

Morphologie und Bedeutung des ergastoplastischen Cisternen-Kollapses

Auf eine Veränderung des innern und äussern Milieus reagiert eine Zelle entweder mit einer Anpassung an die neuen Verhältnisse, oder, falls der «point of no return»¹ überschritten ist, tritt der Zelltod ein. Die meisten subzellulären Veränderungen sind zwar diagnostisch nicht verwertbar², erlauben aber Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit und auf die Reaktionslage der Zelle³. Es war deshalb von Interesse, ob sich Organellenveränderungen erfassen lassen, die bestimmten Stoffwechseleingriffen zugeordnet werden können. Dazu wurde Lebergewebe männlicher Wistarratten und Mäuse nach folgenden vorgängigen Behandlungen elektronenmikroskopisch untersucht (Tabelle). Fixation des entnommenen Leberge-

webes in s-Collidin-gepuffertem OsO_4 (2%) während 2 h. Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe. Eponeinbettung. Elektronenmikroskopische Untersuchung mit ZEISS-Elektronenmikroskop EM 9 A.

In Hepatozyten mittlerer Läppchenabschnitte findet sich nach den angeführten Versuchsanordnungen eine eigentümliche Strukturveränderung des endoplasmatischen Retikulum: Englumige, ribosomenfreie Schläuche verlaufen – was besonders charakteristisch ist – gestreckt und liegen meist in Nähe von Mitochondrien (Figuren 1 und 2). Das umliegende endoplasmatische Retikulum erscheint häufig vesikuliert (Figuren 1 und 2). Während normalerweise die Cisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum resp. die Tubuli des glatten endoplasmatischen Retikulum einen Durchmesser von ca. 400 Å aufweisen⁴, sind diese gestreckten Schläuche des endoplasmatischen Retikulum lediglich ca. 150 Å breit. Ihre Membranen gehen kontinuierlich in die Cisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum und der «Microbodies» über (Figur 1). Die beschriebenen gestreckten Schläuche des endoplasmatischen Retikulum sind an verschiedenen Stellen zwischen die Aussenmembranen zweier benachbarter Mitochondrien gelagert (Figur 2), wie dies für den Fall der adaptativen Mitochondriensonderformen beschrieben wurde⁵.

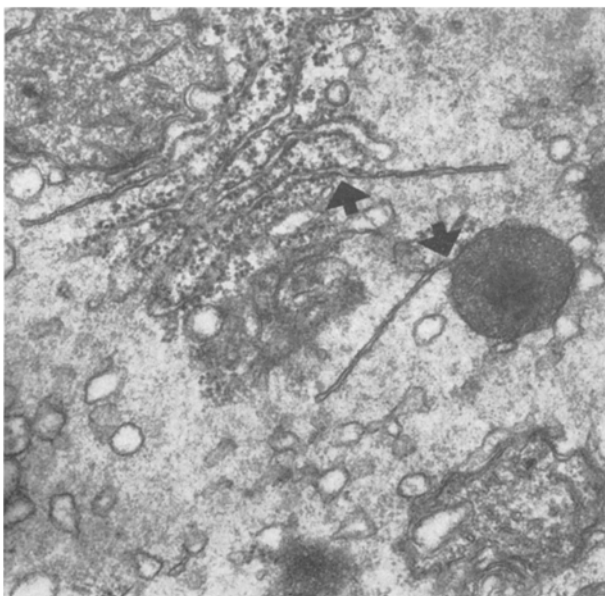
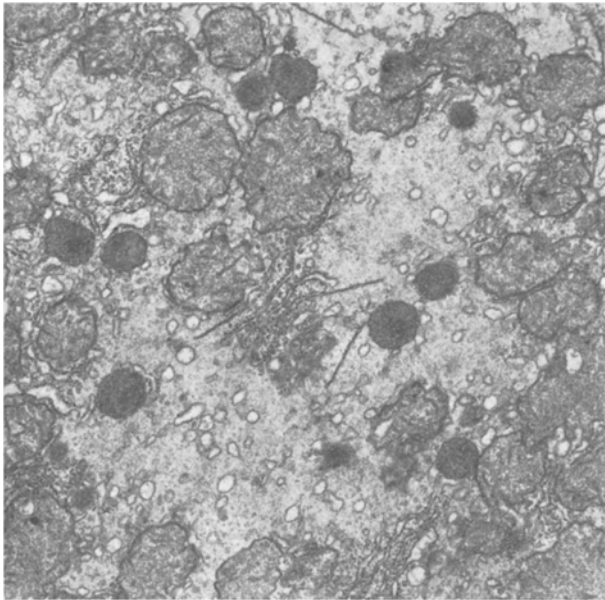


Fig. 1. a) Ratten-Hepatocyt nach Malonsäureverabreichung. Gestreckte englumige Ergastoplasmacisternen liegen in organellen-armen Hyaloplasmabezirken. (Osmiumfixation) $\times 10.000$. b) Ausschnitt aus a). Beachte Membranübergänge in RER-Cisternen (Pfeil) und «Microbody». (Osmiumfixation). $\times 25.000$.

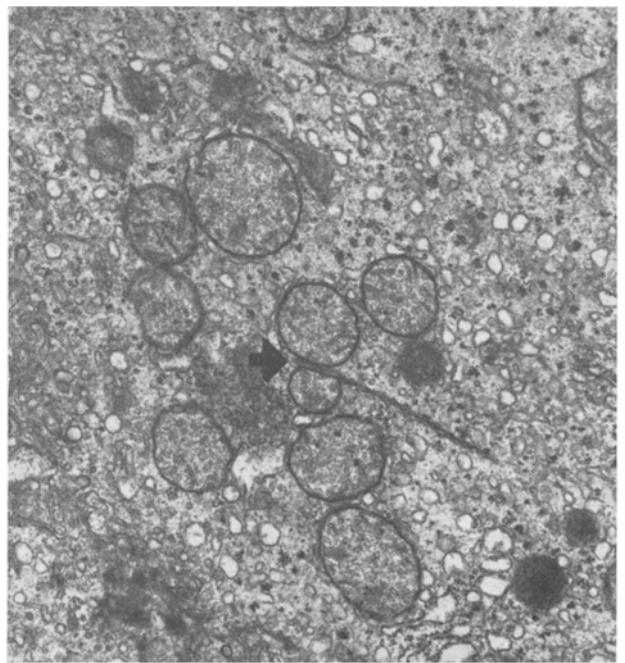


Fig. 2. Ratten-Hepatocyt nach Salicylatverabreichung. Gestreckte englumige Ergastoplasmacisternen ist zwischen die Aussenmembranen zweier benachbarter Mitochondrien gelagert (Pfeil). Beachte Vesiculation des Ergastoplasmas. (Osmiumfixation). $\times 9000$.

¹ B. F. TRUMP und F. L. GINN, *Meth. Archievm. exp. Path.* 4, 1 (1969).

² R. J. STENGER, *Gastroenterology* 58, 554 (1970).

³ H. POPPER und A. MEDLINE, *Münchener Med. Wschr.* 111, 1569 (1969).

⁴ E. R. WEIBEL, W. STÄUBLI, H. R. GNÄGI und F. A. HESS, *J. Cell Biol.* 42, 68 (1969).

⁵ U. N. RIEDE und H. P. ROHR, *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* 8, 359 (1971).

| | Dosierung | Anzahl Tiere (pro Versuchszeit) | Versuchszeiten (Tage) |
|------------------|--|------------------------------------|-----------------------|
| Acetylsalicylat | 1% Lösung im Trinkwasser | 5 Ratten | 3, 6, 12, 24 |
| Malonsäure | 250 mg/kg/MG/die intraperitoneal | 3 Ratten | 1, 2, 3, 6 |
| Riboflavinmangel | Diät (TANDLER et al. ¹³ , 1968) | 5 Mäuse | 6, 12, 24, 42 |

Diese Veränderungen des endoplasmatischen Retikulum in Form von gestreckt verlaufenden Schläuchen wurden in den Hepatozyten erstmals nach Salicylat-Behandlung beobachtet⁶ und später nach Tetrachlor-kohlenstoff-Intoxikation als Cisternenkollaps des rauen endoplasmatischen Retikulum bezeichnet⁷. Vergleichbare Ergastoplasma-veränderungen finden sich in den Panethschen Zellen während der Differenzierungsphase⁸. Die gestreckten, englumigen RER-Cisternen enthalten in diesem Falle als Ausdruck einer sekretorischen Aktivität Proteinkristalle und sind mit Ribosomen besetzt⁸. Im gleichen Sinne werden die gestreckten, englumigen RER-Cisternen in den Zellen des exokrinen Pankreas neugeborener Ratten interpretiert, wo sie ribosomenfrei sind und ebenfalls kristalloide Einlagerungen aufweisen⁹. Gestreckte, allerdings tubuläre ergastoplasmatische Strukturen finden sich in den Zellen von *Phaseolus vulgaris*¹⁰. Sie sollen das morphologische Korrelat dafür sein, dass die Zelle auf eine spezifische im einzelnen noch unbekannte Stoffwechselbedingung reagiert¹⁰. Die gestreckten, englumigen Schläuche des endoplasmatischen Retikulum, wie sie in den angeführten Versuchsanordnungen (Tabelle) beobachtet werden, sind « leer ». Dies spricht gegen eine vermehrt sekretorische Aktivität des Ergastoplasmas. Salicylat, Malonsäure und Riboflavinmangel beeinträchtigen die Zellatmung¹¹⁻¹³ und interferieren wahrscheinlich mit der microsomalen Atmungskette¹⁴. Somit ist der Schluss berechtigt, das Auftreten gestreckter, englumiger Ergastoplasmaschläuche sei mit einer Störung des oxydativen Stoffwechsels verbunden^{7, 15}. Dafür sprechen folgende Befunde. 1. Die Ribosomen sind von den kollabierten Ergastoplasma-cisternen abgelöst. 2. In unmittelbarer Umgebung der kollabierten Cisternen ist das Ergastoplasma vesikuliert. 3. Die Membranoberfläche des SER ist nach Salicylat-Behandlung, Malonsäure-Gabe, sowie beim Riboflavinmangel drastisch reduziert, während die « Microbodies » – reaktiv auf die Peroxydanhäufung – proliferieren^{16, 17}, ROHR, unveröffentlicht).

Die Frage, auf welchen pathogenetischen Mechanismus der Cisternenkollaps letztlich zurückzuführen ist, bedarf weiterer Klärung. Immerhin ist die Annahme berechtigt, dass es sich um eine besondere Reaktionsform des Ergastoplasmas handelt, wobei die Funktion bestimmter RER-Anteile tiefgreifend gestört wird. In der Folge ist mit

einem gedrosselten Aufbau und Transport der Proteine sowie des « membrane-flow » zu rechnen. Möglicherweise werden dadurch die Cisternen nicht, wie dies normalerweise der Fall ist, durch Sekret- und Syntheseprodukte gefüllt, sondern kollabieren. Die Reduktion der SER-Membranoberfläche in den vorliegenden mehrtägigen Versuchen lassen vermuten, dass bei einer Halblebenszeit der Membranen des endoplasmatischen Retikulum von ca. 4 Tagen¹⁸ die Biogenese des SER¹⁹ – möglicherweise durch einen verlangsamten « vectorial flowing off »¹⁹ – gestört sein muss.

Summary. Acetyl salicylic acid, malonic acid and riboflavin deficiency produce characteristic changes of the endoplasmic reticulum called 'collapsed cisternae' of rat and mouse hepatocyte probably as a consequence of a disturbed oxydative metabolism.

U. N. RIEDE

*Institut für Pathologie der Universität,
Schönbeinstrasse 40, CH-4056 Basel (Schweiz),
8. August 1972.*

- ⁶ Z. HRUBAN, H. SWIFT und A. SLESERS, Lab. Invest. 15, 1884 (1966).
- ⁷ H. SHINOZUKA, Expl. Cell Res. 64, 380 (1971).
- ⁸ O. BEHNKE und H. MOE, J. Cell Biol. 22, 633 (1964).
- ⁹ P. HACH und H. DAVID, Acta biol. med. germ. 22, 655 (1969).
- ¹⁰ M. W. STEER und E. H. NEWCOMB, Protoplasma 67, 33 (1969).
- ¹¹ C. C. PORTER, *Chemical Mechanisms of Drug Action* (Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, USA 1970).
- ¹² P. BORST, in *Handbook of Molecular Cytology* (Ed. A. LIMA-DE-FARIA; North-Holland Res. Monographs Frontiers of Biology, Amsterdam 1969), vol. 15, p. 914.
- ¹³ B. TANDLER, R. A. ERLANDSON und E. L. WYNDER, Am. J. Path. 52, 69 (1968).
- ¹⁴ T. OMURA, R. SATO, D. Y. COOPER, O. ROSENTHAL und R. W. ESTABROOK, Fedn Proc. 24, 1181 (1965).
- ¹⁵ E. FARBER, H. LIANG und H. SHINOZUKA, Am. J. Path. 64, 601 (1971).
- ¹⁶ H. HÜBNER und H. P. ROHR, Beitr. path. Anat. 139, 362 (1969).
- ¹⁷ G. FUCHS, Med. Inaug. Diss. Basel (1969).
- ¹⁸ C. C. WIDNELL und P. SIEKEVITZ, J. Cell Biol. 35, 142A (1967).
- ¹⁹ G. S. DALLNER, P. SIEKEVITZ und E. PALADE, J. Cell Biol. 30, 73 (1966).

Prevention of 7,12-Dimethylbenz(α)Anthracene-Induced Adrenal Necrosis by Cyproterone Acetate

Pretreatment with resistance-increasing, catatoxic steroids [e.g., spironolactone, ethylestrenol, pregnenolone-16α-carbonitrile (PCN), progesterone] protects rats against convulsions caused by digitoxin, intestinal ulcers produced by indomethacin, and intoxications elicited by nicotine, pesticides, etc.¹ Spironolactone and ethylestrenol decrease, whereas estradiol increases the incidence of adrenal necrosis effected by 7,12-dimethylbenz(α)-

anthracene or DMBA^{2, 3}. PCN, dexamethasone and betamethasone protect rats against DMBA-produced adrenal

¹ H. SELYE, *Hormones and Resistance* (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971).

² K. KOVACS und A. SOMOGYI, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 131, 1350 (1969).

³ A. SOMOGYI und K. KOVACS, Rev. canad. Biol. 29, 169 (1970).