

PATHOMORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN
IN DER LEBER BEI EXPERIMENTELLER
CHRONISCHER MANGANVERGIFTUNG

G. JONDERKO und Z. SZCZUREK

*Klinik für Innere und Berufskrankheiten und Institut für Pathologische Anatomie
der Schlesischen Medizinischen Akademie, Zabrze*

(Eingegangen am 24. Januar 1969)

Die Untersuchungen wurden an 5 Gruppen von Kaninchen durchgeführt. Vier der Gruppen erhielten jeden zweiten Tag subkutan verschiedene Dosen von $MnCl_2$ -Lösung. Nach 16-wöchiger Manganbelastung der Tiere wurde eine Gruppe weiterhin 5 Wochen lang unter denselben Zuchtbedingungen und ohne weitere Manganverabreichung gehalten. Die Kontrolltiere erhielten jeden zweiten Tag, ebenfalls subdermal, physiologische NaCl-Lösung.

Die in der Leber festgestellten pathomorphologischen Veränderungen entsprechen einer parenchymatösen Entzündung, deren Zeichen am meisten bei jenen Tieren ausgedrückt sind, die die grössten Mangandosen erhielten und bei denen auch die Mangankonzentration in der Leber die höchste war.

Nach der Manganabstellung wurden ein signifikanter Abfall der Mangankonzentration in der Leber, eine deutliche Verminderung der Intensität der regressiven Veränderungen und zugleich Wucherung des Bindegewebes in der Leber festgestellt.

Unter physiologischen Bedingungen spielt Mangan die Rolle eines lipotropen Faktors und fördert die Glikogenspeicherung in der Leber (2,26). Diesen Einfluss bewirkt Mangan durch Aktivierung verschiedener Enzyme (7,11,25). Es ist auch bekannt, dass die Leber das Hauptexkretionsorgan des Mangans aus dem Organismus, über die Gallenwege und den Verdauungstrakt, ist (5,17,22).

Es wird angenommen, dass die Manganvergiftung bei Menschen die Leber schädigen kann (1,19). Aus verschiedenen Mitteilungen geht jedoch hervor, dass positive Leberfunktionsproben bei dieser Vergiftung selten auftreten (9,16). Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der Durchführung der Untersuchung spät nach Unterbrechung des beruflichen Mangankontaktes, als es wahrscheinlich schon zur Remission der klinischen Symptome der Leberschädigung gekommen ist. Der Zeit-

abstand zwischen der Unterbrechung der Arbeit und der Durchführung der Untersuchungen beträgt nämlich in einigen Mitteilungen bis zu 25 Jahren (16). Mehr überzeugende Beweise über die toxische Wirkung der Manganvergiftung auf die Leber erbrachten pathomorphologische Untersuchungen dieses Organs bei experimenteller Vergiftung der Tiere (2, 4, 10, 12, 14, 15, 24). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen nehmen jedoch nicht die Dynamik der Veränderungen in Abhängigkeit vom Grade der Vergiftung und der Mangankonzentration in der Leber in Betracht. In dem uns zugängigen Schrifttum fanden wir auch keine Angaben die das Verhalten der Mangankonzentration in der Leber und der pathomorphologischen Veränderungen in diesem Organ nach Unterbrechung der Vergiftung der Tiere betreffen.

Das Ziel unserer Arbeit war eine Aufklärung dieser Probleme zu erlangen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 50 mischrassigen Kaninchen im Alter von 6–12 Monaten, mit 2,2 – 3,7 kg Körpergewicht, die in 5 Gruppen zu 10 Tieren aufgeteilt waren, durchgeführt. Vier der Gruppen wurde jeden zweiten Tag 0,25% Manganchlorid in physiologischer NaCl-Lösung subkutan verabreicht. Die I-Gruppe erhielt 2 mg Mn/kg, durch 16 Wochen, und wurde danach getötet; die Ia-Gruppe wurde auf gleiche Weise wie die I-Gruppe vergiftet, und nach 16 Wochen weiterhin 5 Wochen lang unter denselben Zuchtbedingungen gehalten, ohne weiterer Manganverabreichung. Die II-Gruppe erhielt 1 mg Mn/kg; die III-Gruppe 0,5 mg Mn/kg, ebenfalls durch 16 Wochen hindurch. Der Kontrollgruppe wurde 0,8 ml physiologischer NaCl-Lösung/kg jeden zweiten Tag injiziert. Jede Gruppe enthielt dieselbe Zahl von weiblichen und männlichen Tieren.

Nach Dekapitation, wurden den Kaninchen sofort 3 Ausschnitte aus der Leber entnommen, die in 10%-iger Formollösung und Formalkohol fixiert wurden. Zur Bestimmung der Mangankonzentration, wurden 5 g im Wasser homogenisierten Lebergewebes getestet.^o

Die 6 μ dicken Paraffinschnitte wurden nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin und Eosin (3), nach van Gieson auf Kollagenfasern (21), nach Gomori auf argentophile Fasern (3), mit der PAS-Methode auf Glykogen (3). Ausser diesen Methoden wurden gefrorene 15 μ dicke Schnitte mit Sudan III auf Fette gefärbt (21).

Die Mangankonzentration wurde nach der Methode von Teisinger (23) bestimmt. Die eigene Modifikation dieser Methoden bestand in der Zugabe, zur Vormineralisierung des Gewebes, ausser Salpetersäure, von

^o Die Ergebnisse der während des Versuches alle 3–4 Wochen wiederholten biochemischen Untersuchungen werden gesondert publiziert.

2-3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure. Nach Abdunsten bis zur Trockne wurden die Proben 30-45 min. bei 540°C im Muffelofen gehalten. Bei unvollständiger Veraschung wurden diese Arbeitsvorgänge wiederholt.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Der Allgemeinzustand, wie auch das Verhalten der mit Mangan belasteten Tiere und der Kontrollgruppe, haben keine wesentliche Differenz aufgewiesen. Das Körpergewicht sämtlicher Tiere beider Gruppen war am Ende des Experimentes in der Regel höher, bzw. gleich dem Anfangswert. Nur bei der I-Gruppe wurde im Endstadium der Vergiftung eine zunehmende Apathie, und bei einigen Tieren Schläfrigkeit beobachtet. Diese Symptome dauerten an bei Tieren, welchen das Mangan auf 5 Wochen abgestellt wurde.

Die Mangankonzentrationen in der Leber

Die Belastung der Tiere mit Mangan bewirkt eine signifikante Erhöhung der Mangankonzentration in der Leber (Abb. 1, Tab. 1). Im Bereich

Tabelle 1

Statistische Zusammenstellung der Mangankonzentrationen in der Leber

Gruppe	I	Ia	II	III	K
Mn-Konzentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)	693,0 \pm 244,0	86,0 \pm 17,7	208,0 \pm 25,9	87,0 \pm 10,8	54,0 \pm 7,1
I	/	$m_1 - m_2 = 607$ $\alpha < 0,01$	$m_1 - m_2 = 485$ $\alpha < 0,01$		
Ia		/			$m_1 - m_2 = 32$ $\alpha < 0,01$
II			/	$m_1 - m_2 = 121$ $\alpha < 0,01$	$m_1 - m_2 = 154$ $\alpha < 0,01$
III				/	$m_1 - m_2 = 33$ $\alpha < 0,01$
K					/

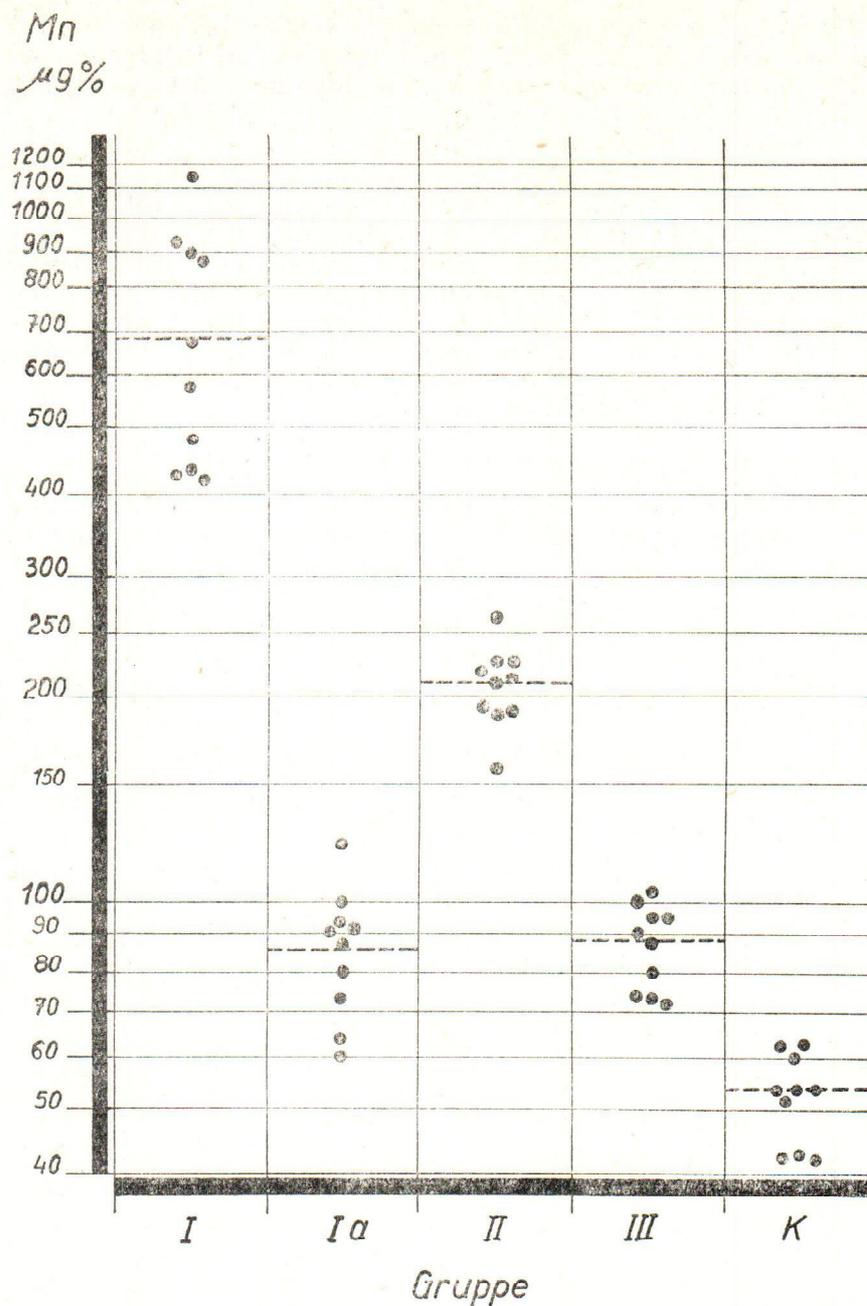


Abb. 1. Mangankonzentrationen in der Leber

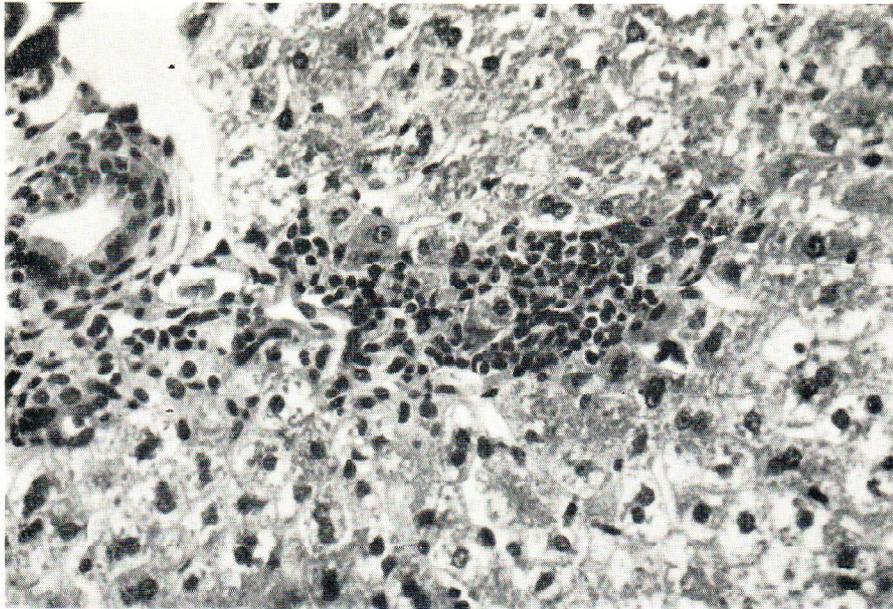


Abb. 2. Kleinzellige Infiltrate im Leberparenchym, II-Gruppe, H.-E.-Färbung, Vergr. 400fach.

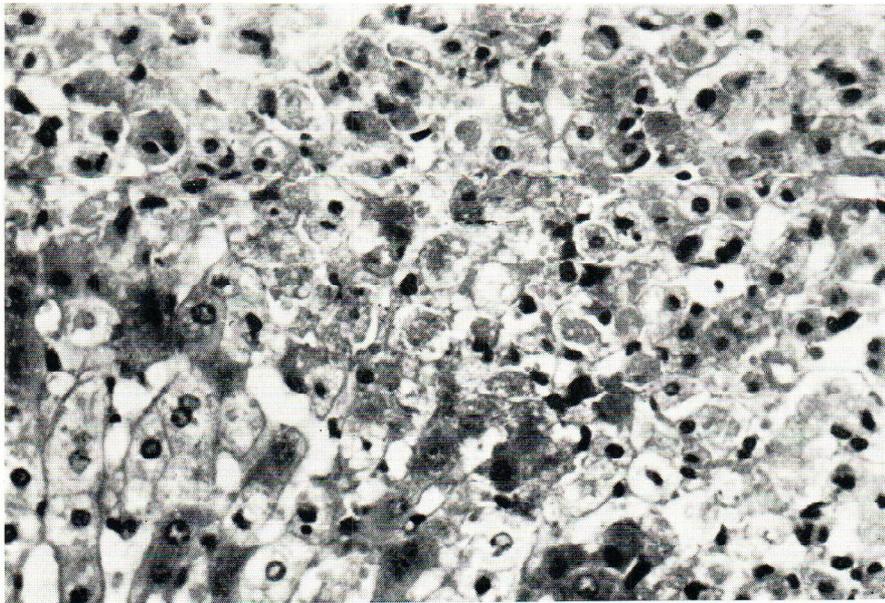


Abb. 3. Zerfall der Leberzellen, I-Gruppe, H.-E.-Färbung, Vergr. 400fach.

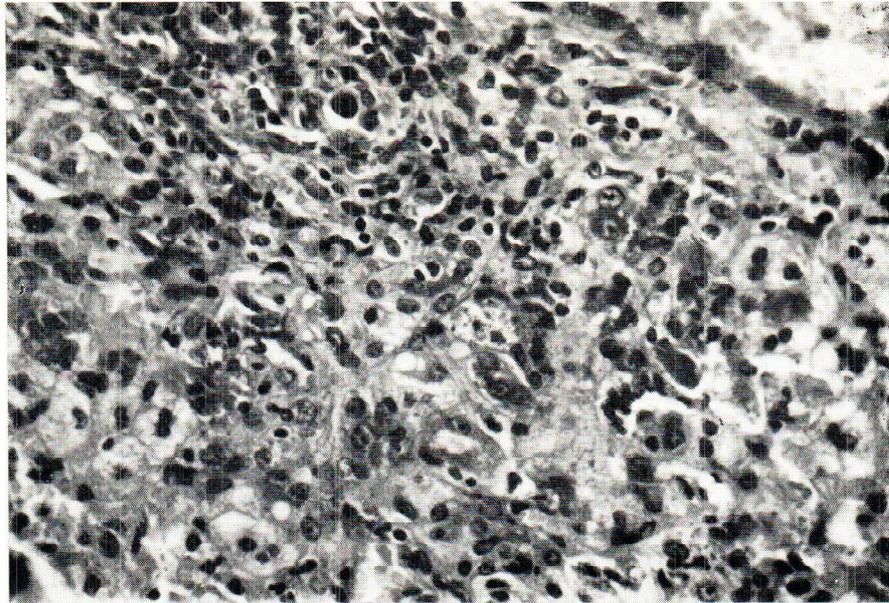


Abb. 4. *Regeneration der Leberzellen in der Nähe einer Triade. I-Gruppe.*
H.-E.-Färbung. Vergr. 400fach.

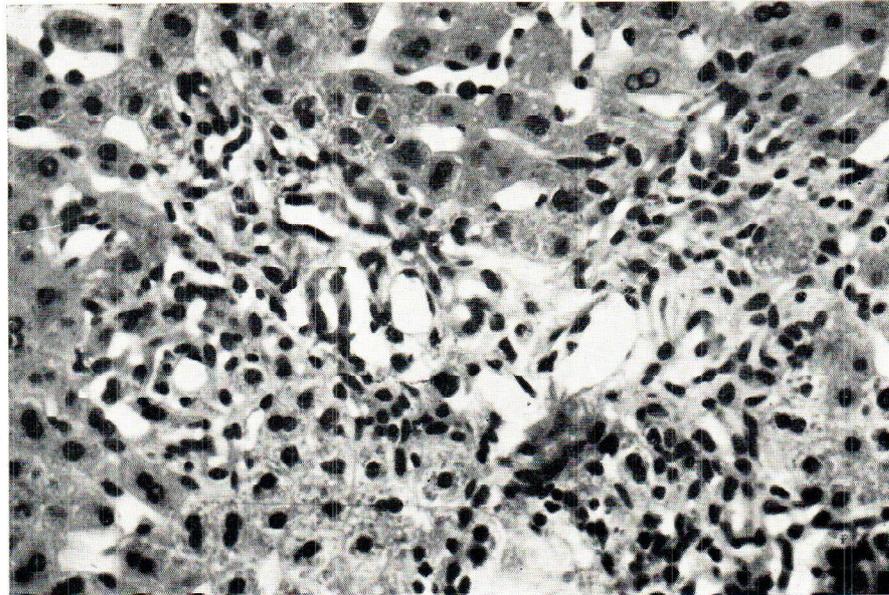


Abb. 5. *Üermehrung der Gallenkanälchen in einer Lebertriade. I-Gruppe.*
H.-E.-Färbung. Vergr. 400fach.

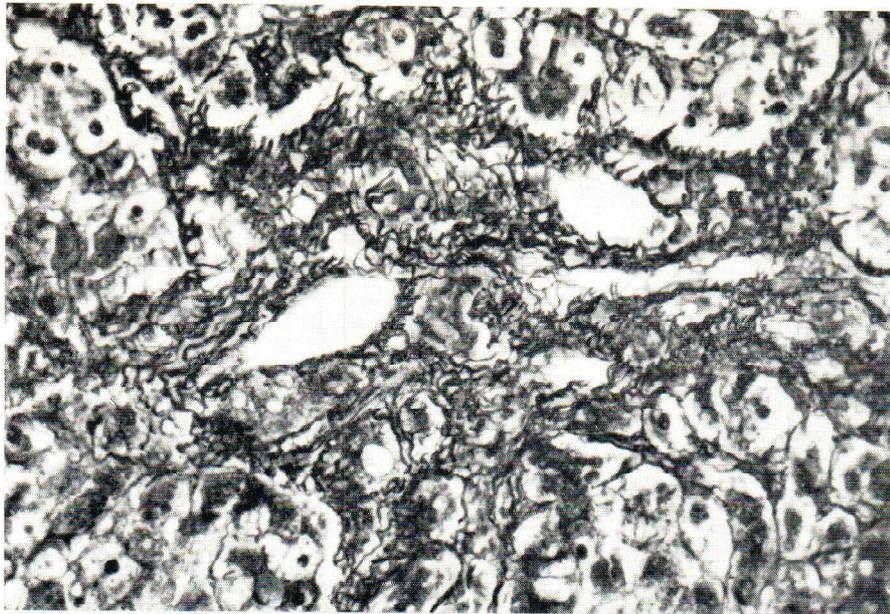


Abb. 6. Uervielfältigung der argentophilen Fasern in einer Lebertriade, Ia-Gruppe.
Färbung nach Gomori. Vergr. 400fach.

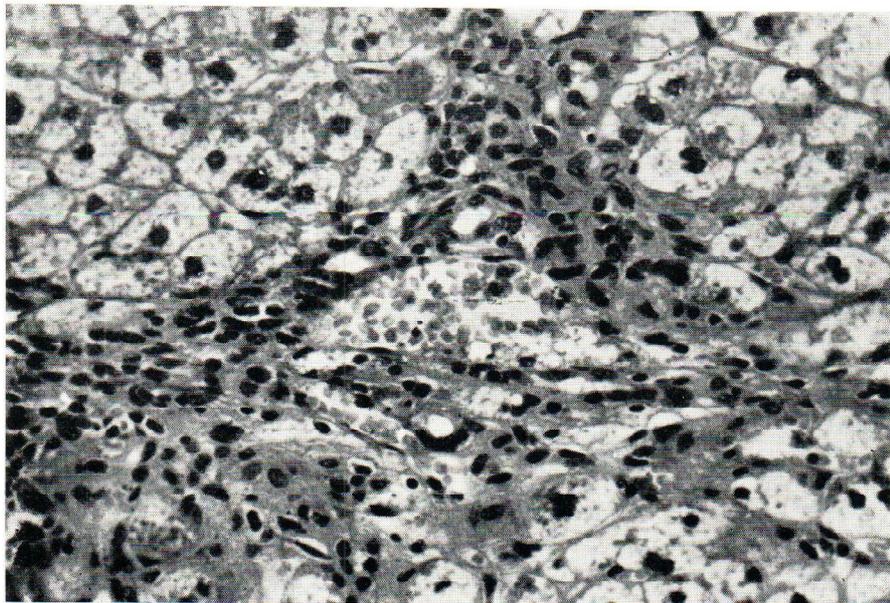


Abb. 7. Zahlreiche Fibroblasten und Ansammlung von Brown-Kupfer-Zellen im
Bindegewebe Ia-Gruppe. H.-E.-Färbung. Vergr. 400fach.

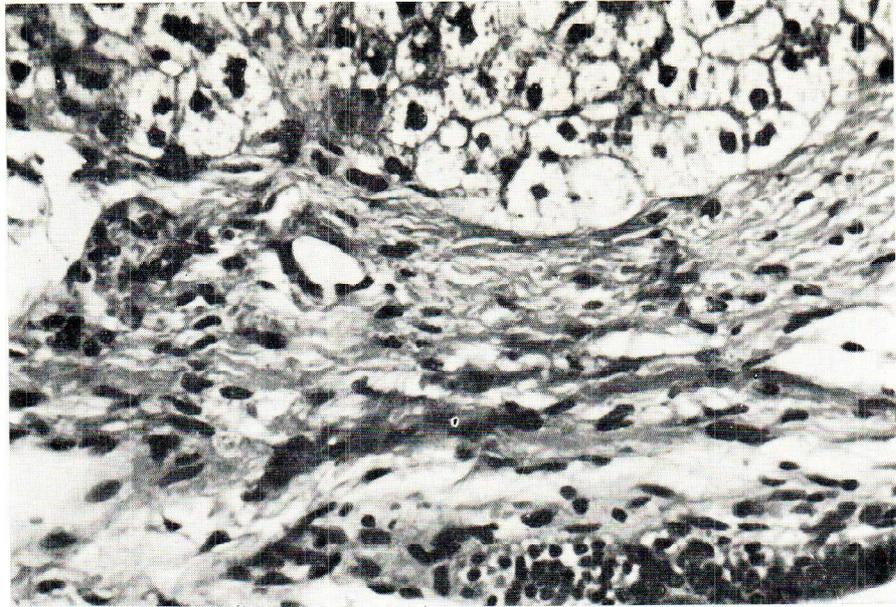


Abb. 8. Bindegewebswucherung in einer Lebertriade. Ia-Gruppe. H.-E.-Färbung. Vergr. 400fach.

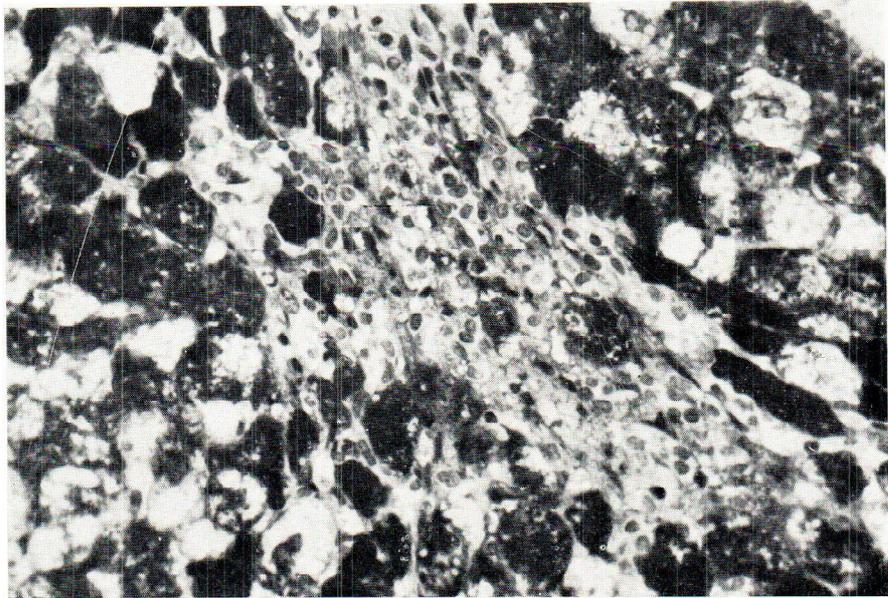


Abb. 9. Glykogenspeicherung in den Leberzellen. In der Mitte ein Feld von Fibrose. Ia-Gruppe. PAS-Färbung. Vergr. 400fach.

der angewandten Manganbelastungen der Tiere, weist der Anstieg der Mangankonzentrationen in der Leber eine annähernd exponentiale Abhängigkeit von der Grösse der Mangandosen auf.

Fünf Wochen nach Unterbrechung der Vergiftung der Tiere wird ein signifikanter Abfall der Mangankonzentration in der Leber beobachtet. Die Konzentration ist jedoch auch weiterhin höher als bei jenen Tieren bei denen die Manganzufuhr in den Organismus ausschliesslich von der Nahrung her stammte.

Pathomorphologische Untersuchungen *Makroskopische Veränderungen*

Bei der Kontroll- und der III-Gruppe wurden keine erfassbaren Veränderungen festgestellt.

II-Gruppe: Nur bei einem Tier wies das Organ eine verminderte Konsistenz auf. Auf der Schnittfläche wurden kleine gelbliche Herde beobachtet. Bei zwei Tieren war die Konsistenz erhöht und die Läppchenstruktur stärker ausgeprägt.

I-Gruppe: Die Oberfläche der Leber war glatt, bei einigen Tieren bläulich-rot. Auf der Schnittfläche war die Läppchenstruktur bei einigen Tieren verwischt. Bei der Mehrzahl der Tiere waren gelbliche, unscharf abgegrenzte Herde sichtbar. Bei einigen Tieren war die Konsistenz der Leber deutlich vermindert. Bei 2 Tieren war die Konsistenz des Organs etwas erhöht und die Läppchenstruktur auf der Schnittfläche erhalten.

Ia-Gruppe: Bei einem Tier hatte die Leber eine verminderte Konsistenz, und auf der Schnittfläche gab es kleine unscharf abgegrenzte, gelbliche Herde. Bei einigen Tieren war die Konsistenz des Organs etwas erhöht, und die Läppchenstruktur auf der Schnittfläche deutlich sichtbar.

Mikroskopische Veränderungen

Bei der Kontroll- und der III-Gruppe wurden keine erfassbaren Veränderungen festgestellt.

II-Gruppe: Pathomorphologische Veränderungen fanden sich nur bei 2 Tieren, und waren schwach ausgeprägt. Nur bei einem Kaninchen war Blutfülle der Gefässe zu erkennen. Zwischen den regressiven Veränderungen wurde acidophile, sowie Herde von vacuolärer und fettiger Degeneration beobachtet. In den Triaden, und auch interstitiell, traten kleinzellige, aus Lymphozyten bestehende Infiltrate, und Ansammlungen von oedematös veränderten Browicz-Kupfer-Zellen (Abb. 2) auf. In manchen Triaden zeigte sich eine Hyperplasie der Gallenkanälchen. Es wurden hier auch Ansammlungen von Fibroblasten, und Vermehrung der argentophilen Prekollagenfasern beobachtet. Ausser den Zellen, die Zeichen von vacuolärer Degeneration aufwiesen, speicherten die Leberzellen im allgemeinen Glykogen.

I-Gruppe: Hier wurden leichte Kreislaufstörungen beobachtet. Bei einigen Kaninchen wurden eine Hyperämie, und bei einigen fokale Blutergüsse und wandständige hyaline Thromboide beobachtet. Die bedeutendsten waren jedoch die regressiven Veränderungen. Diese hatten einen herdförmigen, bzw. diffusen Charakter, und traten bei fast allen Tieren dieser Gruppe auf. Die fokalen regressiven Veränderungen zeigten sich meistens in der Umgebung der Triaden, in Form von vacuolärer und fettiger Degeneration der Zellen. Die diffusen regressiven Veränderungen umfassten fast das ganze Organ, bestanden aus acidophiler, vacuolärer und fettiger Degeneration der Zellen, und bewirkten eine Verwischung der Läppchen- und Balkenstruktur, als auch eine Zerschütterung des Parenchyms. Die regressiven Veränderungen führten auch zum Zerfall der Leberzellen (Abb. 3). Zwischen den fortschreitenden Veränderungen wurden bei dieser Gruppe oftmals auftretende kleinzellige Infiltrate, Vermehrung der Browicz-Kupfer-Zellen, und selten der Pseudo-Gallenkanälchen beobachtet. Die kleinzelligen Infiltrate waren aus Lymphozyten zusammengesetzt und traten zwischen den beschädigten Leberzellen, als auch in den Triaden auf. Ausserdem zeigten sich in den Triaden auch Makrophagen, die mit lipoiden Körpern beladen waren. In der Nähe der Triaden wurde eine regeneration der Leberzellen beobachtet (Abb. 4). Die regenerierenden Zellen enthielten grosse hyperchrome Kernblasen, und schmolzen manchmal in mehrkernige Riesenzellen. In einigen Triaden wurde eine Vermehrung der Gallenkanälchen beobachtet (Abb. 5). Die Färbung auf argentophile Fasern erwies fast vollständiges Schwinden des aus diesen Fasern gebildeten netzartigen Geflechtes, das die Leberzellen umgibt. Auch in den Triaden war die Zahl dieser Fasern vermindert. Es wurde auch ein deutlicher Abfall der Glykogenspeicherung in den Leberzellen festgestellt. Das Glykogen erschien nur in den regenerierenden Leberzellen am Rande der Triaden.

Ia-Gruppe: Die Intensität der Kreislaufstörungen war bedeutend kleiner als bei Tieren der I-Gruppe. Die regressiven Veränderungen beschränkten sich ausschliesslich auf vacuoläre und fettige Degeneration der Leberzellen. Zwischen den fortschreitenden Veränderungen wurden eine Vermehrung der Gallenkanälchen, Vermehrung der argentophilen Fasern (Abb. 6), Wucherung des fibrösen Bindegewebes, sowie eine Vervielfältigung der Browicz-Kupfer-Zellen und kleinzellige Infiltrate angetroffen. Die Vermehrung der Gallenkanälchen in der Nähe der Triaden zeigte sich nur bei einigen Tieren. Ofters als bei der I-Gruppe wurde Bindegewebswucherung beobachtet. Dieses bildete ein Geflecht, welches stellenweise das Parenchym in kleinere Läppchen aufteilte, und bestand an manchen Stellen aus zahlreichen Fibroblasten und einer geringen Zahl von Kollagenfasern (Abb. 7). Zwischen den Fibroblasten zeigten sich auch Ansammlungen von Browicz-Kupfer-Zellen. Die Färbung auf argentophile Fasern erwies in diesem Gewebe eine Grosszahl von Prekollagenfasern. Eine Wucherung des fibrösen Bindegewebes wurde bei einigen Tieren auch in den Triaden gefunden. Dieses war aus Fibrozy-

ten und grösstenteils aus Kollagenfasern zusammengesetzt (Abb. 8). In manchen Triaden traten auch Infiltrate auf, die aus Lymphozyten, wie auch aus einzelnen mit lipoiden Körpern beladenen Makrophagen, bestanden. Ausser den Leberzellen, die Zeichen von vacuolärer Degeneration aufwiesen, speicherten die übrigen Zellen Glykogen (Abb. 9).

Tabelle 2
Zusammenstellung der mikroskopischen Veränderungen

Art der Veränderungen	Zahl der Tiere mit Veränderungen				
	Gruppe				
	I	Ia	II	III	K
Hyperämie	3	—	—	—	—
Acidophile Degeneration	4	1	1	—	—
Herde von fettiger Degeneration	7	1	1	—	—
Verwischung der Läppchenstruktur	3	—	—	—	—
Verminderte Konsistenz	4	1	1	—	—
Erhöhte Konsistenz	2	4	2	—	—

Die makro- und mikroskopischen Veränderungen in der Leber bei sämtlichen Gruppen der Tiere ist in Tab. 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 3
Zusammenstellung der mikroskopischen Veränderungen

Art der Veränderungen	Zahl der Tiere mit Veränderungen				
	Gruppe				
	I	Ia	II	III	K
Hyperämie	6	2	1	—	—
Blutergüsse	1	1	—	—	—
Hyaline Thromboide	2	—	—	—	—
Acidophile Degeneration	3	3	2	—	—
Vacuoläre Degeneration	3	—	2	—	—
Fettige Degeneration	9	6	1	—	—
Nekrose Herde	3	—	—	—	—
Regeneration der Leberzellen	4	—	—	—	—
Vermehrung der Gallenkanälchen	7	3	1	—	—
Vermehrung der argentophilen Fasern	—	7	1	—	—
Wucherung des fibrösen Bindegewebes	—	5	1	—	—
Vermehrung der Browicz-Kupfer-Zellen	3	2	1	—	—
Kleinzellige Infiltrate	3	2	2	—	—
Phagozytose von lipoiden Körperchen	3	2	—	—	—
Störung der Glikogenspeicherung	7	—	—	—	—

DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen deuten auf eine grosse Manganansammlungsfähigkeit der Leber hin. Diese Ansammlung wächst unverhältnismässig stark er nach grösseren Belastungen der Tiere mit Mangan. Es erscheint wahrscheinlich, dass der besonders grosse Anstieg der Mangananhäufung nach bedeutenden Manganbelastungen der Tiere, von einer Auseinanderkoppelung der Ansammlungsfähigkeit dieses Metalls in den Leberzellen, und der Exkretion in die Gallenwege, abhängig ist. Diese Auseinanderkoppelung könnte eine Folge der funktionellen Störungen des Leberparenchyms sein. Der vielfältig grössere Anstieg der Mangankonzentration in der Leber nach der stärksten Belastung der Tiere mit diesem Metall, im Vergleich mit den nach der mittleren und kleinsten Manganverabreichung erlangenen Konzentrationen, ist wehrscheinlich der Hauptgrund der Disproportion der Intensität der pathomorphologischen Veränderungen bei sämtlichen Tiergruppen. Diese Veränderungen traten nämlich sehr deutlich bei den am stärksten vergifteten Tieren auf; in der mittelmässig mit Mangan belasteten Gruppe wurden die Veränderungen nur bei zwei Tieren gefunden, und waren bloss von geringfügiger Intensität; hingegen waren bei der Gruppe, die die kleinsten Mangandosen erhielt, die Leberbefunde ähnlich wie bei der Kontrollgruppe.

Das bei den meist- und mittelschwer mit Mangan belasteten Tieren beobachtete Gesamtbild der pathomorphologischen Veränderungen deutet auf eine parenchymatöse Entzündung der Leber. Diese ist durch geringfügige Kreislaufstörungen, regressive Veränderungen verschiedenen Grades bis zu nekrotischen Herden, wie auch durch progressive Veränderungen wie kleinzellige Infiltrate, Vermehrung der Browicz-Kupfer-Zellen, und durch Regeneration der Leberzellen charakterisiert.

Der fünf Wochen nach der Unterbrechung der Manganbelastung der Tiere festgestellte Abfall der Mangankonzentration in der Leber, weist auf eine schnelle Beseitigungsfähigkeit des Manganüberflusses aus diesem Organ hin. Dies begleitet eine Verminderung der Intensität der regressiven Veränderungen, weniger oft auftretende Gefässstörungen, und eine Verminderung der kleinzelligen Infiltrate und der Zahl der Browicz-Kupfer-Zellen; gleichzeitig wird eine deutliche vervielfältigung der argentophilen Prekollagenfasern, wie auch Bindegewebswucherung beobachtet. Dieses Gesamtbild der pathomorphologischen Veränderungen entspricht einer produktiven Entzündung.

Das Fehlen von pathomorphologischen Veränderungen bei Tieren, die am wenigsten mit Mangan belastet wurden, wie auch bei der Mehrzahl der Kaninchen, die die mittleren Mangandosen erhielten, und bei welchen die Mangankonzentrationen in der Leber zwar signifikant anstiegen aber wesentlich kleiner waren als bei Tieren, die am schwersten vergiftet worden sind, deutet auf das Vorhandensein einer Toleranz des Leberparenchyms gegenüber erhöhter Manganansammlung in diesem Organ.

Hingegen spricht das Auftreten von Zeichen schädigender Inflammation bei zwei Tieren der zweiten Gruppe, und bei fast allen der ersten Gruppe wie auch die deutliche Verminderung der Intensität der regressiven Veränderungen nach dem Abstellen der Manganzufuhr, für eine wesentliche Rolle der hohen Mangankonzentrationen in der Leber im Pathomechanismus ihrer Schädigung, was auch eine Bestätigung in einigen Mitteilungen findet (12,18,20). Diese Feststellung stimmt nicht mit den Anschauungen jener Autoren überein, welche der Meinung sind, dass nicht die erhöhten Mangankonzentrationen im Organismus, sondern eine gesteigerte Manganperfusion der Gewebe toxisch wirken (6, 8, 13).

Bemerkenswert ist das Fehlen der Gallenstauung innerhalb der Leber, das wir auch bei akuter experimenteller Manganvergiftung nachweisen konnten (14).

Die bei einigen Kaninchen beobachtete frühe Regeneration der Leberzellen, wurde auch im Verlaufe der experimentellen Manganvergiftung bei Hamstern beobachtet (24). Die Regenerationsfähigkeit des Lebergewebes auch bei Menschen ist allgemein bekannt. Es ist wahrscheinlich, dass niedrigere Säugetiere eine besonders starke Fähigkeit in dieser Hinsicht besitzen.

Die deutliche Tendenz zur Normalisierung der Mangankonzentration in der Leber, sowie das Rückbilden der regressiven Veränderungen in diesem Organ nach Unterbrechung der Belastung des Organismus mit Mangan, bilden die günstigen Elemente der Prognose bei Manganvergiftung, und klären die Ursache der kleinen Zahl von positiven Leberfunktionsproben bei manganvergifteten Personen auf, bei denen die Untersuchungen nach einer längeren Zeit nach Unterbrechung des beruflichen Mangankontaktes durchgeführt werden (9, 16).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- 1) Die toxische Wirkung der chronischen Manganvergiftung auf die Leber ist die Folge einer übermäßig hohen Manganretention in diesem Organ.
- 2) Die pathomorphologischen Veränderungen in der Leber im Verlaufe der Manganvergiftung entsprechen einer parenchymatösen Entzündung.
- 3) Unterbrechung der Vergiftung der Tiere bewirkt eine allmähliche Normalisierung der Mangankonzentration in der Leber, und eine Rückbildung der regressiven Veränderungen.
- 4) Die Entwicklung von fibrösem Bindegewebe in der Leber als Folge ihrer Schädigung im Verlaufe der Manganvergiftung, kann wahrscheinlich auf die Dauer die Leistungsfähigkeit dieses Organs vermindern, was eine schnellere Offenbarung der toxischen Symptome bei Wiederbelastung des Organismus mit Mangan begünstigen könnte.

Literatur

1. Altstatt, L. B., Pollack, S., Feldman, M. H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124 (1967) 353.
2. Angelico, R., Moretta-Maggiore, L.: Bol. Soc. Ital. Biol. Sper., 37 (1961) 1462.
3. Baginski, S.: Technika mikroskopii, P. W. N., Warszawa, 1965.
4. Baxter, D. J., Smith, W. O., Klein, G. C.: Proc. Soc. Exp. Med., 119 (1965) 966.
5. Bertinchamps, A. J., Cotzias, G. C.: Fed. Proc., 17 (1958) 428.
6. Cotzias, G. C.: Physiol. Rev., 38 (1958) 503.
7. Cotzias, G. C.: Fed. Proc. 20, Teil. II, Suppl. 10 (1961) 98.
8. Cotzias, G. C.: Manganese, u: Mineral Metabolism, Vol. 2B, Seite 404-433, Acad. Press Inc., New York, N. Y., 1962.
9. Delons, S., Leveque, J., Bouchey, Ch., Berbich, A.: Maroc Med., 44 (1965) 534.
10. Dervillé, U.: Fol. Med., 35 (1952) 847.
11. Dixon, M., Webb, E. C.: Enzymes, Academic Press Inc. Publishers, New York, 1958.
12. Handovsky, H., Schulz, H., Straemmler, M.: Naunym-Schmiedeb. Arch. exp. Path. Pharm., 110 (1925) 265.
13. Hughes, E. R., Miller, S. T., Cotzias, G. C.: Am. J. Physiol., 211 (1966) 207.
14. Jonderko, G., Szczurek, Z.: Arch. Gewerbepath. Gewerbchyg., 23 (1967) 106.
15. La Torraca, F.: Fol. Med., 45 (1962) 538.
16. Mena, I., Marin, O., Fuenzalida, S., Cotzias, G. C.: Neurol. (Minneapolis), 17 (1967) 128.
17. Papavasiliou, P. S., Miller, S. T., Cotzias, G. C.: Am. J. Physiol., 211 (1966) 211.
18. Penalver, R. - zit. nach: Whitlock, C. M. Jr., Amuso, S. J., Bittenbender, J. B.: Am. Indust. Hyg. Ass. J., 27 (1966) 454.
19. Raszewskaja, A. M.: Gig. trud. prof. zab., 8 (1964) 31.
20. Rodier, J., Mallet, R., Rodi, L.: Arch. mal. prof., 15 (1954) 211.
21. Roulet, F.: Methoden der pathologischen Histologie, Springer Verlag, Wien, 1948.
22. Schroeder, H. A.: J. Chron. Dis., 4 (1956) 461.
23. Teisinger, J., Srbova, J., Skramovsky, St. - zit. nach: Dutkiewicz, T., Piotrowski, J., Kęsy-Dębowska, I.: Chemiczne badania materiału biologicznego w toksykologii przemysłowej, P. Z. W. L., Warszawa, 1964.
24. Voigt, G. E., Saldeen, T.: Frankf. Zschr. Path., 74 (1965) 572.
25. Webster, S. T.: J. Biol. Chem., 240 (1965) 4164.
26. Wojnar, A. I., Galachowa, W. N.: Ukr. Biochim. Żurnal, 33 (1961) 261.

Sadržaj

PATOMORFOLOŠKI NALAZI U JETRI KOD EKSPERIMENTALNOG OTROVANJA MANGANOM

Istraživanja su provedena na pet grupa kunića. Četiri grupe su svaki drugi dan dobivale supkutano različite doze otopina $MnCl_2$. Nakon 16-sedmičnog davanja mangana jedna je grupa životinja živjela pod posve istim uvjetima i kroz daljnjih pet sedmica, ali nije više dobivala mangana. Kontrolne životinje dobivale su svaki drugi dan, također supkutano, fiziološke otopine natrijeva klorida.

Patomorfološke promjene koje su nađene u jetri odgovaraju parenhimatoznoj upali, znakovi koje su bili najjače izraženi kod onih životinja koje su dobivale najveće doze mangana i kod kojih je koncentracija mangana u jetri bila najviša.

Nakon prestanka davanja mangana ustanovljen je značajan pad koncentracije mangana u jetri, jasno smanjivanje intenziteta regresivnih promjena i istodobno bujanje veziva u jetri.

Primljeno 24. I 1969.

Klinika za unutarnje i profesionalne bolesti i Institut za patološku anatomiju, Slezijaska medicinska akademija, Zabrze