

## 사염화탄소 투여로 인한 간세포 상해와 간내 미세혈관계의 변화에 대한 주사전자현미경적 관찰\*

계명대학교 의과대학 병리학교실

채            종            민

==Abstracts==

### Scanning electron microscopic observations on the hepatocytes and intrahepatic microcirculation of the rat treated with carbon tetrachloride

Jong Min Chae, MD

*Department of pathology, Keimyung University  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Intracellular structures of hepatocytes and the hepatic microcirculation were studied in rats intoxicated with carbon tetrachloride by scanning electron microscopy. Liver tissues were treated by the DMSO cracking method and aldehyde-prefix osmium-DMSO-osmium method. A rapid, easy and reproducible method to prepare plastic corrosion casts of the hepatic microcirculation employed Mercox CL-2B. The hepatocytes around the portal tracts showed minimal abnormalities. However, swollen foamy hepatocytes in intermediate zone and central zone had numerous vesicles and vacuoles, which correspond to dilated cisternae of rough endoplasmic reticula (RER) and fat droplets observed by transmission electron microscopy and aldehyde-prefix O-D-O method. And also, disorder of intrahepatic microcirculation was observed to be irregular-shaped sinusoids and distended space of Disse in acute hepatic injury. This abnormal microcirculation was well demonstrated three-dimensionally by scanning electron microscopy of corrosion casts.

### 서      론

주사전자현미경을 생물시료연구에 처음으로 이용한 것은 20여년 전의 일이다. 초기의 연구에서는 세포나 조직의 표면구조만을 관찰할 수가 있었다. 그러나 근년에 여러 학자들<sup>1-4)</sup>에 의하여 시료 제작 기술이 진일보하여 세포 내부구조까지도 관찰할 수가 있게 되었다. 1981년 Tanaka와 Naguro<sup>5)</sup>들이 osmium-DMSO-osmium(O-D-O)방법으로 세포내의 matrix를 효과적으로 제거함으로써 세포내의 막구조물을 잘 볼 수 있게 하였다. 그 후 최근에 alde-

hyde-prefix O-D-O방법<sup>6,7)</sup>의 개발 등 효과적인 시료제작 기술로 간접 관찰의 생김 구조를 주사전자현미경으로 관찰하는 것과 같이 주사전자현미경을 이용한 연구가 활발하게 되었다<sup>8,9)</sup>. 그리고 일련의 모형술에 의해 여러 가지의 미세한 구조를 입체적으로 보다 고배율로 주사전자현미경을 이용하여 관찰할 수 있게 되어 Napanitaya 등<sup>10)</sup> 및 Kardon 등<sup>11)</sup> 여러 학자들이 정상 간조직의 미세혈관계의 구조를 연구하였다. 이렇게 많은 새로운 시료제작기술의 발달로 명적 상해의 세포내의 구조물 및 미세혈관 분포 등은 주사전자현미경을 이용하여 입체적인 관찰이 가능하게 되었다.

\* 본 논문은 1986년도 계명대학교 생물연구비 및 동물의료원 조사업구비로 이루어졌음.

이에 저자는 이미 광학현미경적 연구<sup>12-14)</sup> 및 투과전자현미경적 연구<sup>15-17)</sup>들에 의하여 잘 알려진 간세포 특성물질인 사염화탄소에 증독된 간세포 상해의 형태학적 변화를 새로운 방법들을 이용한 주사전자현미경적 관찰과 아울러 이러한 간세포 상해에 따른 간내 미세혈관계의 변화를 관찰하고자 이 실험을 계획하였다.

### 재료 및 방법

실험동물은 체중 200 gm 정도의 Sprague-Dawley 종 수컷 흰쥐를 사용하여 올리브용액에 녹인 20% 사염화 탄소를 체중 100 gm 당 0.05 ml/를 매일 좌·우 둔부근육에 7회 주사하였다. 대조군은 올리브액만 동량 같은 방법으로 주사하였다. 사염화 탄소가 투여된 5마리의 흰쥐를 최종 주사후 2일째에 ether 마취하에 흉강을 열고 혈액의 응고를 방지하기 위하여 0.5 ml의 heparin을 투여하였다. 그리고 흉부 대동맥을 절개하고 tube를 삽입한 후 생리식염수를 주입하여 간의 혈관내의 혈액을 완전히 제거한 다음 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde를 혼합한 고정액을 관류하여 20분간 고정하였다. 그 후 다시 0.1 M phosphate buffer로 관류세척한 후 간조직을 절취하여 일부는 광학현미경 관찰을 위해 10% formalin에 좀 더 고정한 후 H-E 염색을 하여 관찰하였고 또 일부는 투과전자현미경 관찰에 이용하였다.

주사전자현미경적 관찰을 위한 조직은 1×1×4 mm 정도의 크기로 자른 후 일부는 DMSO cracking을 위하여, 또 일부는 세포내 미세구조물을 관찰하기 위하여 aldehyde-prefix O-D-O 방법<sup>6,7)</sup>으로 maceration을 하였다. DMSO cracking의 할단면 관찰을 위하여 절취된 조직은 1일간 2% glutaraldehyde에 더 고정한 후 1% OsO<sub>4</sub>(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)에 2시간 동안 후고정을 하고 0.1 M phosphate buffer 용액으로 수세한 다음 25% dimethyl sulfoxide(DMSO)에 30분간, 50% DMSO에 30분 동안 담긴 다음 액체 질소로 동결하여 조직을 할단하였다. 할단된 조직을 50% DMSO 용액으로 녹여서 다시 buffer 용액으로 세척한 후 2% tannic acid에 12시간 침투시킨 다음 1% osmium으로 2시간 동안 conductive staining한 후 계열 알콜로 탈수할, isoamyl acetate로 치질투를 시켜 임계점 건조기로서 액체 이산화 탄소를 사용하여 임계점 건조를 하였다. 건조된 시료를 시료판에 부착

한 후 Eiko 회사제 IB-3형 ion-coater로 Pt-Pd를 증착한 후 주사전자현미경으로 관찰하였다. maceration을 위하여 절취된 시료는 1% osmium으로 30분간 후고정을 한 후 위와 같은 방법으로 할단하여 다시 1% osmium으로 30분간 거친후 0.1% osmium으로 80시간 maceration한 다음 conductive staining부터는 위와 같은 방법으로 치치한 후 관찰하였다. 간내 혈관의 cast를 위하여 사염화탄소투여군과 대조군중 임의로 2마리씩 선택하여 ether마취하에 흉강을 열고 0.5 ml의 heparin을 좌심실로 투여한 다음 흉부 대동맥으로 생리식염수를 35 ml/min 속도로 관류하여 혈액을 제거하고 plastic 재제인 Mercox CL-2B(Dainippon Ink & Chemicals, Tokyo) 10 ml에 MA catalyst 0.3 gm을 섞어서 분당 2 ml 속도로 주입하였다. 주입된 간조직을 실온에서 30분간 그대로 방치해 두었다가 간조직을 절취하여 60°C의 더운 물에 약 2시간 담구어 cast가 완전히 굳게 하였다. 그 다음 간조직을 40% KOH(60°C) 용액에서 24시간 동안 maceration시킨후 증류수로 세척하였다. 시료를 공기중에서 완전히 말린다음 trimming하여 Pt-Pd를 증착한 다음 주사전자현미경으로 관찰하였다.

### 성 적

**광학현미경적 소견 :** 모든 간소엽에서 비교적 동일한 변화가 관찰되었다. 간소엽의 변화는 주로 중앙부(central zone)와 중간부위(intermediate zone)에서 심한 공포상 퇴행성 변화와 심한 지방간성변화가 관찰되었다. 개개의 간세포가 세포질 내의 여러 크기의 소포로 되어있고 핵은 중심부에서 밀려났다. 또 여러 군데에서 괴사가 관찰되었고 그 주위에는 염증세포의 침윤이 일어나 있었다(그림 1).

**투과전자현미경적 소견 :** 투과전자현미경적 소견들도 이전의 연구자들이 관찰한 것과 같았다<sup>15-17)</sup>. 중심정맥 주위의 간세포들에서 심한 여러 크기의 지방성공포가 관찰되었고 rough-surfaced endoplasmic reticulum(RER)의 확장 및 vesiculation이 여러 정도로 일어나 있었다. 많은 ribosome이 RER로부터 탈락되어 나타났다. 간세포의 괴사가 일어난 부위의 동양혈관에서도 내피세포의 파괴가 관찰되었다.

### 주사전자현미경적 관찰

#### 1. DMSO 할단면의 관찰 소견

대조군의 간조직은 평면적으로 깨끗하게 할단된

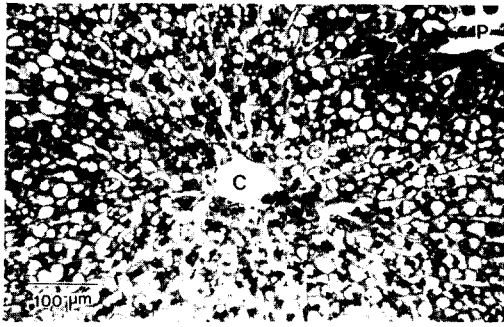


Fig. 1. Light micrograph of a rat liver after  $CCl_4$  administration. Hepatocytes near portal tract show a normal dense cytoplasm. Swollen foamy hepatocytes have numerous empty vacuoles in the intermediate and central zone. P: portal vein, C: central vein, Hematoxylin-eosin stain.

었다. 간문맥 및 중심정맥이 분명하게 보여졌고 비교적 일정한 간세포의 배열을 나타냈으며 동양혈관도 그 직경이 비교적 일정하였다. 동양혈관 내에는 perfusion에 의해 깨끗하게 혈액성분이 제거되어 있었다(그림 2). 좀 더 고배율 관찰에서 간세포

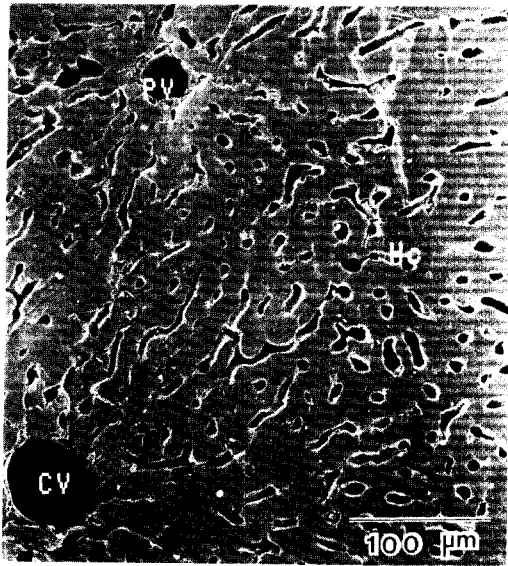


Fig. 2. Scanning electron micrograph of a control rat liver. The hepatic plates are twisted and anastomosed with each other and sinusoidal capillaries are formed between them. CV: central vein, PV: portal vein, Hc: hepatocytes.

들은 다각형의 규칙적인 모양을 정하였으며 평면의 한단면에서 둥근 핵과 많은 mitochondria의 희미한 형상이 인지되었다. 간세포와 세포사이에는 작은 bile canaliculi가 있었으며 간세포의 sinusoid를 향한 면에는 많은 microvilli가 돌출되어 있었다. 동양 혈관주위에는 특징적인 fenestration을 보이는 내피세포, 많은 ripples와 filopodia를 가진 Kupffer cells, fat globules를 가진 fat-storing cells 등이 잘 관찰 되었다(그림 3과 4).

실험군의 간조직 한단면 관찰에서는 간문맥 주위의 간세포들에서는 비교적 dense한 세포질을 보였으며 비교적 소수의 vacuoles들이 관찰되었다. 그러나 intermediate zone과 central zone에서는 점차 많은 vesicles 또는 vacuoles들로 간세포의 세포질을 채우고 있었으며 간세포들은 팽창되어 있었고 때로는 핵이 한쪽으로 밀려 나타났다(그림 5). 중심정맥가까이의 간세포들은 크기가 매우 불규칙 하였으며 세포질내에 많은 vacuole들이 나타났으며 vacuole 사이의 세포질은 granular한 양상을 정하였다. 균대균대 간세포사이에 염증세포들이 출현해 있었다. 이러한 염증세포들은 간세포와 간세포 사

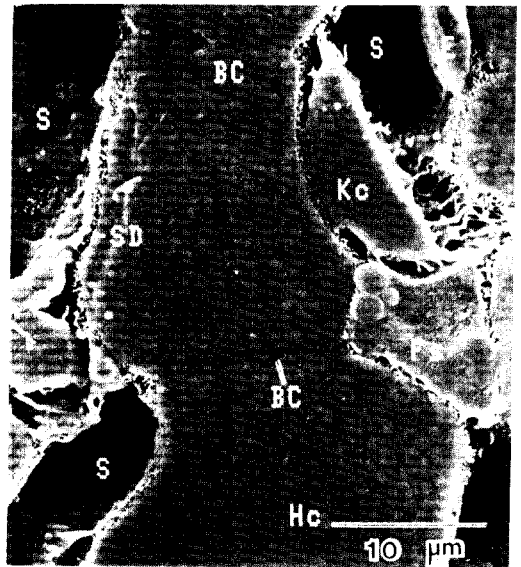


Fig. 3. Scanning electron micrograph of a control rat liver. Hepatic sinus lining cells such as endothelial cells (E), Kupffer cells (Kc), and fat storing cells of Ito (Fs) are well demonstrated in this photograph. The space of Disse (SD) is filled with irregular microvilli covering the sinusoidal face of the hepatocytes (Hc). S: sinusoids, BC: bile canaliculi.

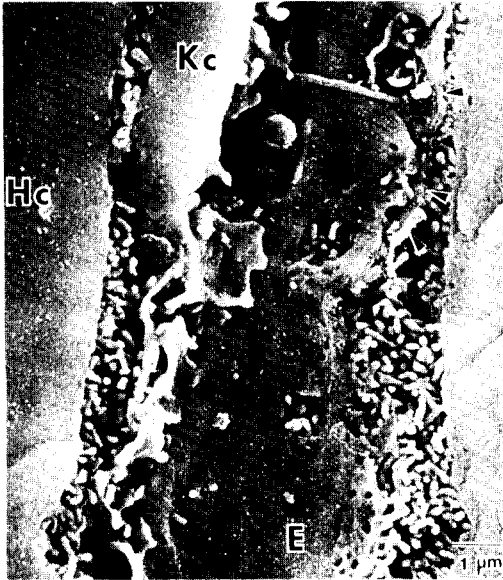


Fig. 4. Scanning electron micrograph of control hepatic sinusoid. A Kupfer cell (Kc) comprises a part of the lining of the sinusoid. The endothelial sheet (E) is smooth and possesses numerous fenestrations. Underneath the endothelium is identified another sheet of processes of fat storing cell (arrow head), Hc: hepatocytes.

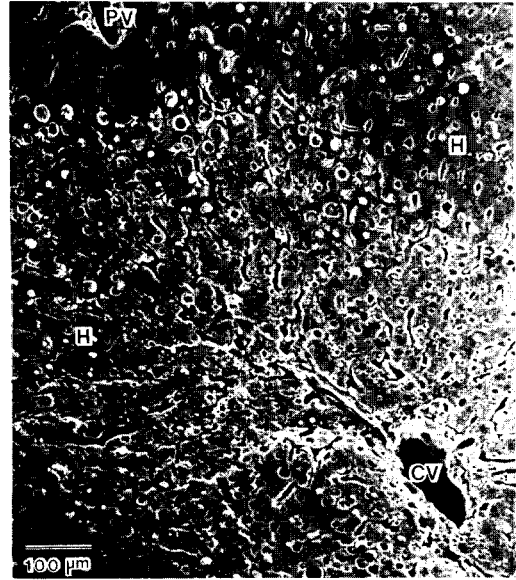


Fig. 5. Scanning electron micrograph of a rat liver after  $CCl_4$  administration. Swollen hepatocytes around central vein show irregular in shape and have many fat globules and small empty vesicles. The sinusoidal capillaries are irregular in diameter. CV: central vein, PV: portal vein, H: hepatocytes.

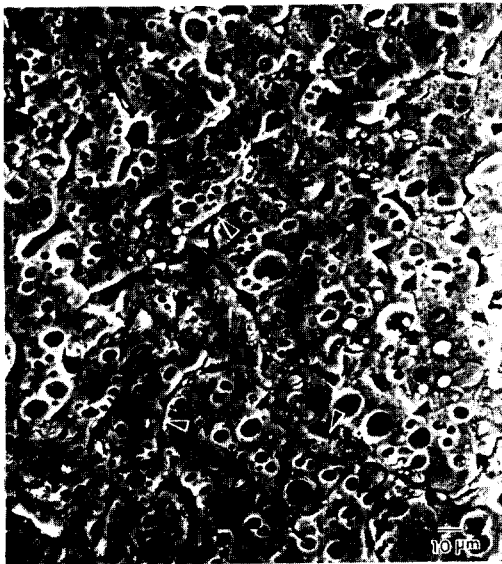


Fig. 6. Hepatocytes have numerous vesicles (0.5–2.0  $\mu m$ ) and vacuoles (7.5–11.3  $\mu m$ ). The sinusoidal capillaries are variable. Some portion of sinusoids are constricted (arrow head).

이에 끼어져 있기도 하였고 space of Disse 내에 충만되어 있기도 하였다. 부분적인 간세포의 괴사가 인정되었으며 세포 질내의 막구조물의 파괴가 동반되어 있었다. 동양혈관의 모양도 매우 불규칙하여 확장이 일어난 부위도 있었고 매우 좁아져 있는 부위도 관찰되었다. 간세포와 간세포사이의 intercellular space가 넓어져 있는 곳이 관찰되었고 때때로 동양혈관과 관통하여 있는 곳도 있었다. 간세포의 동양혈관쪽 표면에는 microvilli가 많이 소실이 일어나 평평한 모양을 정하였다(그림 6).

## 2. Aldehyde-prefix osmium-DMSO-osmium (A-O-D-O) method에 의한 세포내 구조물의 관찰조건

대조군의 간세포에서는 세포질내의 matrix가 제거된 다음 세포내 막구조물이 선명하게 보였다. 핵내의 물질은 할단 한 후 maceration 동안 대부분 탈락되어 비어 있었고 세포질내에서는 둥근형 또는 약간의 타원형의 mitochondria가 많이 인지되었으며 mitochondria내의 cristae도 잘 관찰되었다. 또한 규칙적인 RER의 층상구조와 ER에 부착된 ribosome도 인지할 수가 있었다. ER 및 mito-

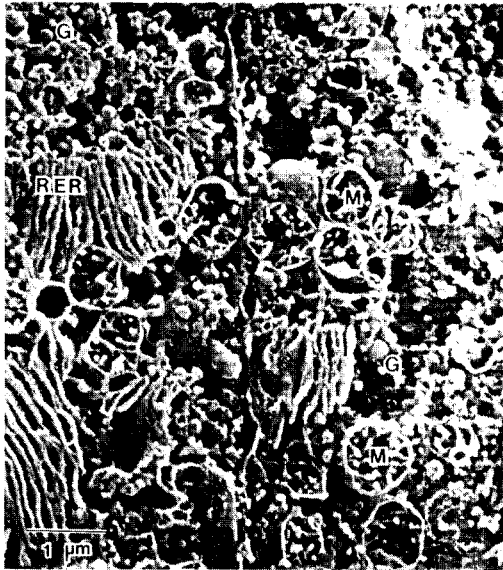


Fig. 7. The internal structure of a control hepatocyte. This specimen was treated with 0.1% OsO<sub>4</sub> solution according to aldehyde-prefix O-D-O method. The lamellar stacks of rough endoplasmic reticulum (RER), and round profiles of mitochondria have revealed in this freeze-cracked hepatocyte. The loose collections of coarse granules (G) probably correspond to glycogen areas.

chondria 사이에 세포질내에는 glycogen granules로 추측되어지는 많은 과립상의 물질이 관찰되었다. 그의 lysosome, peroxisome 등 다른 세포질내의 구조물들은 주사전자현미경적 관찰에서 인지하기가 곤란하였다(그림 7). 실험군의 간조직에서는 역시 중심정맥을 중심으로 간세포의 퇴행성 변화가 심하였다. 간세포질내에는 여러크기의 지방성공포가 많이 있었고 RER의 팽창 및 vesiculation이 관찰되었다. ribosome도 ER에서 탈락이 일어나 있었고 RER의 층상구조가 매우 불규칙하게 되어 일부에서는 파괴가 일어난 곳도 관찰되었다. mitochondria는 매우 감소해 있었고 모양이 다소 불규칙하였다. 세포질내에는 다소 굵은 과립상을 보였다(그림 8).

### 3. Vascular casts의 관찰 소견

대조군의 vascular casts에서는 간내 혈관 구조를 입체적으로 잘 관찰할 수가 있었다. 분맥 부위에서는 문맥정맥과 평행하여 보다 작은 크기의 간내 간동맥이 있었고 그 주위로 peribiliary plexus



Fig. 8. The macerated hepatocytes after CCl<sub>4</sub> administration. The large fat globules (L) are identified. The rough surface endoplasmic reticula are dilated and vesiculated (arrow head). Mitochondria (M) are inconspicuous in this profile and decreased in number. The cytoplasm shows marked coarse granules (G). S: sinusoids, Fc: fat storing cell.

도 관찰되었다. 간동맥이 분맥정맥으로 branching되는 곳과 일부에서는 sinusoids내로 깊숙히 branching되는 것도 관찰되었다. sinusoids는 문맥정맥에서 중심정맥까지 비교적 규칙적으로 방사형으로 배열되어 anastomosing capillary masses를 이루어 있었다. 동양 혈관에 해당하는 개개의 casts의 가지(branch)들은 비교적 굵기가 7~11μm 정도로 일정하였다. 드물게 동양혈관의 casts 옆으로 가는 가지가 뾰은 듯한 곳이 관찰되어 동양혈관의 penetration으로 casting medium이 space of Disse로 leakage가 일어난 듯한 소견을 보였다(그림 9). 실험군에서는 동양혈관의 capillary mass들이 중심정맥 가까이에서 매우 불규칙하게 배열되어 있었고 불규칙한 anastomosis가 일어나 있었다. 동양혈관의 굵기에 있어서는 매우 불규칙하여 아주 가늘어질 곳도 있었고 매우 굵어져 있는 곳도 관찰되었다. 또한 동양혈관의 cast 주위로 casting medium이 공처럼 뭉쳐져 붙어 있는 것들이 많이 관찰되어 space of Disse로 심한 leakage가 일어난 것으로 추측되는 소견이 관찰되었다(그림 10).

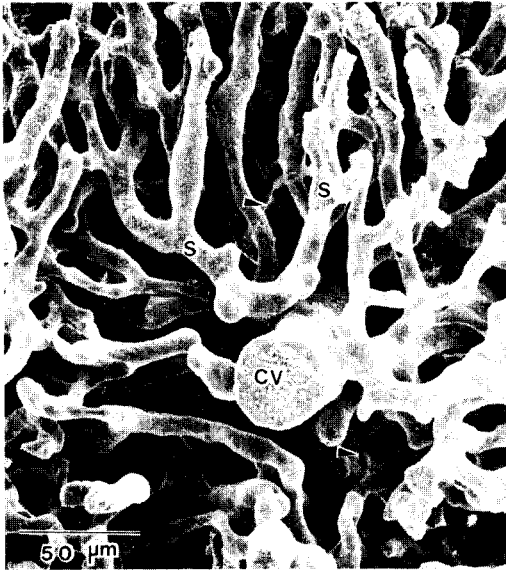


Fig. 9. The vascular cast of a control liver shows anastomosing sinusoidal arrangement. The thin strands between the sinusoids is noted (arrow head). CV: central vein, S: sinusoids.



Fig. 10. The vascular cast of a rat liver after  $CCl_4$  administration. The sinusoids (S) are irregular in shape and connected with each other. The globules of casting medium are attached to the branches of sinusoids (arrow head).

## 고 찰

사염화 탄소는 direct hepatotoxic agent로서 간세포의 centrilobular necrosis 및 steatosis를 일으킨다는 사실은 너무나 잘 알려져 있다<sup>18)</sup>. 이러한 사염화 탄소중독에 대한 주사전자현미경적 연구로는 Motta 등<sup>19)</sup>이 사염화 탄소에 중독된 흰쥐의 간조직을 동결 할단하여 관찰하고 약물 투여 후 15분에 간세포의 microvilli의 소실을 기술하였으나 세포내 구조물의 변화는 관찰하지 못하였다. 또 Itoshima 등<sup>20)</sup>이 건조된 시료를 fracture하여 사염화 탄소 중독시의 간세포내의 구조를 관찰하고 RER의 확장 및 vesiculation 등을 관찰하였으나 아직도 주사전자현미경적 시료제작의 어려움 때문에 많은 제한이 있었다. 저자가 관찰한 본 실험에서 약 1주일간 사염화 탄소에 중독된 간세포들의 hydropic degeneration, necrosis 및 심한 fatty change 등을 동결 할단한 간조직의 간소엽 중심부 및 intermediate zone에서 주사전자현미경으로 선명하게 확인할 수가 있었다. 그리고 이러한 세포질내의 구조물의 변화들을 aldehyde-prefix O-D-O 방법으로

처리된 간세포에서 심한 fatty change와 RER의 포화 및 불규칙적 팽창, mitochondria의 숫적 감소 및 세포질내 막구조물의 파괴등을 보다 선명히 입체적인 관찰이 가능하였다.

그리고 간조직내의 space of Disse의 구조적 변화가 간실질의 기능에 대한 중요한 역할을 한다는 사실에 대하여 오래전부터 관심의 대상이 되어 왔다<sup>21,22)</sup>. 정상적으로는 동양혈관내의 혈류와 간세포 사이에는 sinusoidal lining cells의 gaps를 통하여 신속히 물질교환이 이루어진다. 그러나 어떤 병적상태의 간질환이 있으면 space of Disse내의 구조적 변화가 초래되어 물질교환이 방해를 받게 된다<sup>23)</sup>. 즉 급성간염등 급성간질환의 경우에는 변형된 간세포의 microvilli의 shortening 또는 소실, Kupffer cells의 swelling, 그리고 lymphocytes, macrophages, amorphous debris, collagen fibrils등이 space of Disse내에 충전되어 결과적으로 space of Disse가 넓어져 간내 microcirculation의 이상이 초래된다고 한다<sup>24-26)</sup>. 따라서 이러한 관점으로 저자가 관찰한 실험적 조건에서도 급성간질환의 경우와 마찬가지로 사염화 탄소에 의해 간세포 상해를 일으킨 경우에서도 간세포의 swelling과

함께 microvilli의 감소 및 소실 그리고 space of Disse에 염증세포들의 침윤등으로 동양혈관들이 매우 불규칙하게 관찰되었다. 또한 이러한 간조직내의 미세혈관계의 변화를 주사전자현미경으로 vascular cast에 의하여 동양혈관들이 넓은 곳과 좁아진 곳 등 불규칙한 모양으로 일치된 소관이 관찰되었고 space of Disse로의 casting medium의 leakage가 많이 일어나는 것을 의심할만한 소관이 관찰되었다.

## 요 약

저자는 급성 간세포의 상해에 따른 형태학적 변화들을 주사전자현미경적 관찰과 이러한 간세포 상해에 따른 간내 미세혈관의 구조적 변화를 알아내기 위해 간세포 독성 물질인 사염화 탄소를 부여한 흰 쥐를 DMSO 할단법, aldehyde-prefix O-D-O법 및 간조직의 미세순환계에 plastic cast를 이용한 실험을 하여 관찰하였다. 동결할단된 간세포는 분백 주위에서는 정도의 변화만 관찰되었으나 중앙 정맥 주위로 심한 여러 정도의 크기의 vacuole 및 vesicle들이 관찰되었고 이는 세포질을 maceration하여 관찰하여 본 결과 fatty globules와 RER의 dilatation된 양상을 잘 나타내었다. 또한 간세포 상해에 따라 동양혈관들이 확장 및 수축으로 불규칙한 변화가 일어났으며 이를 vascular casting 방법에 의하여 분명하게 관찰할 수가 있었다. 이상의 사염화 탄소 중독에 의한 간세포 상해의 형태학적 변화를 주사전자현미경으로 임체적이고 보다 명확하게 관찰을 할 수 있게 되어 앞으로 여러 병적 상태의 형태학적 변화에 대한 연구에서 주사전자현미경이 많이 많은 도움이 되리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Tojunaga J, Edanaga M, Fujita T, Adachi K: Freeze cracking of scanning electron microscope specimens. A study of the kidney and spleen. *Arch Histol Jpn* 1974; 37: 165-182.
2. Miyai K, Abraham JL, Linthicum S, Wagner RM: Scanning electron microscopy of hepatic ultrastructure. Secondary, back-scattered, and transmitted electron imaging. *Lab Invest* 1976; 35: 369-376.
3. Tanaka K, Iino A, Naguro T: Scanning electron microscopic observations on intracellular structures of ion-etched materials. *Arch Histol Jpn* 1976; 39: 165-175.
4. Itoshima T, Shimada Y, Hayashi N, Murakamia T: A scanning electron microscopy of subcellular structures of the human hepatic cell. *Arch Histol Jpn* 1976; 39: 15-21.
5. Tanaka K, Naguro T: High resolution scanning electron microscopy of cell organelles by a new specimen preparation method. *Biomed Res* 1981; 2 (Suppl): 63-70.
6. Tanaka K, Mitsushima A: A revised osmium-DMSO-osmium method with aldehyde perfusion. *J Microsc* 1984; 133: 213-216.
7. Hanaki M, Tanaka K, Kashima Y: Scanning electron microscopic study on mitochondrial cristae in the rat adrenal cortex. *J Electron Microsc* 1985; 34: 373-380.
8. Itoshima T, Yoshino K, Yamamoto K, Muntomo F, Shimada Y, Nagashima H: Alterations of liver cell nuclei in hepatitis as revealed by scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc* 1978; 2: 203-208.
9. Yoshino K: Scanning electron microscopy of the liver of primary biliary cirrhosis. *Scan Electron Microsc* 1979; 3: 697-704.
10. Nopanitaya W, Grisham JW, Aghajanian JG, Carson JL: Intrahepatic microcirculation: SEM study of the terminal distribution of the hepatic artery. *Scan Electron Microsc* 1978; 2: 837-842.
11. Kardon RH, Kessel RG: Three-dimensional organization of the hepatic microcirculation in the rodent as observed by scanning electron microscopy of corrosion casts. *Gastroenterology* 1980; 79: 72-81.
12. Cameron GR, Karanaratne WAE: Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. *J Path Bact* 1936; 42: 1-21.
13. Wahi PN, Tandon HD, Bharadwaji TP:

- Acute carbon tetrachloride hepatic injury. Composite histological, histochemical, and biochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1955 ; 37 : 305—314.
14. Wigglesworth JS: The use of the osmium-ethyl gallate technique in the study of carbon tetrachloride liver injury. *J Path Bact* 1964 ; 87 : 333—339.
  15. Bassi M: Electron microscopy of rat liver after carbon tetrachloride poisoning. *Exp Cell Res* 1960 ; 20 : 313—323.
  16. Ashworth CT, Luibel FJ, Sanders E, Arnold N: Hepatic cell degeneration. Correlation of fine structural with chemical and histochemical changes in hepatic cell injury produced by carbon tetrachloride in rats. *Arch Path* 1936 ; 75 : 212—225.
  17. Stenger RJ: Organelle pathology of the liver: The endoplasmic reticulum. *Gastroenterology* 1970 ; 58 : 554—574.
  18. Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ: *Pathology of the liver*. Edinburgh London & New York, Churchill Livingstone, 1979, pp 335—386.
  19. Motta P, Muto M, Fujita T: *The liver. An atlas of scanning electron microscopy*. Tokyo, Igaku-Shoin, 1978, pp 145—147.
  20. Itoshima T, Kiyotoshi S, Kawaguchi K, Ito T, Ogawa H, Nagashima H, Yamamoto K, Kobayashi T, Murakami T: Scanning electron microscopy of rat degenerated hepatocytes after carbon tetrachloride intoxication. *Scan Electron Microsc* 1981 ; 3 : 131—136.
  21. Roessle R, Entzündungen der Leber: *In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologi*, Vol.5, pt 1, p 243.
  22. Eppinger H, Kaunitz H, Popper H: *Die seröse Entzündung eine Permeabilitäts Pathologie*, Berlin, Springer, 1935.
  23. Popper H, Paronetto F, Barka T: PAS-positive structures of nonglycogenic character in normal and abnormal liver. *Arch Path* 1960 ; 70 : 300.
  24. Schaffner F, Popper H: Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963 ; 44 : 239—242.
  25. Schaffner F: Intralobular changes in hepatocytes and the electron microscopic mesenchymal response in acute viral hepatitis. *Medicine* 1966 ; 45 : 547—551.
  26. Trump BF, Kim KM, Iseri OA: Cellular pathophysiology of hepatitis. *Am J Clin Path* 1976 ; 65(suppl) : 828—832.