Eiweißstoffwechsels der Pankreasacini.

### Literatur

- Bässler, R., Grillmaier, H.: Der Einfluß von Äthionin auf Struktur und Funktion der Milchdrüse. Beitr. path. Anat. **127**, 1 (1962).
- Blackburn, W. R., Vinijchaikul, K.: The pancreas in kwashiorkor. An electron microscopic study. Lab. Invest. **20**, 305 (1969).
- Boquist, L.: The effect of excess methionine on the pancreas. Lab. Invest. **21**, 96 (1969).
- Chenard, J., Auger, C.: Cytoplasmic changes in pancreatic acinar cells of the rat caused by one-amino cyclopentane carboxylic acid (ACPC); a light and electron microscopic study. Amer. J. Path. **52**, 825 (1968).
- Clara, M.: Über das Vorkommen von Atraktosomen in den Schleimzellen der menschlichen Drüsen. Z. Zellforsch. **25**, 655 (1937).
- Darle, N., Ekholm, R., Edlund, Y.: Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. Gastroenterology **58**, 62 (1970).
- Doerr, W.: Indikatoruntersuchungen am Pankreas bei verschiedenen Funktionszuständen. Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 316 (1952).
- Donath, K., Mitschke, H., Seifert, G.: Ultrastrukturelle Veränderungen am Rattenpankreas beim hämorrhagischen Schock. Beitr. path. Anat. **141**, 33 (1970).
- Farber, E., Shull, K. H., Villa-Trevino, S., Lombardi, B., Thomas, M.: Biochemical pathology of acute hepatic adenosinetriphosphate deficiency. Nature (Lond.) **203**, 34 (1964).
- Fedorko, M. E.: Effect of chloroquine on morphology of leukocytes and pancreatic exocrine cells from the rat. Lab. Inves.: **18**, 27 (1968).
- Feustel, P.: Vergleichende morphologische Untersuchungen an den Kopfspeicheldrüsen der Ratte nach Äthionineinwirkung. Diss. Hamburg 1971.
- Hamperl, H.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie menschlicher Speicheldrüsen. Z. mikr.-anat. Forsch. **27**, 1 (1931).
- Herman, L., Fitzgerald, P. J.: The degenerative changes in pancreatic acinar cells caused by DL-ethionine. J. Cell Biol. **12**, 277 (1962).
- — Resititution of pancreatic acinar cells following ethionine. J. Cell Biol. **12**, 297 (1962).
- Hruban, Z., Swift, H., Dunn, F. W., Lewis, D. E.: Effect of  $\beta$ -3-furylalanine on the ultrastructure of the hepatocytes and pancreatic acinar cells. Lab. Invest. **14**, 70 (1965).
- Imai, M.: Ultrastructural changes of pancreatic acinar cells following antibiotics administration. Experiments of guinea pigs with chloramphenicol and tetracycline. Nagoya J. med. Sci. **28**, 247 (1966).
- Kern, H. F., Kern, D.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Kobalchlorid auf das exokrine Pankreasgewebe des Meerschweinchens. Virchows Arch. Abt. B **4**, 53 (1969).
- Longnecker, A. S., Shinozuka, H., Farber, E.: Molecular pathology of in-vivo inhibition of protein synthesis; electron microscopy of rat pancreatic acinar cells in puromycin-induced necrosis. Amer. J. Path. **52**, 891 (1968).
- Longnecker, D. S., Farber, E.: Acute pancreatic necrosis induced by puromycin. Lab. Invest. **16**, 321 (1967).

- Luzzatto, A. C., Procicchiani, G., Rosati, G.: Rat submaxillary gland: An electron microscope study of the secretory granules of the acinus. *J. Ultrastruct. Res.* **22**, 185 (1968).
- Meldolesi, J., Clementi, F., Chiesara, E., Conti, F., Fanti, A.: Cytoplasmic changes in rat liver after prolonged treatment with low doses of ethionine and adenine. *Lab. Invest.* **17**, 265 (1967).
- Miyai, K., Raick, A. N., Ritchie, A. C.: Effects of glucose on the subcellular structure of the rat liver cells in acute ethionine intoxication. *Lab. Invest.* **23**, 268 (1970).
- Ritchie, A. C.: Natural resolution of hepatic ultrastructural changes induced by DL-ethionine. *Amer. J. Path.* **61**, 211 (1970).
- Steiner, J. W.: Fine structure of interphase liver cell nuclei in acute ethionine intoxication. *Lab. Invest.* **16**, 677 (1967).
- Nagel, M.: Metabolisch bedingte Pankreatitis. In: *Pankreaserkrankungen*, herausgeg. von G. Schönbach, S. 33ff. Stuttgart: Schattauer 1969.
- Putzke, H.-P., Bienengräber, A.: Die galaktoseinduzierte Pankreasdystrophie bzw. Pankreatitis. *Beitr. path. Anat.* **135**, 333 (1967).
- Nicsovics, K.: Enzymhistochemische und ultramikroskopische Untersuchungen der Wirkung von ACTH und Prednison auf die Kinetik der Bauchspeichelbildung bei der Ratte. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **107**, 414 (1965).
- Schaffer, W.: Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. VIII. *Glandula bulbourethralis (Cowperi) und vestibularis major (Barthololini)*. S.-B. Akad. Wiss. Wien **126**, Abt. III (1917).
- Seifert, G.: Veränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen nach experimenteller Äthionineinwirkung. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 497 (1960).
- Experimentelle Speicheldrüsenvergrößerungen nach Einwirkung von Noradrenalin. *Beitr. path. Anat.* **126**, 321 (1962).
- Elektronenmikroskopische Befunde an den Speicheldrüsenacini nach Einwirkung von Noradrenalin. *Beitr. path. Anat.* **127**, 111 (1962).
- Die Sekretstörungen (Dyschylien) der Speicheldrüsen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 103 (1964).
- Giesecking, R.: Elektronenmikroskopische Befunde am Rattenpankreas nach experimenteller Äthioninschädigung. *Beitr. path. Anat.* **124**, 81 (1962).
- Shinozuka, H., Goldblatt, P. J., Farber, E.: The disorganisation of hepatic cell nucleoli induced by ethionine and its reversal by adenine. *J. Cell Biol.* **36**, 313 (1968).
- Reid, I. M., Shull, K. H., Liang, H., Farber, E.: Dynamics of liver cell injury and repair. I. Spontaneous reformation of the nucleolus and polyribosomes in the presence of extensive cytoplasmic damage induced by ethionine. *Lab. Invest.* **23**, 253 (1970).
- Ulmansky, M., Rubinow, A., Ungar, H.: Salivary gland regeneration after DL-ethionine poisoning. *Lab. Invest.* **20**, 230 (1968).
- Ungar, H.: Ethionine-induced changes in salivary glands. *Lab. Invest.* **17**, 249 (1967).
- Wanke, M.: Experimentelle Pankreatitis. Proteolytische, lipolytische und biliäre Form. Thieme: Stuttgart 1968.
- Experimental acute pancreatitis. *Curr. Top. Pathol.* **52**, 64 (1970).
- Watari, N., Baba, N.: Several findings on the fine structural alterations of the exocrine pancreas after the administration of some chemicals. *J. Electron Microsc.* **17**, 327 (1968).

Dr. K. Donath  
Prof. Dr. G. Seifert  
Pathologisches Institut der Universität  
BRD-2000 Hamburg 20, Martinstr. 52  
Deutschland