

WIRKUNG VON COLCHICIN AUF DAS RETIKULOENDOTHEL DER LEBER

J. SUGÁR und GY. VELŐSY

(Eingegangen am 14. September 1956)

Die in der Chemotherapie der malignen Geschwülste erprobten Substanzen führen fast ausnahmslos zu Veränderungen im RES. Auch die Röntgentherapie ist von Einfluß auf die RES-Zellen in der Leber und Milz [3]. Die Chemotherapie der bösartigen Geschwülste kämpft in der Praxis gerade deshalb mit Schwierigkeiten, weil die Wirkstoffe das RES des Organismus: Knochenmark, Milz, Thymus und Lymphapparat beinahe in gleichem Ausmaß schädigen wie den Tumor.

Bei vorliegenden Untersuchungen prüften wir die Wirkung von Colchicin auf das RES der Leber. Nach einmaliger und wiederholter Verabreichung dieses Giftes hatten KELLNER und MATKÓ [9], MATKÓ, HOLCZINGER und KERESZTURY [13] am Sinusendothel der Leberzellen und an den Kupfferschen Zellen wesentliche morphologische Veränderungen beobachtet. Auch andere Literaturangaben [8, 10, 11, 15] erwähnen die Schädigung der Leber.

In den hier besprochenen Untersuchungen wollten wir 1. das Verhalten der Speicherung im RES der Leber bestimmen, wenn Colchicin Tieren einmal oder wiederholt längere Zeit hindurch verabreicht wird; 2. suchten wir zu ermitteln, wie sich das Leber-RES nach Beendigung der Colchicin-Behandlung nach verschiedenen Zeitperioden verhält.

Methode

Zur quantitativen Bestimmung der RES-Speicherung wurden von ADLER—REIMANN [1], JANCsó [5, 6, 7], SYSSOJEW [16], TÖRÖ und Mitarb. [17, 18, 19, 20] sowie neuerdings von HALPERN, BIOZZI und MENÉ [14] Verfahren ausgearbeitet.

Bei vorliegenden Untersuchungen wandten wir die Methode von TÖRÖ und VELŐSY [19] an. Wir benutzten 110—115 g wiegende, vor dem Versuch unter gleichen Bedingungen gehaltene weiße Ratten beiderlei Geschlechts. Vor der Silberverabreichung ließen wir die Tiere 24 Stunden hungern und injizierten dann intravenös je 100 g Körpergewicht 0,1 ml Collargol von etwa 1% Konzentration. 2 Stunden später ließen wir die Tiere verbluten und bestimmten den Silbergehalt der Leber nach Behandlung mit Salpetersäure mit dem Dithison-Verfahren. Bei Anwendung von Collargol in dieser Verdünnung verändert sich die Menge des in der Leber gespeicherten Silbers im Verhältnis zur Intensität der RES-Funktion. Bezüglich der Einzelheiten der Methode sowie der damit zusammenhängenden Probleme verweisen wir auf die Mitteilungen von TÖRÖ und Mitarbeitern [19, 20].

Zur Untersuchung der colchicinbedingten Veränderungen und zwecks Lokalisierung der Silbergranula stellten wir aus der Leber und Milz sämtlicher Tiere sowie in mehreren Fällen auch aus Lymphknoten, Duodenum, Lunge und Pankreas histologische Schnitte her. Das histologisch nachweisbare Silber bot über die Speicherungsaktivität der RES-Zellen nur ungenügende Orientierung. Die großen intrazellulären Silberaggregate zeigen nämlich eher den veränderten Zustand der Zellschädigung an, da das Silber in den funktionsfähigen, noch unberührten Zellen in Form von submikroskopischen Kolloidkörnchen anwesend ist (Törő, [20]). Aus diesem Grunde sind auch die in der Literatur allein auf histologischer Bewertung fußenden Angaben unsicher und widersprechend. Auf den beigegeführten Tabellen geben wir u. a. auch das Gewicht der Leber an. Ideal wäre es, wenn wir die Collargolmenge bei jedem Tier auf 1 g Leber bezogen in der gleichen Dosis feststellen könnten. Das läßt sich jedoch in vivo nicht durchführen; die Silbermenge wurde daher nicht im Verhältnis zum Leber-, sondern zum Körpergewicht dosiert. Dies bedeutet — insbesondere bei chronischer Colchicinbehandlung — eine unvermeidliche Fehlerquelle der Methode, da das normale Verhältnis zwischen Leber- und Körpergewicht durch die hier stattfindende Leberschädigung und Gewichtsabnahme gestört wird.

Ergebnisse

Die Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die bei den mit Colchicin chronisch behandelten Tieren festgestellten Angaben sind auf Tabelle I zusammengefaßt.

Je 100 g Körpergewicht erhielten die Tiere 26—76 Tage hindurch 3täglich 100—150 γ Colchicin. Die letzte Colchicindosis gaben wir am Tage vor dem Töten der Tiere. Die Ergebnisse sind bewertbar, wenn die prozentuale Abweichung von den unbehandelten Kontrollen 10% übersteigt und die durchschnittlichen Abweichungen zwischen den parallelen Bestimmungen etwa 10 ausmachen. In der Speicherung ist im allgemeinen eine Verminderung zu beobachten. Die Speicherungsabnahme bei den 28 Tage behandelten Tieren beträgt —21,7%, die größte Verringerung nach 24tägiger Colchicinbehandlung —39,9%, doch ist die Verminderung auch zu den anderen Zeitpunkten ausgeprägt. Die Abnahme nach 33tägiger Behandlung läßt sich im Hinblick auf die hohe Streuung nicht bewerten.

Bei der zweiten Tiergruppe setzten wir die Colchicinbehandlung ab und untersuchten hiernach zu verschiedenen Zeitpunkten die Silberspeicherung der Leber. Die Resultate sind aus Tabelle II ersichtlich.

Die Colchicin-Vorbehandlung wurde 27—36 Tage fortgesetzt. In der Speicherung war bei keiner der Gruppen eine wesentliche Veränderung zu beobachten. 5 Tage nach Absetzen der Behandlung betrug die Verminderung —12,4%, was nicht mehr als eine bewertbare Veränderung zu betrachten ist. Zu den anderen Zeitpunkten verhielt es sich ebenso.

Auf Tabelle III sind die nach einmaliger Colchicingabe wahrgenommenen Veränderungen angegeben.

Den einzelnen Gruppen hatten wir vom Alkaloid verschiedene Mengen verabreicht, und zwar 50, 100, 150, 200, 300 γ je 100 g Körpergewicht. Die Speicherung wurde 2 Stunden nach der Colchicineinführung untersucht. Aus anderen Untersuchungen geht hervor, daß teils im Blutbild [12, 21], teils in den

Tabelle I

Nr.	Gewicht der Leber eg	In der Leber gef. Silber γ	Silber in 1 g Leber γ	Durchschnittl. Abweichung	Proz. Abweichung \pm	Bemerkungen
1.	520	315,3	62,8	$\pm 8,15$	— 21,7	28 Tage behandelt, insgesamt 1200 γ Colch./100 g Körpergewicht
2.	652	430,7	66,0			
3.	548	280,7	51,2			
4.	585	292,3	49,7			
5.	662	330,7	49,9			
6.	663	423,0	66,7	$\pm 10,1$		Kontrolle
7.	697	507,6	72,3			
8.	577	503,8	87,1			
9.	630	320,3	50,8	$\pm 3,6$	— 23,3	36 Tage behandelt, insgesamt 1320 γ Colch./100 g Körpergewicht
10.	610	353,9	58,0			
11.	745	384,7	51,6			
12.	780	394,6	50,5	$\pm 7,1$	— 39,9	24 Tage behandelt, insgesamt 840 γ Colch./100 g Körpergewicht
13.	875	342,4	39,1			
14.	1045	379,6	36,3			
15.	455	313,8	68,9	$\pm 2,3$		Kontrolle
16.	430	292,3	68,0			
17.	445	323,0	72,5			
18.	755	428,0	56,5	$\pm 7,6$	— 26,1	34 Tage behandelt, insgesamt 1340 γ Colch./100 g Körpergewicht
19.	695	384,8	55,3			
20.	542	382,7	70,6			
21.	545	467,5	85,9	$\pm 5,9$		Kontrolle
22.	635	574,2	80,4			
23.	410	377,8	92,3			
24.	455	523,5	115,0	$\pm 18,4$	— 17,6	33 Tage behandelt, insgesamt 1220 γ Colch./100 g Körpergewicht
25.	665	799,3	120,2			
26.	430	358,3	83,3			
27.	505	590,9	117,0	$\pm 11,8$		Kontrolle
28.	545	766,6	140,7			
29.	625	808,3	129,3			
30.	535	390,9	73,0	$\pm 5,3$	— 22,1	76 Tage behandelt, insgesamt 1620 γ Colch./100 g Körpergewicht
31.	500	400,0	80,0			
32.	503	374,5	74,4			
33.	668	463,6	69,4			
34.	405	390,9	96,5	$\pm 1,1$		Kontrolle
35.	397	374,5	94,3			
36.	372	354,5	95,3			

Die durchschnittliche Abweichung in der Leber der auf gleiche Weise behandelten Ratten entspricht der durchschnittlichen Abweichung der auf 1 g Lebergewicht bezogenen Silbermengen.

Die prozentuale \pm Abweichung bedeutet die prozentuale Abweichung der in 1 g Leber der behandelten Tiere gefundenen Silbermengen von den parallel bestimmten Befunden der Kontrollen.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß nach chronischer Colchicinbehandlung in der Speicherung im allem einen Verringerung nachgewiesen werden kann.

Tabelle II

Nr.	Gewicht der Leber eg	In der Leber gef. Silber γ	Silber in 1 g Leber γ	Durchschnittl. Abweichung \pm	Proz. Abweichung \pm	Bemerkungen
1. 2.	540 490	675,0 628,2	125,0 128,2	$\pm 1,3$	-12,4	31 Tage behandelt, insgesamt 1080 γ Colch./100 g Körpergewicht. Aufarbeitung: 5 Tage nach der letzten Inj.
3. 4. 5.	425 425 520	428,5 472,2 583,7	100,8 111,1 112,2	$\pm 5,7$	-12,9	27 Tage behandelt, insgesamt 940 γ Colch./100 g Körpergewicht. Aufarbeitung: 9 Tage nach der letzten Inj.
6. 7. 8.	505 545 625	590,9 766,6 808,3	117,0 140,7 129,3	$\pm 11,8$		Kontrolle
9. 10. 11. 12.	990 740 660 945	443,5 516,2 456,1 554,3	44,8 69,7 69,1 58,6	$\pm 12,4$	\emptyset	36 Tage behandelt, insgesamt 1320 γ Colch./100 g Körpergewicht. Aufarbeitung: 16 Tage nach der letzten Inj.
13. 14. 15.	660 680 515	325,0 399,4 383,0	49,2 58,7 74,4	$\pm 12,3$		Kontrolle
16. 17. 18. 19.	615 530 620 592	972,6 873,2 917,0 921,9	158,0 164,9 147,9 155,6	$\pm 8,5$	-12,5	33 Tage behandelt, insgesamt 1240 γ Colch./100 g Körpergewicht. Aufarbeitung: 20 Tage nach der letzten Inj.
20. 21. 22.	482 387 365	786,0 690,4 700,0	164,4 178,3 191,2	$\pm 13,4$		Kontrolle

Nach Beendigung der Colchicinbehandlung normalisiert sich die Speicherung in kurzer Zeit, die behandelten Tiere verhalten sich ebenso wie die Kontrollen.

Organen [9] schon frühzeitig Abweichungen festgestellt wurden. Die Silberspeicherung der Leber war parallel mit der Erhöhung der Dosis vermindert. Bei

Tabelle III

Nr.	Gewicht der Leber eg	In der Leber gef. Silber %	Silber in 1 g Leber %	Durch- schnittl. Abweichung ±	Proz. Abweichung ±	Bemerkungen
1.	475	459,0	90,9	± 6,5	— 25,1	Einmalige Colch.-Dosierung : 100 γ /100 g Körpergewicht
2.	560	467,0	77,9			
3.	675	644,9	87,7			
4.	500	482,2	90,1	± 8,6	— 14,8	Einmalige Colch.-Dosierung : 200 γ /100 g Körpergewicht
5.	478	493,1	94,6			
6.	415	472,8	107,4			
7.	820	630,1	71,9	± 6,8	— 36,4	Einmalige Colch.-Dosierung : 300 γ /100 g Körpergewicht
8.	840	712,1	80,5			
9.	897	624,6	65,9			
10.	680	820,5	110,8	± 2,4		Kontrolle
11.	575	661,7	115,7			
12.	554	618,5	111,6			
13.	580	1028,7	179,0	± 17,7	+ 29,9	Einmalige Colch.-Dosierung : 150 γ /100 g Körpergewicht
14.	625	903,9	144,6			
15.	655	1179,6	180,0			
16.	505	591,0	117,0	± 11,8		Kontrolle
17.	545	766,6	140,7			
18.	625	808,3	129,3			
19.	362	490,2	135,4	± 12,2	— 2,8	Einmalige Colch.-Dosierung : 50 γ /100 g Körpergewicht
20.	383	513,5	133,4			
21.	480	533,0	111,0			
22.	435	716,8	164,7	± 0,7	+ 22,0	Einmalige Colch.-Dosierung : 100 γ /100 g Körpergewicht
23.	480	783,4	163,2			
24.	422	506,2	119,9	± 5,4	— 15,3	Einmalige Colch.-Dosierung : 200 γ /100 g Körpergewicht
25.	425	480,5	113,0			
26.	485	530,5	109,1			
27.	510	561,2	110,0			
28.	420	581,9	138,5	+ 6,0		Kontrolle
29.	480	515,8	126,4			
30.	442	600,0	135,7			
31.	334	245,4	73,4	± 2,8	— 3,7	Einmalige Colch.-Dosierung : 50 γ /100 g Körpergewicht
32.	416	281,8	67,7			
33.	370	254,5	68,7			
34.	482	281,8	58,4	± 2,8	— 9,7	Einmalige Colch.-Dosierung : 150 γ /100 g Körpergewicht
35.	465	245,4	52,7			
36.	390	209,0	53,5	± 3,2	— 27,1	Einmalige Colch.-Dosierung : 300 γ /100 g Körpergewicht
37.	570	281,8	49,4			
38.	472	263,6	55,8			
39.	390	272,7	69,9	± 3,8		Kontrolle
40.	542	381,8	70,4			
41.	468	363,6	77,6			

Veränderung in der Collargolaufnahme der Leber nach einmaliger Colchicingabe. Parallel mit der Erhöhung der Dosis vermindert sich die Silberspeicherung in der Leber. Bei 2 Tiergruppen (Tiere Nr. 13, 14, 15 und 22, 23) wurde erhöhte Speicherung festgestellt.

50 γ /100 g Körpergewicht besteht keine Abweichung. Bei 100 und 150 γ fanden wir einmal eine Senkung auf $-25,1\%$, zweimal gesteigerte Speicherung ($+29\%$ und $+22\%$). Eine signifikante Veränderung war bei keiner Gruppe feststellbar. Die Speichergesamtheit vermögen wir nicht zu erklären, wahrscheinlich handelt es sich um anfängliche Erregungserscheinungen, die auch bereits im Blutbild beobachtet wurden [21]. Eine geringe Verringerung der Speicherung ist bei 200 γ /100 g Körpergewicht und eine unbestreitbare Verminderung bei 300 γ /100 g Körpergewicht wahrnehmbar.

In bezug auf die Veränderungen der Organen nach akuter und chronischer Colchicinverabreichung verweisen wir auf die bisherigen Mitteilungen [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Hier wollen wir nur die in der Leber und Milz beobachteten Veränderungen, insbesondere die des Leber-RES und die Regeneration des Prozesses besprechen. Die deutlichsten Veränderungen sahen wir nach chronischer Behandlung. Die Leberzellkerne sind atypisch, häufig erscheinen Riesenzellen. Die Nukleolen sind vergrößert, das Zellplasma ist in mehreren Fällen geschwollen, von schaumiger Struktur und bei einzelnen Tieren fettig degeneriert. Die geschädigten Sinusendothelzellen desquamieren und sind im erweiterten Sinus abgerundet sichtbar (Abb. 1). Mikroskopisch ist in ihnen Silber nicht zu erkennen; auch in den in großer Zahl entstandenen endothelialen Riesenzellen fanden wir keine Silbergranula. Das Sinusendothel nimmt sehr oft Rosettenform an (Abb. 2).

Die Malpighischen Körperchen der Milz enthalten viele rosettenförmig verzerrte Monaster. Anderswo sind pyknotisch zerfallene Kernfragmente und Chromatinelemente massenhaft zu sehen. Der Lymphozytengehalt der Milz ist vermindert, das Retikulum vermehrt. Auch die Pulpa enthält viele retikuläre Riesenzellen. Da 60—80% des Collargols von der Rattenleber aufgenommen werden, ist die in den Zellen des Milz-RES gespeicherte Menge — obwohl diese Zellen ziemlich ausgeprägte Silberaffinität besitzen — im Vergleich zur Leber unbedeutend. Eine Gesetzmäßigkeit vermochten wir weder bei den durchgeführten Bestimmungen noch auf Grund der histologischen Bilder nachzuweisen. Die zahlreichen retikulären Riesenzellen sind meistens frei von Silber. Zuweilen enthalten auch die Riesenzellen gespeicherte Silberkörnchen (Abb. 3).

Nach Beendigung der chronischen Colchicinbehandlung sahen wir neben der Wiederherstellung der Speicherefunktion auch nach 9 Tagen geringe histologische Veränderungen, die in erster Linie als reparative Erscheinungen zu betrachten sind. Solche sind z. B. einige in der Leber festgestellte retikuläre Riesenzellen (Abb. 4), die in den Krypten des Duodenums vermehrten Mitosen und vereinzelte, noch pathologische Metaphasen.

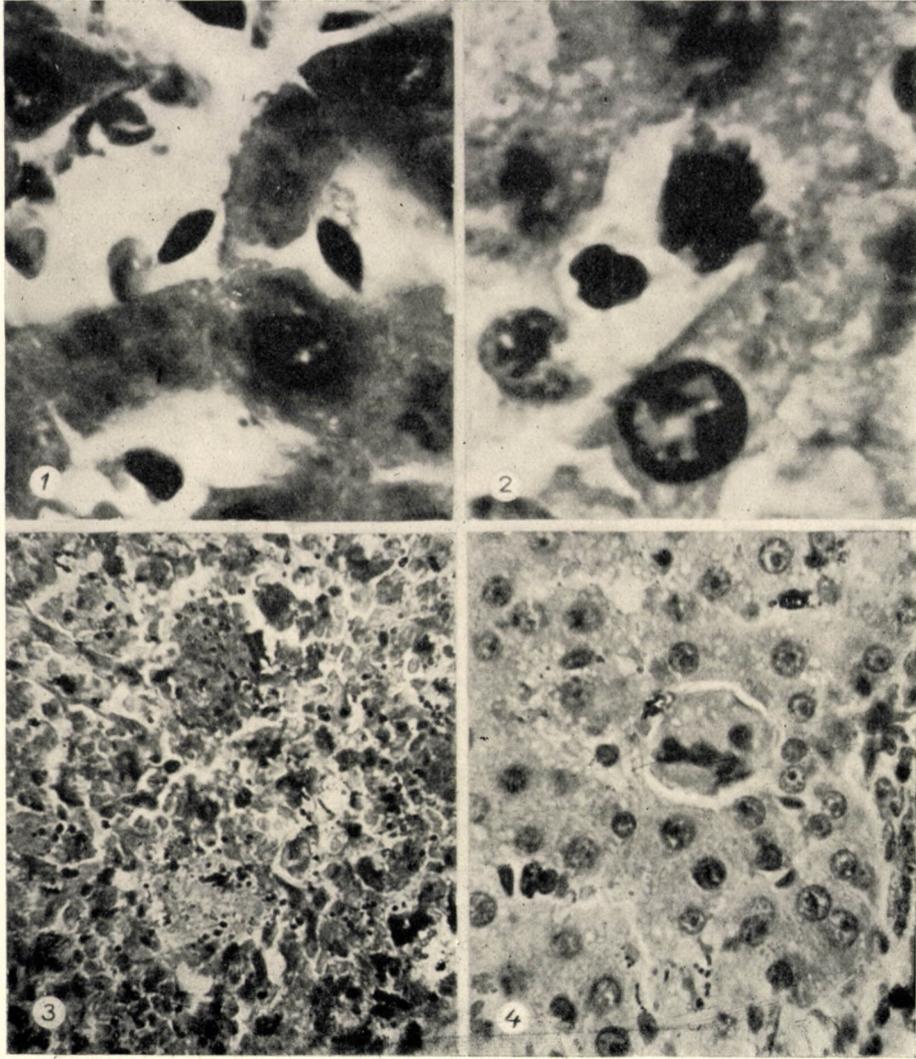


Abb. 1. Desquamation des Sinusendothels in der Leber nach mehrmaliger Colchicinverabreichung (24tägige Behandlung). Die desquamierten Endothelzellen enthalten keine Silbergranula. HE., 1600 \times

Abb. 2. Nach chronischer Colchicindosierung (36 Tage) hat sich der Kern der Sinusendothelzellen in der Leber rosettenförmig umgebildet. HE., 1600 \times

Abb. 3. Nach mehrmaliger Colchicinverabfolgung (34 Tage) vermehren sich in der Milz die retikulären Riesenzellen, die auch Silbergranula enthalten. HE., 750 \times

Abb. 4. Endotheliale Riesenzelle in der Leber 9 Tage nach Beendigung der Colchicinbehandlung. HE., 750 \times

In der Leber der einmal behandelten Tiere sind Initialveränderungen, geschwollenes, grob klumpiges Plasma anzutreffen. Schwerere Veränderungen haben sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht entwickelt.

Besprechung

Über die Veränderungen der RES-Speicherung in der Leber auf Colchicinwirkung fanden wir in der Literatur keinerlei Angaben. Die morphologischen Beschreibungen verweisen zwar auf Veränderungen im RES, gehen aber auf funktionelle Beobachtungen nicht ausführlicher ein. MUSOTTO und DIQUATTRO [14] beobachteten bei der Untersuchung der Wirkung ein- und mehrmaliger Colchicinverabreichung in den Organen des Meerschweinchens — auch in der Leber — die »Hyperplasie« der Histozytenelemente. Die durch Colchicin provozierte Reaktion deuten sie als eine »hyperplastische Retikuloendoteliöse«. Bei unseren Untersuchungen an Ratten vermochten wir dies nicht zu bestätigen. Wir schreiben neben den Veränderungen des Sinusendothels auch den Alterationen der Leberzellen eine wesentliche Rolle zu, da wir in Übereinstimmung mit TÖRÖ und Mitarbeitern [17, 20] der Auffassung sind, daß die RES-Funktion vom augenblicklichen Zustand und der Funktion des Parenchyms nicht getrennt werden kann.

Durch chronische Verabreichung von Colchicin wird bei der Ratte im Leber-RES die Verminderung der Collargolspeicherung herbeigeführt. Ihre Intensität ist jedoch nicht groß und steht nicht im Verhältnis zur Behandlungsdauer, ja wir können eher feststellen, daß die Speicherungssenkung bei den während der kürzesten Zeit behandelten Tieren (24 Tage) am intensivsten war. Das histologische Bild entsprach dem Bild der Leber der mit Colchicin behandelten Ratten.

Nach Beendigung der Behandlung war die Speicherung, unabhängig davon, wie lange die vorangegangene Colchicinverabreichung durchgeführt wurde, bereits nach 5 Tagen wieder normal. Im histologischen Bild war auch die Regeneration fortgeschritten. In der Milz hatte sich nach chronischer Anwendung der zytotoxischen Substanzen als Zeichen der Regeneration retikuläre Hyperplasie entwickelt.

Nach einmaliger Behandlung wird ausgeprägte Verringerung der Speicherung von 300 γ /100 g Körpergewicht Colchicin 2 Stunden nach der Verabfolgung verursacht. Diese Dosis entspricht ungefähr der an unserem Rattenstamm ermittelten DL des Colchicins.

Es kann demnach festgestellt werden, daß die nach chronischer Behandlung beobachtete Verminderung der Speicherung — bzw. RES-Schädigung — ausgesprochen reversibel ist und nach 5 Tagen vollständige Restitution zustande kommt. Die gleiche hochgradige Reversibilität stellten KELLNER und MATKÓ [9]

auch bei der Wirkung des Colchicins auf die Organe fest. Unsere Ergebnisse bestätigen demnach diesen Befund und deuten gleichzeitig auch darauf hin, daß die Wirkung des Colchicins auf das Leber-RES als ein nicht zu vernachlässigender Faktor zu betrachten ist, wenn auch vom Gesichtspunkt der Colchicinwirkung nicht dies die entscheidende Angriffsfläche darstellt. Die nach einmaliger DL eintretende deutliche Speicherungsabnahme spricht dafür, daß in diesem Fall im Leber-RES die Intensität der unspezifischen toxischen Colchicinwirkung ermittelt wurde.

Zusammenfassung

Die Wirkung der einmaligen und chronischen Colchicindosierung auf das RES der Leber wurde untersucht. Nach einmaliger Colchicindosis vermindert sich die Silberspeicherfähigkeit des RES im Verhältnis zur Größe der Dosis. Durch wiederholte Verabreichung von Colchicin wird die Speicherung ausgeprägt verringert. Die Veränderung der Funktion ist von den für Colchicin charakteristischen morphologischen Veränderungen begleitet. 5 Tage nach Beendigung der Verabreichung findet in der Speicherfunktion des RES der Leber keine weitere Veränderung statt. Die Wirkung des Colchicins auf das RES läßt sich ebenso wie die auf den Gesamtorganismus als völlig reversibel bezeichnen.

LITERATUR

1. ADLER, H., REIMANN, F.: (1925) Beitrag zur Funktionsprüfung des retikuloendothelialen Apparates. *Z. exper. Med.* 47, 617. — 2. BUCHMANN, H. H.: (1954) Intranucleäre Einschlusskörperchen nach Colchicin. *Zbl. allg. Path.* 92, 328. — 3. CHROM, S. A.: (1935) Studies on the effect of roentgen rays upon the intestinal epithelium and upon the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. *Acta Radiol.* 16, 641. — 4. HALPERN, B. N., BIOZZI, G., MENÉ, G.: (1950) Technique d'étude quantitative de l'activité granulopexique du système réticuloendothelial. *C. R. Soc. Biol.* 144, 232. — 5. JANCsó, N.: (1929) Die Untersuchung der Funktion des Reticuloendothels mit Durchströmungsversuchen. *Z. Exper. Med.* 64, 256. — 6. JANCsó, N.: (1927) Die Wirkung der von Kolloiden adsorbierten Stoffe und das Reticuloendothel als neuer pharmakologischer Wirkungstypus. *Z. exper. Med.* 56, 135. — 7. JANCsó, N.: (1947) Histamin: a reticuloendothelialis sejtrendszer élettani aktivátora (ungar.) *Orv. Lapja* 3, 1025. — 8. KANTNER, M.: (1951) Die Wirkung oral verabreichten Colchicins auf die Leber der Ratte. *Anat. Anz.* 98, 265. — 9. KELNER, B., MATKó, L.: (1953) The effects of acute and chronic colchicine poisoning on the organs of the rat. *Acta Morph. Hung.*, 3, 125. — 10. KLEIN, H.: (1951) Zur pathologischen Anatomie der Alarmreaktion nach Kerngiften. *Virchows Arch.* 320, 93. — 11. LEMBERS, K.: (1951) Über Organveränderungen bei chronischer Colchicin-Vergiftung. *Virchows Arch.* 321, 88. — 12. MATKó, L., HARASZTI, A.: (1952) The effect of chronic colchicine intoxication on the blood content and on the bone marrow. *Acta Morph. Hung.* 2, 219. — 13. MATKó, L., HÖLZINGER, L., KERESZTURY, S.: (1955) Effect of colchicine, podophyllin and nitrogen mustard on the resting cells of the organs. *Acta Morph. Hung.* 6, 299. — 14. MUSOTTO, G., DIQUATTRO, C.: (1947) Sull'iperplasia delle cellule istiocitarie in seguito a dosi ripetute di colchicina. *Pathologica* 39, 204. — 15. MISZURSKI, B., DOLJANSKI, L.: (1949) Effect of colchicine on the rat liver. *Amer. J. Anat.* 85, 523. — 16. SYSSOJEV, T.: (1924) Versuch einer Anwendung der Vitalfärbungsmethode an isolierten Organen. *Virchows Arch.* 250, 163. — 17. TÖRÖ, I.: (1944) Adatok a reticuloendothel szerkezetéhez és biológiájához. *Jankovich emlékkönyv.* 204 (ungar.). — 18. TÖRÖ, I.: (1948) Die humorale Regulierung der Speicherung in der Leber. *Acta Anat.* 5, 311. — 19. TÖRÖ, I., VELÖSY, GY.: (1950) A májban levő reticuloendothelialis sejtek tárolási fokának mérési módszere (ungar.). *Kísér. Orvostud.* 2, 103. — 20. TÖRÖ, I., BARKA, T., AROS, B., VELÖSY, GY.: (1951) Beiträge zur Biologie und Messung der Aktivität des reticuloendothelialen Systems in der Leber. *Acta Physiol. Hung.* 2, 121. — 21. WIDMANN, H.: (1949) Tierexperimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Colchicins in letalen und subletalen Dosen auf Blut und Knochenmark. *Arch. exper. Path. Pharm.* 207, 218.

ДЕЙСТВИЕ КОЛЬХИЦИНА НА РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ

Я. ШУГАР и ДЬ. ВЕЛЁШИ

Авторы исследовали действие однократной и хронической дозировки кольхицина на Р Э С печени. После однократного введения кольхицина способность накопления серебра ретикуло-эндотелиальной системы уменьшается пропорционально размеру дозы. Повторная дозировка кольхицина явственно уменьшает накопление. Изменение функции сопровождается характерными для кольхицина морфологическими изменениями. 5 дней после прекращения введения данного алкалоида изменений в накапливающей функции Р Э С печени больше не наблюдаются. Вызванное на Р Э С, как и на весь организм действие кольхицина можно рассматривать как весьма обратимое.

THE EFFECT OF COLCHICINE ON THE HEPATIC RETICULOENDOTHELIAL APPARATUS

J. SUGÁR and GY. VELŐSY

The effect of single doses and protracted administration of colchicine has been investigated. After single doses the silver-storing capacity of the liver was reduced in direct proportion with the dose. Repeated colchicine administration caused a marked diminution of storage. The changes in function were accompanied by the characteristic morphological changes induced by colchicine. Five days after the administration of colchicine had been discontinued there was no more change in hepatic storage. Just like effect on the whole organism, the effect of colchicine on the reticuloendothelial apparatus is highly reversible.

Dr. János SUGÁR { Budapest II., Ráth György u. 5. Ungarn
Dr. György VELŐSY } Országos Onkológiai Intézet