

Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. F. BOLCK)
und aus dem Pharmakologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. F. JUNG)

Über die Transformation des Chondrioms bei Speicherung makromolekularer Stoffe (Dextran, Periston)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Reticuloendothel der Rattenmilz

Von

G. GÄBLER

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Dezember 1959)

Die Einführung makromolekularer Stoffe (Dextran: GRÖNWALL und INGELMANN; Periston: HECHT und WEESE) in die Therapie lassen die Frage nach den Ablagerungsstätten und nach der Transformation der Feinstrukturen speichernder Zellen bei Aufnahme dieser Stoffe als wesentlich erscheinen. Es ist dies um so mehr der Fall, da in neuerer Zeit besonders von HUEPER auf eine cancerogene Wirkung belebter und unbelebter Makromoleküle aufmerksam gemacht wurde. In zahlreichen Untersuchungen wurde in den letzten 10 Jahren mit histologischen, histochemischen, biochemischen und chemischen Methoden aber auch durch Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen versucht, Speicherung, metabolische Umsetzung und Ausscheidung dieser Stoffe zu untersuchen.

Als Ergebnis dieser Bemühungen wurden folgende Erkenntnisse gewonnen: Die niedermolekularen Fraktionen der Plasmaersatzmittel werden innerhalb der ersten 24 Std über das Glomerulumfilter der Nieren im Urin ausgeschieden. Die höhermolekularen Anteile mit einem Molekulargewicht von etwa 50 000—150 000 verschwinden kongruierend zur Regeneration der nativen Plasmainweißkörper und zelligen Elemente des strömenden Blutes in 4—6 Tagen ebenfalls aus dem Kreislauf und lassen sich in quantitativer Abhängigkeit von der jeweils infundierten Menge noch nach längerer Zeit besonders im RES nachweisen. Die Ablagerung der Stoffe im Cytoplasma der Zellen erfolgt dabei innerhalb von Vacuolen und führt unter massivem Angebot bei lichtoptischer Betrachtung zu schaumzellartigen Strukturen.

Umstritten und mit *lichtoptischen Methoden* nicht näher zu analysieren sind die Beziehungen der Feinstrukturen der Zellen zu den Speicherungsvorgängen. Gegen die neuerdings auf Grund phasenkontrastmikroskopischer Untersuchungen in den Vordergrund gerückte Verlagerung der Speicherungsvorgänge in die Mitochondrien [ZOLLINGER, ZINGG und ZOLLINGER (2) ZINGG (1)], die unter anderem mit einer Verminderung des Chondrioms in Speicherzellen begründet wird, hat sich H. W. ALTMANN gewandt. Er vertritt den Standpunkt, daß zumindest in Leber und Nieren intravital aufgenommene Bluteiweißkörper und Vitalfarbstoffe entweder im sog. Golgi-Feld oder auch unmittelbar im Cytoplasma abgelagert werden und daß der Speicherungsvorgang zumindest formal mit den Mitochondrien nichts zu tun hat. Dem Einwand, daß das Chondriom in seiner Gesamtheit in Speicherzellen an Zahl reduziert sei, stellt er, auf Untersuchungen von OLIVER u. Mitarb. (1), (2), (3) fußend, folgende Auffassung gegenüber. Den von den genannten Autoren beobachteten granulären Zerfall von Mitochondrien der Nierenepithelien bei Speicherung von Eiweiß deutet er als Ausdruck einer

Leistungssteigerung speichernder Zellen. Nach seiner Auffassung versuchen sie durch Zerstörung ihres Chondrioms und durch eventuelle Ausbildung eines Ultrachondrioms eine bessere Verteilung und intensivere Fermentwirkung zu erreichen. Damit aber wäre eine sekundäre Beteiligung der Mitochondrien an den gestaltlich unabhängig von ihnen entstehenden Eiweißablagerungen denkbar mit dem Ziel, das aufgenommene Material diffus mit fermenttragenden Strukturen zu durchsetzen. Im gleichen Sinne wäre in Übereinstimmung mit KRETCHMER und DICKERMANN eine Zunahme oxydativer Fermente in der Mikrosomenfraktion von Speichernieren zu werten, wobei in derselben Partikel von der Größenordnung der Mikrosomen aber mit fermentchemischen Eigenschaften von Mitochondrien auftreten.

Auch die bisher vorliegenden *elektronenoptischen Untersuchungen* zu dieser Fragestellung haben keine eindeutige Klärung des Beziehungsverhältnisses zwischen Speicherstoffen und Zellorganellen herbeiführen können. Neben der Verlagerung des Speicherungsvorganges in sog. dense bodies (ODOR) oder globoid bodies [HARFORD u. Mitarb. (1), (2)], die teilweise auch für durch Stoffspeicherung veränderte Mitochondrien gehalten werden [DEMPSEY u. WISLOCKI; HARFORD u. Mitarb. (1), GIESEKING (1), (2)], wird die intracelluläre Deponierung direkt in die Mitochondrien verlegt [LEVER (1), (2); GANSSLER u. ROUILLER]. MILLER lehnt es jedoch ab, sie generell als Speicherorganellen zu bezeichnen, da weder ihr Feinbau noch die Ausstattung mit Enzymen eine solche Annahme als gerechtfertigt erscheinen lassen. Wegen der unklaren Genese der Speicherorganellen haben LINDNER und SCHULZ dieselben als Cytosomen bezeichnet. Sie sollen einerseits Vorstufen von Mitochondrien darstellen und andererseits der Stoffablagerung dienen.

Eigenes Untersuchungsgut und Methode

Es kam uns bei unseren Untersuchungen darauf an, Initialstadien, fortgeschrittene Zustandsbilder und extreme Zustände einer Überspeicherung mit den genannten makromolekularen Stoffen zu erzeugen, um aus einer Gestaltwandlung der Zellorganellen Rückschlüsse auf den Vorgang der Speicherung und die Örtlichkeiten der Stoffablagerung ziehen zu können.

Drei Gruppen von je 15 Albinoratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200 g erhielten:

I. Gruppe: 1 Injektion intravenös von 2 ml einer 6%igen Dextranlösung (10 Tiere); 1 Injektion intravenös von 2 ml Periston (5 Tiere).

II. Gruppe: 6 Injektionen intravenös von 1 ml einer 12%igen Dextranlösung (10 Tiere); 6 Injektionen intravenös von 1 ml Periston (5 Tiere);

III. Gruppe: 18 Injektionen intraperitoneal von 3 ml einer 12%igen Dextranlösung (10 Tiere); 18 Injektionen intraperitoneal von 3 ml Periston (5 Tiere).

Den Tieren wurde im Zeitraum von 3 Std bis zu 14 Tagen im Anschluß an die letzte Injektion in leichter Äthernarkose die Milz entnommen. Kleine Stücke von 1 mm Kantenlänge wurden in 1%iger gepufferter Osmiumsäure bei einem pH-Wert von 7,2—7,4 2 Std lang bei 4° C fixiert, danach gewaschen und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Zur Einbettung wurde ein Gemisch von Methylmetacrylat und Butylmetacrylat im Verhältnis 20:80 benutzt, das mit 1% Benzoylperoxyd als Katalysator versehen war. Zur Vermeidung von Blasenbildung wurde das Metacrylatgemisch vorpolymerisiert. Die Präparate wurden anschließend zur vollständigen Polymerisation 48 Std bei 63° C im Trockenschrank aufbewahrt. Die Dünnschnitte wurden mit einem Feinschnittmikrotom nach SJÖSTRAND und die Aufnahmen mit einem Elektronenmikroskop Elmi C bzw. D (VEB Zeiß, Jena) bei einer durchschnittlichen Strahlspannung von 45 kV angefertigt.

Ergebnisse

a) **Veränderungen der Feinstrukturen bei geringem, einmaligen Angebot makromolekularer Stoffe.** Initialstadien der Ausgliederung und Deponierung makromolekularer Stoffe nach einmaliger Injektion von 2 ml einer 6%igen Dextranlösung sind durch geringe Quellung von Mitochondrien mit gleichzeitiger Auflösung und feinkörniger, osmiophiler Partikulierung ihrer Innenstrukturen

gekennzeichnet. Dabei wird auch die äußere Begrenzungsmembran in den osmiophil-partikulären Transformationsvorgang unter Verlust ihrer doppelten Konturierung einbezogen (Abb. 1). Nach Verlauf von 6—12 Std entstehen daraus

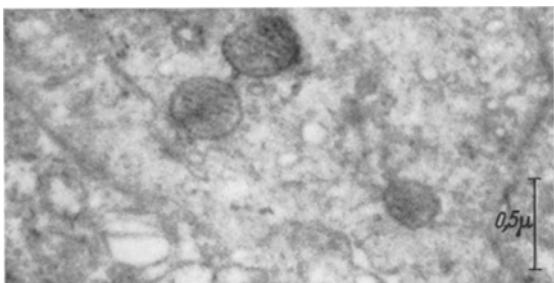


Abb. 1. Initialstadium des Speicherungsvorganges (nach intravenöser Verabreichung von 2 ml einer 6%igen Dextranlösung). — Quellung der Matrix von im Querschnitt getroffenen Mitochondrien mit beginnender osmiophil-partikulärer Zergliederung der Cristae mitochondriales und der äußeren Begrenzungsmembran (Vergr. 24000:1)

Systeme, bestehend aus chromophobem Internum und chromophilem Externum beschrieben wurden (Abb. 2; Abb. 3/III). Der im Zentrum sichtbar werdende

strahlendichte, fein- bis grobkörnige osmiophile Aggregate, an denen sehr bald eine Gliederung in einen osmiphoben, zentralen Anteil und in einen osmophilien, strahlenundurchlässigen, partikulären Randsaum sichtbar wird (Abb. 2). Dabei werden in diesem Stadium der Stoffaufnahme Bilder geprägt, die lichtoptisch von HIRSCH (1), (2) und später von WORLEY unter dem Begriff der osmophilien

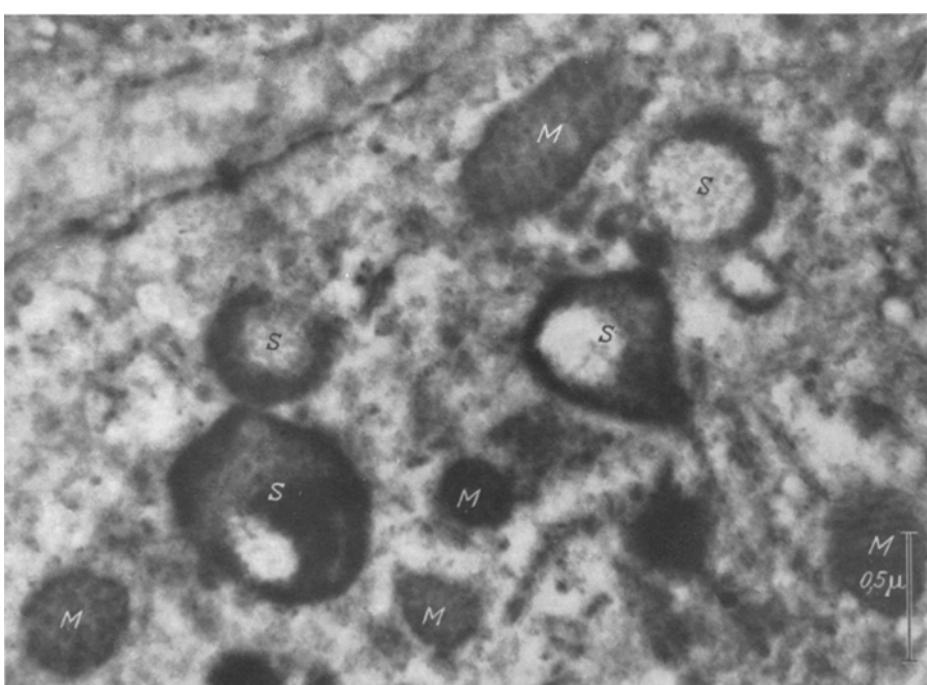


Abb. 2. II. Stadium des Speicherungsvorganges (nach intravenöser Verabreichung von 2 ml einer 6%igen Dextranlösung). M Schrägs- und Querschnitte durch Mitochondrien mit fortgeschrittenener Zergliederung der Innenstrukturen und Begrenzungsmembran in osmophil-granuläre Fragmente. Die ursprüngliche Mitochondrienstruktur ist teilweise noch durch parallele Anordnung der granulären Untereinheiten angedeutet. S Vollendete Transformation von quer geschnittenen Mitochondrien zu unstrukturierten osmophil-granulären Aggregaten mit beginnender Ausgliederung des verabreichten makromolekularen Substrates im Zentrum. Umgestaltung derselben zu osmophil-granulären Systemen (Vergr. 52000 : 1)

hellere Anteil stellt nach unserer Auffassung von feinkörniger, partikular zer-gliederter Mitochondriensubstanz durchsetztes, ausgegliedertes und deponiertes makromolekulares Substrat dar, da in Abhängigkeit von der Massivität des Stoffangebotes eine kontinuierliche Größenzunahme dieses Anteiles bis zur Aus-gestaltung größerer Vacuolen zu beobachten ist. Daneben erkennt man vielfach noch in osmiophil-partikulärer Transformation befindliche Mitochondrien mit feinkörniger Zergliederung ihrer differenzierten Innenstrukturen (Abb. 2). Nach 4—6 Tagen aber ist die Eliminierung des makromolekularen Blutflüssigkeits-ersatzmittels nach einmaliger Injektion weitgehend beendet. Eine weitere Größenzunahme des chromophoben inneren Anteils ist während einer 14tägigen Be-

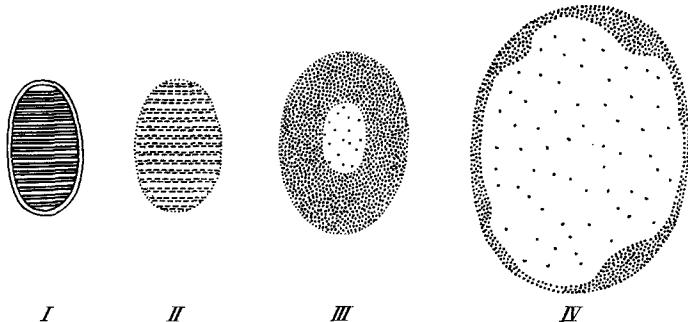


Abb. 3. Transformation der Mitochondrien des Reticuloendothels der Milz bei geringem Stoffangebot. I. Mitochondrion. II. Transformation der differenzierten Mitochondrienstrukturen in unstrukturierte feingranuläre Partikel. Quellung der Matrix. III. Ausgliederung des applizierten Substrates in sichtbarer Form im Inneren der transformierten Mitochondrien unter Ausbildung sog. osmiophiler Systeme. IV. Umgestaltung der osmiophilen Systeme unter Volumenzunahme des zentral ausgegliederten Substrates zu größeren Vacuolen

obachtungszeit nicht mehr feststellbar. Der in den Initialstadien breite osmiophile Randsaum wird mit sich steigernder Volumenzunahme des Internum zu einer zunehmend feinkörnigen, schmalen Kontur ausgezogen (Abb. 3/IV). Sie überzieht als zirkulärer, wenn auch nicht immer vollständiger Saum das im Zentrum ausgegliederte Substrat. Durch die dargestellte, vielfach herdförmig gruppierte Anordnung der osmiophil konturierten Vacuolen werden mitunter netzartige Formationen innerhalb des Cytoplasmas geprägt. Es dürfte sich dabei um elektronen-optische Äquivalentbilder sog. klassischer Golgi-Netze handeln. Bei geringem Stoffangebot entsteht aus einem einzelnen Mitochondrion über das Zwischenstadium sog. osmiophile Systeme jeweils eine Vacuole. Das endoplasmatische Reticulum wird verdrängt und komprimiert. Die Einordnung der herdförmig gruppierten Vacuolen in das Gesamtgefüge der Zelle erfolgt dabei offenbar regellos, gesetzmäßige topographische Beziehungen zum Zellkern und zur Zellmembran lassen sich nicht nachweisen.

b) Veränderungen der Feinstrukturen bei wiederholtem massiven Angebot makromolekularer Stoffe. Ein intensives Stoffangebot (Versuchsanordnung II und III) lässt sich nur nach wiederholten Injektionen der genannten Stoffe erreichen. Als Folge der protrahierten teilweise über 18 Tage ausgedehnten Applikation finden sich voll ausgebildete Vacuolen und Initialstadien des Speicherungsvorganges nebeneinander. Dabei werden, solange es mit dem Fortbestand und Leben der Zelle zu vereinbaren ist, offenbar fortlaufend Mitochondrien in den

Vorgang der Ausgliederung und Deponierung der Speicherstoffe einbezogen. Als Folge der Massivität des Stoffangebotes sind initiale Quellungsvorgänge mit

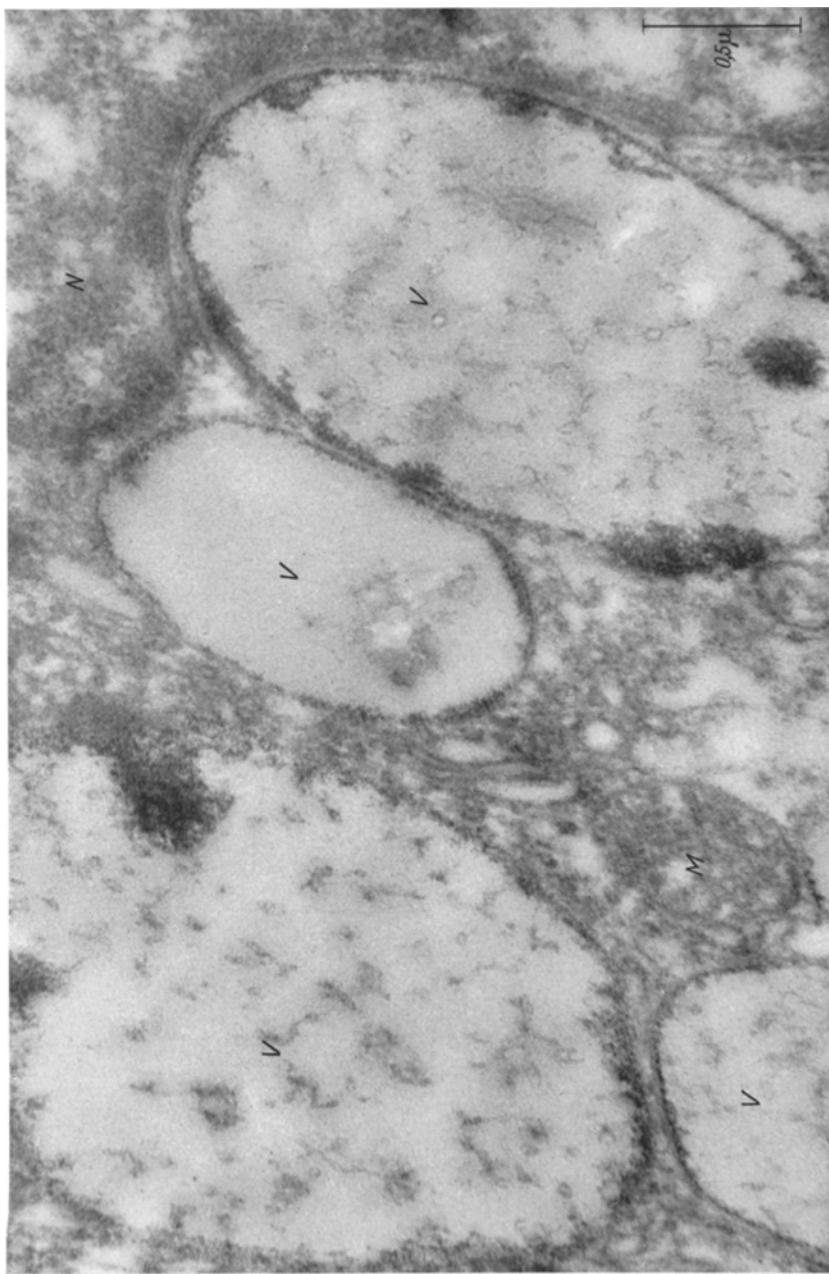


Abb. 4. IV. Stadium des Speicherungsvorganges (nach intraperitonealer Verabreichung von 18×3 ml einer 12 %igen Dextranlösung). Ausgeprägte initiale Quellungsvorgänge an Mitochondrien (M) und große, von feinkörniger Mitochondriensubstanz konturierte Vacuolen (V) finden sich nebeneinander. N Zellkern (Verg. 50 000 : 1)

beginnender Auflösung des Strukturgefüges der Mitochondrien sehr stark ausgeprägt. Die unter orthologischen Bedingungen von der äußeren Doppelmembran

kulissenartig in den Mitochondrienkörper vorspringenden Christae mitochondriales sind in kleinere, ungeordnet gelagerte, tubuläre, jedoch vielfach noch doppelt konturierte Fragmente zerfallen und lassen in der zwischen ihnen gelegenen Matrix elektronenoptisch leere Lücken erkennen (Abb. 4). Unter zunehmender Größenausdehnung derselben entsteht schließlich bei fortschreitendem

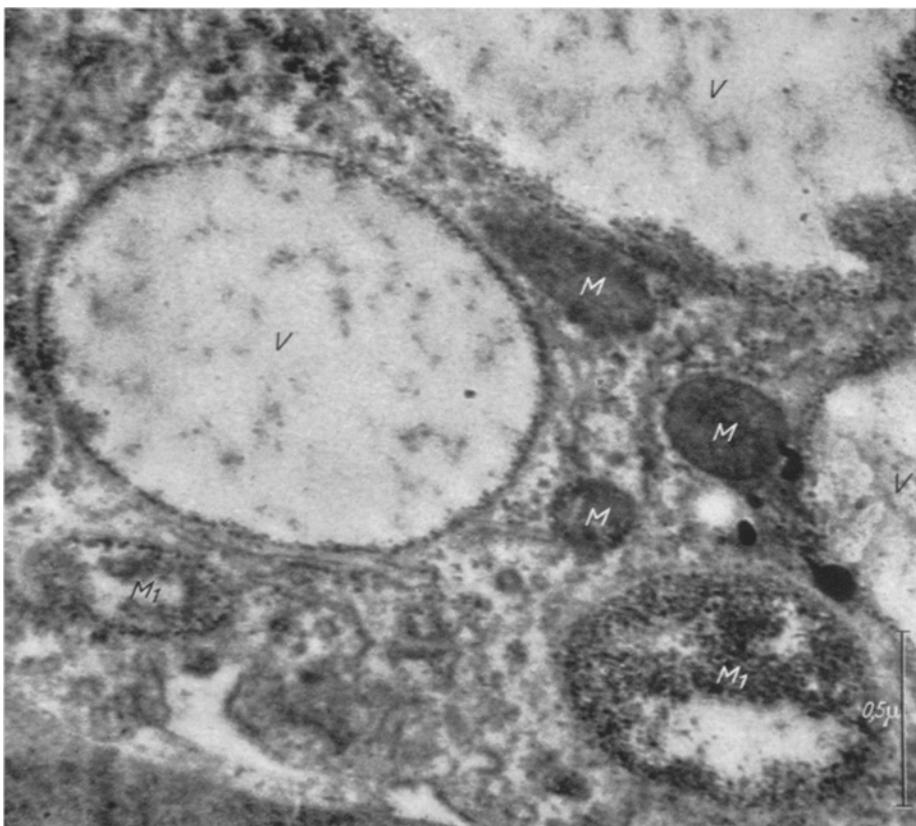


Abb. 5. IV. Stadium des Speicherungsvorganges (nach intraperitonealer Verabreichung von 18×3 ml Periston). *M* Einbeziehung weiterer Mitochondrien in den Speicherungsvorgang und Transformation derselben zu osmophilien, unstrukturierten Aggregaten. *M₁* Ausgliederung des verabreichten Substrates im partikulär transformierten Mitochondrienkörper an mehreren Kondensationspunkten.

V Große, von partikulär zergliederter Mitochondriensubstanz begrenzte Speichervacuolen
(Vergr. 52000 : 1)

Strukturverlust ein aufgelockertes, schwammartiges Mitochondriengefüge, an dem differenzierte gestaltliche Bestandteile nicht mehr sichtbar sind. Dabei ist mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die elektronenoptisch leer erscheinenden Lückenbildungen cytomorphologisch sichtbare Folgen der beginnenden Ausgliederung des in erheblicher Menge applizierten makromolekularen Substrates mit Mitochondrienkörper darstellen. Die Deponierung und Konzentrierung desselben erfolgt offenbar infolge des vorhandenen Überangebotes sehr frühzeitig noch ehe eine vollständige Transformation der differenzierten Strukturen in osmophil-körnige Partikel eingetreten ist. Durch Konfluenz und Größenzunahme benachbarter Lücken entstehen daraus unter

fortschreitender Partikulierung osmiophil-granuläre, von mehreren kleineren Vacuolen durchsetzte Aggregate (Abb. 5; Abb. 6/II und III). Durch Volumenzunahme und Verschmelzung benachbarter, innerhalb des transformierten Mitochondrienkörpers gelegener kleiner Vacuolen bahnt sich schließlich das Vollbild einer vacuolären Transformation von Mitochondrien unter teilweiser Ausbildung von Riesenvacuolen an, die in ihrem Inneren von granulär-partikulierter Mitochondriensubstanz durchsetztes, ausgegliedertes und von den übrigen Bestandteilen des Cytoplasmas durch einen zarten, teilweise perl schnurartig angeordneten feinkörnigen osmiophilen Saum abgegrenztes Substrat beinhalten (Abb. 4 und 5; Abb. 6/IV und V).

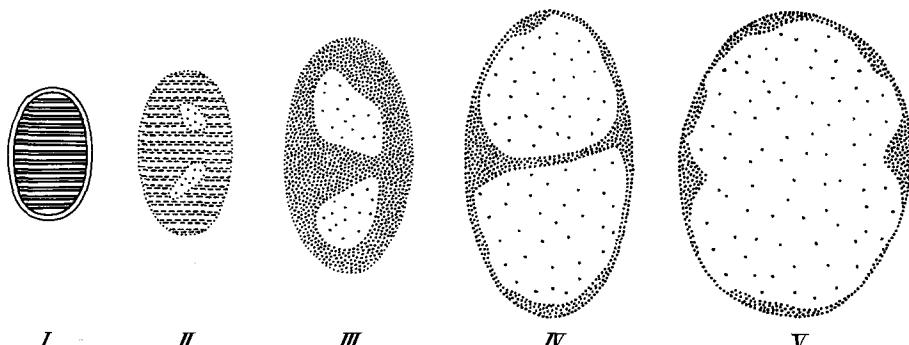


Abb. 6. Transformation der Mitochondrien des Reticuloendothels der Milz bei massivem Stoffangebot. I. Mitochondrion. II. Stärkere Quellung und frühzeitige multizentrische Ausgliederung des Substrates in der Mitochondriematrix. Transformation der differenzierten Innenstrukturen in tubuläre und osmiophil-granuläre Fragmente. III. und IV. Volumenzunahme des an mehreren Zentren ausgegliederten Substrates und Entwicklung mehrerer von osmiophilen Granula konturierten Vacuolen aus einem Mitochondrion. V. Einfluß von trennenden, osmiophil-granulären Septen und Ausbildung von Riesenvacuolen

Neben den dargelegten qualitativen Veränderungen der Mitochondrien im Rahmen der Ausgliederung und Deponierung makromolekularer Stoffe sind auch quantitative Gesichtspunkte hervorzuheben. In etwa gleichem Umfang wie sich aus Mitochondrien unter fortschreitender granulärer Transformation Speicher-vacuolen in Abhängigkeit von der dargereichten Stoffmenge herausbilden, läßt sich eine deutliche numerische Reduzierung der Anzahl differenzierter Mitochondrien feststellen.

Das endoplasmatische Reticulum ist entsprechend der oben geschilderten Einordnung entstehender Speichervacuolen verdrängt und zumeist durch sich ausdehnende Speichervacuolen zu schmalen Spalträumen komprimiert. In den Abschnitten der Zelle, in denen die Entfaltung der Vacuolen geringer ist, wird es zu kleineren lebhaft erscheinenden Vacuolen erweitert.

Besprechung

Entsprechend der orthologischen Bedeutung des RES als Speicherungs- und Reinigungssystem des Organismus wählten wir für unsere Untersuchungen das größte ihm zugehörige Organ, die Milz. Es schien uns nämlich möglich, daß die besondere Strömungsdynamik auch bei pathologischen Vorgängen von Bedeutung sein könnte. Die Tatsache, daß in der Milz kein besonderes „Speicherungsmuster“ geprägt wird, hat ihre Ursache wohl darin, daß die Strom-, Arbeits- und Speicher-

sinus ein funktionelles System darstellen, das nicht an bestimmte statische Teilstrukturen des Organs gebunden ist: nahezu in allen reticulären und endothelialen Komponenten der roten Pulpa sind Speicherungsvorgänge bei entsprechend lang anhaltendem Angebot nachweisbar. Auffällig ist, daß die reticulären Formationen der Milzfollikel besonders bei geringem Stoffangebot nicht in gleichem Umfang an der Stoffaufnahme beteiligt sind. Die Ursache hierfür dürfte in einer besonderen Angioarchitektur derselben (HUECK, JAEGER) begründet sein.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir bei aller gebotenen Zurückhaltung der Auffassung, daß die auch lichtoptisch immer wieder beobachtete Verminderung des Chondrioms in Speicherzellen in unmittelbarer ursächlicher Beziehung zu den Speicherungsvorgängen steht. Dies bedeutet jedoch nicht, daß wir Mitochondrien von regelhafter, hochdifferenzierter gestaltlicher Ordnungsstufe generell als Speicherorganellen der Zelle bezeichnen. Wir sind vielmehr der Auffassung, daß sie durch Aufnahme des angebotenen Substrates in ihr Inneres unter zunehmendem Strukturverlust initiale Quellungsvorgänge erfahren, die sie zur Steigerung ihrer Fermentaktivität befähigen. Da aber offenbar die fermentative Angreifbarkeit und Aufspaltung von Dextran nur schwer und die von Periston unmöglich ist, reicht die Erhöhung der Fermentaktivität der Mitochondrien durch einfache Quellung und dadurch bedingte Oberflächenvergrößerung allein nicht aus. Es tritt bei weiterem Angebot und Anreicherung makromolekularer Stoffe im Mitochondrienkörper eine partikuläre Zergliederung in feinkörnige osmiophile Granula unter Auflösung des differenzierten gestaltlichen Ordnungsgefüges ein. Dabei ist in Übereinstimmung mit H. W. ALTMANN daran zu denken, daß es sich um zweckgebundene und cytomorphologisch faßbare Reaktionen auf von äußeren Ursachen abhängige Erschwernisse der Funktion handelt. Seine Vermutung, daß zumindest die größeren Mitochondrien Aggregate kleinerer Untereinheiten und damit „gewissermaßen Sammelindividuen“ seien, findet hierdurch eine wesentliche Stütze. Die immer wieder nachweisbare partikuläre Zergliederung in osmophil-körnige Aggregate betrachten wir dabei als eine besonders sinnvolle und zweckdienliche Arbeitsform der Mitochondrien mit dem Ziel durch weitere Oberflächenvergrößerung und partikuläre Durchdringung des aufgenommenen Substrates eine optimale Fermentwirkung zu erreichen. Da aber die Assimilation der aufgenommenen zellfremden makromolekularen Stoffe zu zelleigenen oder energetisch verwertbaren Bestandteilen im Falle des Dextran nur langsam vor sich geht und im Falle des Periston offenbar unmöglich ist, tritt bei zunehmendem Angebot eine so intensive Anreicherung in den Mitochondrien ein, daß eine „gedeckte“ Unterbringung durch Quellung der Mitochondrien allein, zum Zwecke der fermentativen Aufschließung, nicht mehr möglich ist. Sie werden jetzt in elektronenoptisch sichtbarer Form im Zentrum der transformierten Mitochondrien vom übrigen Cytoplasma abgegrenzt und ausgegliedert. Der Vorgang vollzieht sich vielfach an mehreren Mitochondrien in herdförmig gruppierter Anordnung unter Ausbildung sog. osmiphiler Systeme im Sinne von HIRSCH (1), (2) gleichzeitig. Durch dichte Lagerung und durch zunehmende Ausziehung des genetisch auf Mitochondriensubstanz zu beziehenden osmophilen Saumes entstehen zart konturierte Netzformationen, die elektronenoptische Äquivalentbilder sog. klassischer Golgi-Netze darstellen dürften (Abb. 2). Durch die dargestellte unmittelbare Beteiligung transformierter Mitochondrien an der Strukturbildung

der genannten Netze unterliegt aber das innerhalb derselben ausgegliederte und deponierte makromolekulare Substrat weiterhin einer protrahierten, intensiven und unmittelbaren Fermentwirkung. Im Falle des Dextran ist anzunehmen, daß ein Abbau in kleinere Bruchstücke und schließlich in energetisch verwertbare Glucoseeinheiten im Verlaufe längerer Zeit gelingt. Beim Periston erscheint wegen seiner Unangreifbarkeit eine dauernde Deponierung als Fremdstoff wahrscheinlich.

Durch die geschilderten Vorgänge ist es verständlich, daß auf Grund lichtoptischer Befunde das Chondriom in speichernden Zellen vermindert erscheint. Die numerische Reduzierung ist aber keine reale, sondern nur eine scheinbare, denn die tatsächlich in der Zelle vorhandene Mitochondriensubstanz wird als Gesamtheit betrachtet in Wirklichkeit nicht vermindert, sondern sie entzieht sich lediglich durch ihre partikuläre Gestaltwandlung und besondere Verteilung dem lichtoptischen Nachweis. Was nach eventuellem Abbau des gespeicherten Substrates mit der partikülär zergliederten Mitochondriensubstanz geschieht, ob sie sich erneut zu hochdifferenzierten Mitochondrien rekonstituiert und auf welche Weise die ursprüngliche Anzahl hochdifferenzierter Mitochondrien wieder ergänzt wird, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Nicht zu vereinbaren sind allerdings die in Verbindung mit den vorgelegten Befunden entwickelten Vorstellungen mit der Auffassung, daß die differenzierte Mitochondrienstruktur die Voraussetzung für eine regelrechte Anordnung der Multienzymsysteme (LINDBERG und ERNSTER) und für einen schrittweisen Ablauf der Enzym-Substrat-Reaktionen darstellt.

Die dargelegte Deutung der Befunde steht auch in Übereinstimmung mit biochemischen Untersuchungsergebnissen. Die die Speichervacuolen abgrenzenden und durchsetzenden, granulären Partikel lassen auch das gegenüber Normalzellen abweichende fermentchemische Verhalten der Mikrosomenfraktion von Speicherzellen erklären. Wurden doch in ihr vermehrt Partikel von der Größenordnung von Mikrosomen, aber mit fermentchemischen Eigenschaften von Mitochondrien nachgewiesen, so daß eine erhebliche Änderung der fermentchemischen Aktivität dieser Fraktion gegenüber Normalzellen eintrat (LAIRD u. Mitarb.; PAIGEN; KUFF u. SCHNEIDER; STRAUSS).

Im gleichen Sinne außerordentlich enger und unmittelbarer Beziehungen zwischen entstehenden Speichervacuolen und Mitochondrien spricht auch die Darstellbarkeit derselben mit spezifischen Mitochondrialfärbungen [ZING (1); WORLEY].

Zusammenfassung

Die Ausgliederung und Deponierung makromolekularer Stoffe wie Dextran und Periston beginnt mit Quellung der Matrix einiger Mitochondrien und osmiophil-granulärer Partikulierung der Christae mitochondriales und der Begrenzungsmembranen. Nach Transformation der Mitochondrien zu unstrukturierten osmiophil-granulären Aggregaten wird das verabreichte Substrat im Zentrum derselben abgelagert. Unter fortschreitender Volumenzunahme desselben entstehen daraus über das Zwischenstadium sog. osmiophiler Systeme im Sinne von HIRSCH größere, von partikulärer Mitochondriensubstanz umsäumte Vacuolen. Bei dichter Gruppierung derselben bilden sich osmiophil-konturierte Netzformationen innerhalb des Cytoplasmas aus, die als elektronenoptische

Äquivalentbilder sog. klassische Golgi-Netze gedeutet werden. Die Gestaltwandlung der Mitochondrien erfolgt unabhängig von der Massivität des Stoffangebotes, es ergaben sich keine grundsätzlichen von der Menge des Stoffangebotes abhängigen qualitativen, sondern lediglich quantitative Unterschiede.

Summary

The deposition and digestion of macro-molecular substances such as dextran and periston begin with a swelling of the matrix of some mitochondria and an osmophilic granulation of the cristae mitochondriales and the limiting membranes. After the mitochondria are transformed into structureless osmophilic granular aggregates the administered substrate is deposited in their centers. With continued increase in the volume of these central zones large vacuoles surrounded by particles of mitochondrial substance develop by way of the intervening stage, the so-called osmophilic system of HIRSCH. By denser grouping of these particles osmophilic net-like formations are built up within the cytoplasm. These are interpreted as being the electronmicroscopic equivalents of the so-called classic Golgi net. The change in form of the mitochondria occurs independent of the dose of the substance administered. There are no basic qualitative differences dependent on the amount of substance given, merely quantitative differences.

Literatur

- ALTMANN, H. W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1: Cytoplasma. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- DEMPSEY, E., and J. WISLOCKI: The use of silver nitrate as a vital stain, and its distribution in several mammalian tissues as studied with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 245 (1955).
- GANSLER, H., et CH. ROUILLER: Modifications physiologiques et pathologiques du Chondriome. *Schweiz. Z. Path.* **19**, 217 (1956).
- GLSEKING, R.: (1) Aufnahme und Ablagerung von Fremdstoffen in der Lunge nach elektronenoptischen Untersuchungen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **38**, 92 (1958).
(2) Elektronenoptische Beobachtung der Stoffaufnahme in die Alveolarwand. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41**, 336 (1958).
- GRÖNWALL, A., u. B. INGELMANN: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. *Acta physiol. scand. (Stockh.)* **7**, 97 (1944); **9**, 1 (1945).
- HARFORD, G., A. HAMLIN and E. PARKER: (1) Electron microscopy of Hela cells after the injection of colloidal gold. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 749 (1957).
(2) Globoid structures in the cytoplasm of rapidly growing Hela cells. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 347 (1956).
- HECHT, G., u. H. WEESE: Periston, ein neuer Blutflüssigkeitssatz. *Münch. med. Wschr.* **90**, 11 (1943).
- HIRSCH, G.: (1) Allgemeine Stoffwechselmorphologie des Cytoplasmas. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1: Cytoplasma. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
(2) Form- und Stoffwechsel der Golgi-Körper. *Protoplasma Monograph.* 18. Berlin: Springer 1939.
- HUECK, W.: Die normale menschliche Milz als Blutbehälter. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **23** (1928).
- HUEPER, W.: Die Bildung von Karzinomen durch makromolekulare Substanzen. Environmental Cancer Section, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Departement of Health, Education and Welfare. Bethesda, Maryland 1955.

- JÄGGER, E.: Die Gefäßversorgung der Malpighischen Körperchen in der Milz. *Z. Zellforsch.* **8**, 578 (1929).
- KRETCHMER, N., and H. DICKERMANN: Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron. IV. The partition of succinoxidase and cytochrome oxidase activities in the cells of the proximal convolution of the rat after intraperitoneal injection of egg white. *J. exp. Med.* **99**, 629 (1954).
- KUFF, E., and W. SCHNEIDER: Intracellular distribution of enzymes. XII. Biochemical heterogeneity of mitochondria. *J. biol. Chem.* **206**, 677 (1954).
- LAIRD, A., O. NYGAARD, H. RIS and A. BARTON: Separation of mitochondria in two morphological and histological different types. *Exp. Cell. Res.* **5**, 147 (1953).
- LEVER, J.: (1) Remarks on the electron microscopy of the rat luteum and comparison with earlier observations on the adrenal cortex. *Amer. J. Anat.* **124**, 111 (1956).
- LEVER, J.: (2) Electron microscopic observations on the adrenal cortex. *Anat. Rec.* **97**, 407 (1955).
- LINDBERG, O., and L. ERNSTER: Chemistry and physiology of mitochondria and microsomes. In: *Protoplasmatologia. Handbuch der Protoplasmaforschung*, Bd. III, A 4. Wien: Springer 1954.
- LINDNER, E.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen an eisenpositiven Zellen im Rattenuterus. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **96**, 394 (1957).
- MILLER, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **42**, 261 (1959).
- ODOR, L.: Uptake and transfer of particulate matter from the peritoneal cavity of the rat. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 105 (1956).
- OLIVER, J.: (1) The structure of the metabolic process in the nephron. *J. Mt Sinai Hosp.* **15**, 175 (1948).
- OLIVER, J., M. McDOWELL and Y. LEE: (2) Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron. I. The structural aspects of proteinuria, tubular absorption, droplet formation and the disposal of proteins. *J. exp. Med.* **99**, 589 (1954).
- OLIVER, J., M. MOSES, M. McDOWELL and Y. LEE: (3) Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron. II. The histochemical characteristics of protein absorption droplets. *J. exp. Med.* **99**, 605 (1954).
- PAIGEN, K.: The occurrence of several biochemically distinct types of mitochondria in rat liver. *J. biol. Chem.* **206**, 945 (1954).
- SCHULZ, H.: Die submikroskopische Pathologie der Cytosomen in den Alveolarmakrophagen der Lunge. *Beitr. path. Anat.* **119**, 71 (1958).
- STRAUSS, W.: Isolation and biochemical properties of droplets from the cells of rat kidney. *J. biol. Chem.* **207**, 745 (1954).
- WORLEY, L.: The Golgi-apparatus — an interpretation of its structure and significance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **47**, 1 (1946/47).
- ZINGG, W.: (1) Über experimentelle Rohrzuckerspeicherung in den Mitochondrien der Nieren-tubuli. *Schweiz. Z. Path.* **14**, 1 (1951).
- ZINGG, W., u. H. ZOLLINGER: (2) Experimentelle Hämoglobin- und Hämosiderinspeicherung in den Nierenmitochondrien. Phasenkontrastmikroskopische und histologische Untersuchungen. *Mikroskopie* **6**, 72 (1951).
- ZOLLINGER, H.: Über hyalin-tropfige Veränderung der Nierenhauptstücke als Ausdruck von Eiweißspeicherung. Phasenkontrastmikroskopische Beobachtungen über Mitochondrien-funktion. II. *Schweiz. Z. Path.* **13**, 146 (1950).