

Aus dem Neuropathologischen Labor (Dr. G. STRUCK)
der Universitäts-Nervenkl. Freiburg i.Br. (Prof. Dr. H. RUFFIN)

Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen und ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen *

Von
G. STRUCK und M. KÜHN

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Februar 1963)

Die auf lichtmikroskopischen Untersuchungen fußenden Kenntnisse über die feingeweblichen Veränderungen beim Hirnödem, die vor kurzem noch ausführlich von K. J. ZÜLCH (1959) dargestellt worden sind, erfahren durch elektronenoptische Untersuchungen wesentliche Ergänzungen.

Trotz der grundlegenden Arbeiten von LUSE u. HARRIS (1960) sowie von NIESSING u. VOGELL (1960) sind Einzelheiten der Interpretation des elektronenoptischen Bildes beim Hirnödem noch umstritten.

Während nach den früheren, auf lichtoptische Befunde sich stützenden Ansichten die Flüssigkeitseinlagerung beim Ödem in *extracelluläre* Gewebeabschnitte lokalisiert worden war, brachten elektronenmikroskopische Untersuchungen — insbesondere von FARQUHAR u. HARTMANN (1957), DE ROBERTIS u. Mitarb. (1958), HAGER (1959 und 1962), HORSTMANN u. MEVES (1959) — die Erkenntnis, daß eine extracelluläre Grundsubstanz in früher angenommenem Sinn im Gehirn nicht existiert. Zwischen den Gewebeelementen (Zellen, Fortsätze und Capillaren) besteht nach HORSTMANN ein kontinuierlicher, sehr enger Spaltraum, der bei Mensch und Säugetier konstant etwa 200 Å beträgt. Während NIESSING u. VOGELL diesen Spaltraum beim Ödem in der menschlichen Hirnrinde nicht verbreitert fanden, glaubten TERRY (1962) sowie ISHII u. TANY (1962) beim Ödem im Säugetierhirn elektronenoptisch eine — wenn auch nur geringe — Verbreiterung ermittelt zu haben.

Um diesen und später zu erörternden Fragen nachzugehen, untersuchten wir normale und ödematös veränderte Hirnrinde des Menschen, vergleichend lichtoptisch und elektronenmikroskopisch.

* Herrn Professor Dr. KURT GOERTTLER in Verehrung zum 65. Geburtstag.

Auf die sich aus den früheren Untersuchungen zur „Hirnschwellung“ (vgl. REICHARDT 1957, u. a.) ergebende Problematik gehen wir hier nicht ein, da einschlägiges Untersuchungsmaterial nicht zur Verfügung stand. Auf die diesbezüglichen Ausführungen von NIESSING u. VOGELL (1960) sei besonders verwiesen.

Untersuchungsgut und Methode

Das Untersuchungsmaterial verdanken wir Herrn Prof. Dr. W. UMBACH von der hiesigen neurochirurgischen Universitätsklinik (Prof. Dr. T. RIECHERT).

Das *Normalgewebe* entstammt dem Scheitelhirn von zwei Patienten (28 und 66 Jahre), bei denen wegen Trigemineuralgie eine Operation nach SPILLER-FRAZIER (Durchschneidung einzelner retroganglionärer Fasern) durchgeführt worden war. *Pathologisches Gewebe* wurde der ödematös veränderten, über tief-sitzenden Tumoren gelegenen parietalen Rinde von vier Patienten entnommen. Der jeweils gewonnene Gewebestück von etwa 2 mm³ Ausdehnung wurde je zur Hälfte in Formalin und Osmiumsäure gebracht.

Die histologische Bearbeitung erfolgte mit der in der Neuropathologie üblichen Methode: Einbettung in Paraffin und Färben der 8 μ dicken Schnitte mit Kresylviolett, sowie nach VAN GIESON und MASSON in der Modifikation nach GOLDNER. Noch während der Operation brachten wir direkt nach der schonenden Excision das jeweilige Gewebestück in gekühlte, isotonische, gepufferte 1%ige Osmiumtetroxydlösung und fixierten für 4–5 Std bei 4°C. Nach Waschen in der Pufferlösung und Entwässerung in Aceton und Alkohol, Einbettung in Methacrylat bzw. Vestopal; Polymerisierung bei 60°C. Die Schnitte wurden am Porter-Blum-Ultramikrotom hergestellt und mit Bleihydroxyd kontrastiert.

Die Untersuchung der Schnitte erfolgte am Zeiss-Elektronenmikroskop EM8 bei 40 kV.

Befunde

Lichtoptische Vergleichsuntersuchungen zeigen im ödematös veränderten Material die mit den bisherigen histologischen Methoden darstellbaren, allgemein bekannten, typischen Befunde mit Auflockerung des extracellulären „Grundgewebes“ und Erweiterung der perivaskulären Räume (Abb. 1).

Beim Vergleich der elektronenoptischen Bilder aus normaler und ödematös veränderter Rinde fällt auf, daß die als Zellfortsätze anzusprechenden Strukturen des Ödemmaterials stark aufgetrieben und verbreitert erscheinen (Abb. 2 und 3). Daneben erkennt man in herdförmiger Anordnung Regionen mit scheinbar normalem Neuropil (vgl. Abb. 4).

Die *extracellulären Spalträume*, die von den Membranen der Fortsätze gebildet werden, zeigen sich im normalen und ödematösen Gewebe stets gleich: sie weisen auf allen Bildern eine konstante Größenordnung auf (vgl. Abb. 2 und 3).

Vielfach sind *engerissene Plasmamembranen* zu erkennen, die jedoch in gleicher Weise sowohl im Ödemmaterial als auch im normalen Gewebe — hier zwar in geringerer Häufigkeit — vorkommen (vgl. Abb. 2, 3 und 6).

Das Vorhandensein von derartig eingerissenen Plasmamembranen *auch im Normalhirn* erscheint uns aus nachher zu erörternden Gründen besonders wichtig.

Pericapilläre Gewebeabschnitte zeigen beim Vergleich zwischen normaler und ödematöser Rinde hervorstechende Unterschiede: im Ödemmaterial stellen sich an das capilläre Grundhäutchen direkt angrenzende, stark aufgetriebene Astrocytenfortsätze dar, die im Normalhirn am Quer- und Schrägschnitt wesentlich kleiner

erscheinen (vgl. Abb. 5 und 6). Das Grundhäutchen sowie das Endothel mit mikrovilliartigen Ausstülpungen und vesiculären Strukturen weisen beim Vergleich von *Ödem-* und *Normalgewebe* keinerlei Unterschiede auf.

Beim Vergleich *cellulärer Strukturen* aus *Ödem-* und *Normalgewebe* sind irgendwelche Veränderungen mit den angewandten Vergrößerungen (10000–20000:1) nicht festzustellen. Zellkerne und perinucleäre Abschnitte sind überall regelrecht; die Doppelkonturen der Kernmembranen lassen sich gut übersehen. An vielen

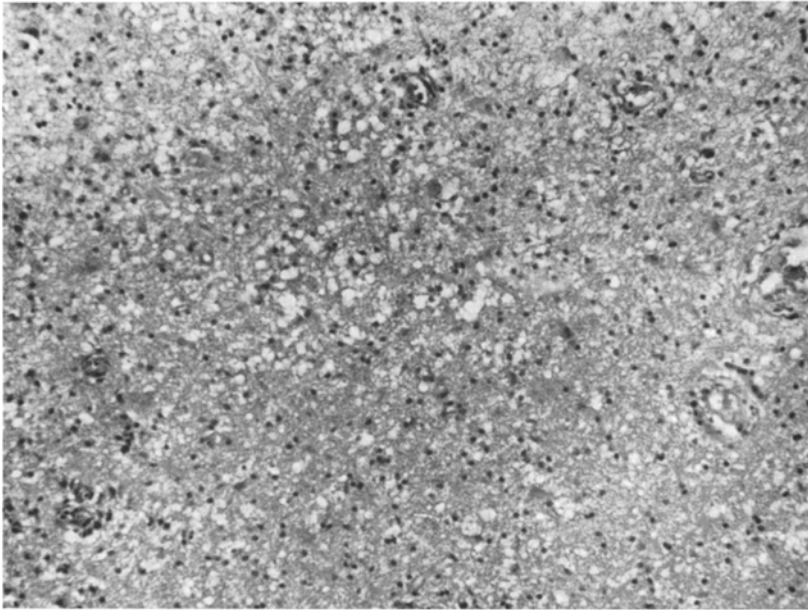


Abb. 1. Lichtoptisches Bild der ödematös veränderten Hirnrinde, van Gieson-Färbung; M: 40: 1

Gliaelementen zeigt die äußere Kernmembran sackförmige Ausstülpungen, die in gleicher Weise im *ödematös veränderten* und auch im *Normalgewebe* vorkommen. Endoplastmatisches Reticulum sowie Zelleinschlüsse (Lipoide u. a.) sind ohne meßbare Unterschiede sowohl im ödematösen als auch im Normalgewebe zu sehen.

Die Struktur der *Mitochondrien* weist dagegen in der Regel beim Vergleich der untersuchten Gewebeabschnitte aus normaler und ödematös veränderter Rinde deutliche *Unterschiede* auf: während im Neuropil der normalen Rinde stets viele Mitochondrien erkennbar sind, die die für diese Elemente charakteristischen Christae-Strukturen zeigen (Abb. 3), demonstrieren die Bilder des Ödemmaterials — von wenigen Ausnahmen abgesehen — *aufgetriebene* Mitochondrien oder solche Elemente, die nur Strukturreste erkennen lassen. Einzelne Mitochondrien bestehen nur aus einer optisch leeren Hülle (Abb. 2).

Eingehend studierten wir die *synaptischen Elemente* des Neuropils, die sich naturgemäß nur im elektronenoptischen Bereich beurteilen lassen. Bei 12000facher Vergrößerung sind pro Bildausschnitt im *normalen* Rindengewebe etwa 3 bis 8 Synapsen zu finden, die sich als typische, osmophile Doppelmembranen mit synaptischen Bläschen in ihrer unmittelbaren Umgebung darstellen (Abb. 2 und 7).

Im *Ödemmaterial* kommen vergleichsweise *weniger* Synapsen vor (etwa 2—4) als im *Normalhirn*. Unschärfen oder Verwaschenheiten der Bläschenstrukturen sahen wir im *Ödemmaterial häufiger*, was aber wohl nicht sicher als pathologisch zu werten ist, da die Abbildungsqualität zur Beurteilung dieser feinen Strukturen nicht immer ausreichend ist.

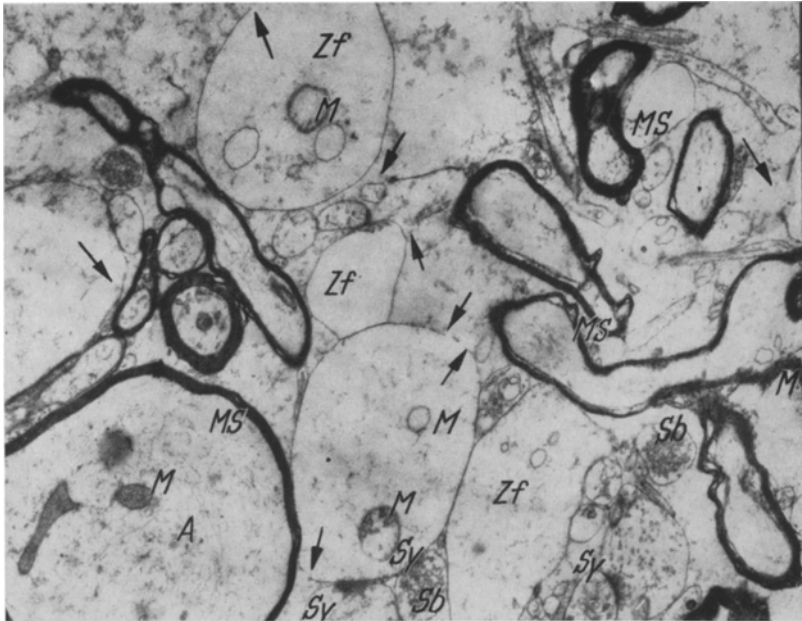


Abb. 2*. Starker Hydrops der Zellfortsätze in der ödematös veränderten Rinde im elektronenmikroskopischen Bild. Die meisten Mitochondrien sind deutlich verändert, ihre Struktur ist zum Teil nur als Saum erhalten. M: 12000:1

In den Strukturen der Markscheiden lassen sich beim Vergleich der aus normaler und aus ödematöser Rinde stammenden *elektronenoptischen* Bilder keine sicheren Unterschiede erkennen, während im *lichtoptischen* Bereich die Markscheiden beim Ödem *aufgetrieben* erscheinen. Eingerissene oder aufgetriebene Markscheidenstrukturen sehen wir sowohl im ödematösen als auch im normalen Rindengewebe. Fehlt die lamelläre Zeichnung, so liegt das an präparatorischen Bedingungen (Schnittdicke, Fixation, Einbettung).

Eine eindrucksvolle Verbreiterung der Markscheidenstrukturen der *normalen Rinde* stellt Abb. 8 dar.

Hier erscheint ein Hinweis auf die Methode der Einbettung wichtig: Wir fanden bei der früher angewandten Methacrylat-Einbettung *oft* solche destruierten Markscheiden. Mit Vestopal eingebettetes Material weist derartige, als sichere Artefakte zu interpretierende Veränderungen in wesentlich geringerer Häufigkeit auf.

* *Bezeichnungen für die elektronenmikroskopischen Abbildungen.* Zf Zellfortsätze (quer und schräg) A Axone; MS Markscheiden; Sy Synapsenstrukturen; Sb Synaptische Bläschen; (→) eingerissene Plasmamembranen; M Mitochondrien; K Capillare; E Erythrocyt.

Besprechung der Befunde

Vergleichende lichtoptische und elektronenmikroskopische Untersuchungen aus normaler und ödematös veränderter menschlicher Hirnrinde erlauben zunächst den sicheren Nachweis, daß tatsächlich bei der Aufarbeitung des Materials ausschließlich einerseits normales und andererseits ödematöses Gewebe vorliegt.

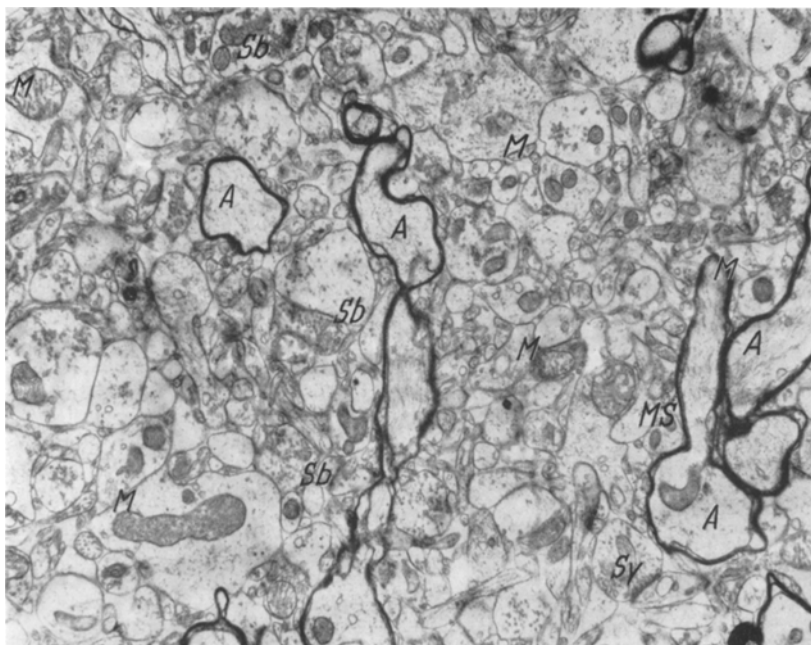


Abb. 3. Ausschnitt aus *normaler* Hirnrinde. Vergleiche den geringeren Durchmesser der quergetroffenen Zellfortsätze. Die Mitochondrien sind im Vergleich zu denen des Ödemgewebes in ihrer Struktur gut erhalten. M: 12500:1

Eine eindeutige Aussage, ob ein Ödem vorliegt oder nicht, ist bei *lichtoptischer* Untersuchung an Hand bestimmter Färbeverfahren (van Gieson, Masson-Trichrommethode) möglich, die wir bei den vorliegenden Untersuchungen anwandten.

Bei der Beurteilung elektronenmikroskopischer Bilder stellt sich dagegen die Situation nicht so eindeutig dar, wie im lichtoptischen Bereich. Nicht aus jedem Teil eines elektronenoptischen Bildes, das aus Ödemmaterial aufgenommen wird, sind die ödembedingten Veränderungen gleichmäßig abzulesen. Unmittelbar neben *ödematösen* Partien zeigen sich oft *scheinbar normale* Strukturen (vgl. Abb. 4), was auch NISSING u. VOGEL (1960) bereits hervorhoben. Während nach den *lichtoptischen* Untersuchungen das „interstitielle Gewebe“ und insbesondere die perivasalen Abschnitte

ödematös verbreitert und aufgelockert erscheinen, ist auf Grund des *elektronenoptischen* Bildes sicher, daß *ausschließlich celluläre* Strukturen verbreitert und aufgetrieben sind. Der intercelluläre Spaltraum stellt sich elektronenoptisch sowohl im *Normalhirn*, als auch im *ödematösen* Gewebe *gleich eng* dar, wie frühere Untersuchungen — insbesondere von LUSE u. HARRIS (1960) sowie von NIESSING u. VOGELL (1960) — gezeigt

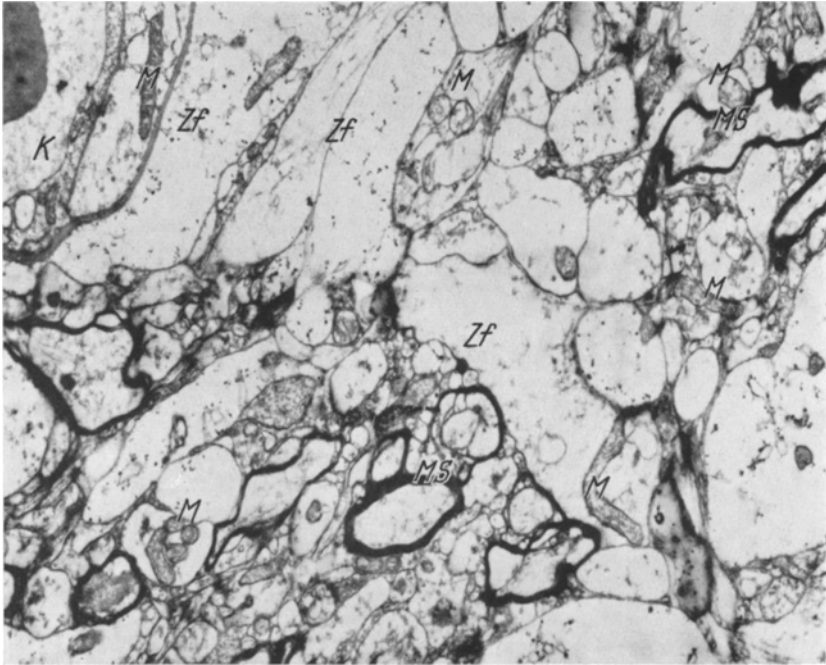


Abb.4. Diese Abbildung soll das Nebeneinander von „normalem Neuropil“ und Hydrops der Zellfortsätze in der ödematös veränderten Hirnrinde demonstrieren. Im linken unteren Bildquadranten „normales Neuropil“, links oben Capillare mit Erythrocyt. M:10000:1

haben. Das *scheinbar normale*, an die aufgetriebenen Zellfortsätze unmittelbar angrenzende Neuropil (Abb.4) deuten LUSE u. HARRIS als „komprimierte“ Gewebeabschnitte. Wir fanden dagegen das Neuropil im *Normalhirn* gegenüber dem „scheinbar normalen“ des *Ödemmaterials* *unverändert*.

Anhaltspunkte für eine „Kompression“ von inselförmig zwischen den aufgetriebenen Neuriten und Zellfortsätzen gelagertem Neuropil haben wir nicht gewinnen können. Die als Zellfortsätze anzusprechenden, im Ödemmaterial stark aufgetriebenen und stets lädierte Mitochondrien aufweisende Gebilde (Abb.2) möchten wir im Gegensatz zu LUSE u. HARRIS *nicht* als *Oligodendroglia* — sondern als *Astrocytenausläufer* — ansehen.

Nach FARQUHAR u. HARTMANN (1955) sowie HARTMANN (1962) ist eine sichere Unterscheidung der Art der Fortsätze, wie überhaupt die Klassifizierung der Gliaelemente auf Grund des elektronenmikroskopischen Bildes bis heute noch *nicht sicher* möglich. HARTMANN (1962) und auch PALAY (1962) sehen jedoch in der „Affinität“, die diese Gebilde zur Capillarwand haben, einen Hinweis darauf, daß die peri-

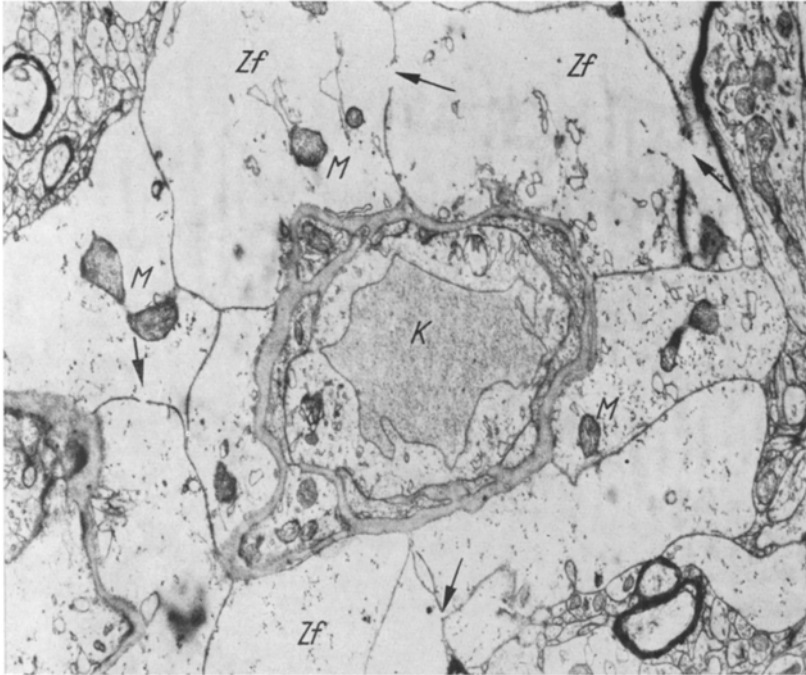


Abb.5. Hydrops der pericapillären Zellfortsätze (Astrocyten?) mit multiplen Plasmamembraneinrisen (→). Ödem. M:10000:1

capillär dichtgelagerten Zellfortsätze als astrocytäre Elemente angesprochen werden müssen. Die „Affinität“ dieser Strukturen zur Capillarwand geht eindeutig aus unseren Untersuchungen hervor (Abb.5). Hierauf kommen wir gleich noch einmal zurück.

Die Doppelmembranen dieser Fortsätze zeigen öfters Einrisse (Abb.5, 6), die NIESSING u. VOGELL (1960), sowie ULE u. KOLKMANN (1962) als Ausdruck ödematöser Gewebeeränderungen ansehen. Wir können auf Grund der Vergleichsuntersuchungen an normaler Hirnrinde, in der dieselben „Einrisse“ — wenn auch nicht so häufig wie im Ödemmaterial — vorkommen, *nicht* als Ödemfolge deuten. Vielmehr halten wir derartige Plasmamembraneinrisse für *nicht vital* entstandene, sondern für *präpara-*

torisch bedingte Artefakte. Gestützt wird unsere Annahme durch einschlägige Beobachtungen von STAUBESAND (1963), der gleiche Plasmamembraneinrisse auch im normalen *tierischen* Nervengewebe fand.

Im Gegensatz zu NIESSING u. VOGELL sind wir der Ansicht, daß die vorhandenen Membraneinrisse, wären sie intravital entstanden, zu nachhaltigen strukturellen Veränderungen in ihrer Umgebung hätten führen müssen. Zumindest wäre ein „Druckausgleich“ zwischen unterschiedlich



Abb.6. Pericapillärer Bereich aus *normalem* Hirngewebe. Beachte die im Vergleich zur vorigen Abbildung geringere Größe der Durchmesser der Zellfortsätze. Auch hier Plasmamembraneinrisse (→).
M: 10000:1

stark aufgetriebenen, durch Einrisse ihrer Plasmamembranen unmittelbar verbundenen Zellelemente zu erwarten. Hierfür ergeben sich jedoch keine Hinweise. Vielmehr sprechen gleichartige Beobachtungen im *ödematös veränderten* und im *normalen* Hirngewebe für ihre Deutung als präparatorische Artefakte.

Die im ödematösen Material in größerer Häufigkeit als im Normalgewebe nachweisbaren Plasmamembraneinrisse könnten auf eine durch Flüssigkeitseinschwemmung bedingte, herabgesetzte „Stabilität“ des Gewebes zurückgeführt werden, das den Belastungen der Fixation und der folgenden Präparation nicht mehr standhält.

Das Vorhandensein eines *pericapillären, extracellulären* Raumes, wie man ihn nach den lichtoptischen Untersuchungen früher angenommen hatte, läßt sich im elektronenmikroskopischen Bild *nicht* nachweisen. Die Diskrepanz zwischen lichtoptischem und elektronenoptischem Befund beim Ödem scheint erklärbar, wenn man berücksichtigt, daß die gequollenen Fortsätze lichtmikroskopisch nicht sichtbar sind und damit optisch als „leere Räume“ imponieren.

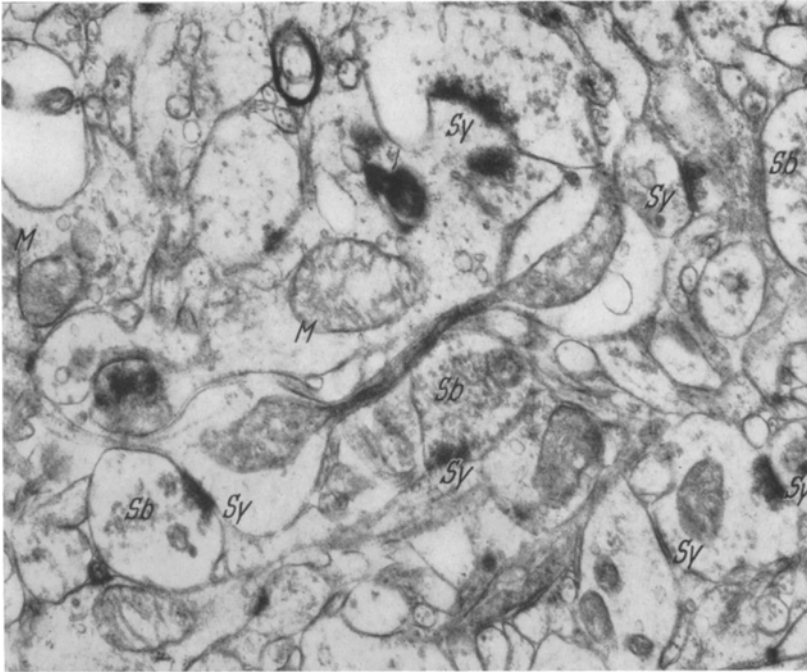


Abb.7. Ausschnitt aus *normaler* Rinde mit besonders vielen Synapsenstrukturen bei stärkerer Vergrößerung. M: 20000:1

ISHII u. Mitarb. (1959) sowie ISHII u. TANI (1962), die die Verhältnisse im pericapillären Bereich bei experimentellen „Hirnschwellungen“ studierten, fanden ebenso wie wir eine Verbreiterung der den Basalmembranen der Capillaren anliegenden gliösen Elemente. Darüber hinaus sahen sie regelmäßig nach „länger bestehenden Hirnschwellungen“ eine Ablösung der basalen Membranen und eine „charakteristische Anordnung der Mitochondrien der perivasalen Gliazellen entlang der Capillarwand“, woraus sie auf eine — wenn auch geringfügige — Vergrößerung des extracellulären Raumes schließen. Auch RAIMONDI u. Mitarb. (1962) fanden bei Ödemstudien am tierischen Material in der Nähe von Capillaren eine — wenn auch nur geringfügige — „Erweiterung des extracellulären Spaltraumes“.

Wir sahen derartige Veränderungen auch bei genauer Beobachtung des pericapillären Gewebes nicht; allerdings steht dahin, inwieweit experimentell erzeugte „Hirnschwellungszustände“ bei der Katze durch Carotisligatur wirklich stichhaltige Vergleiche mit unseren Untersuchungen am menschlichen Gewebe erlauben. Hierzu sind Vergleichs-

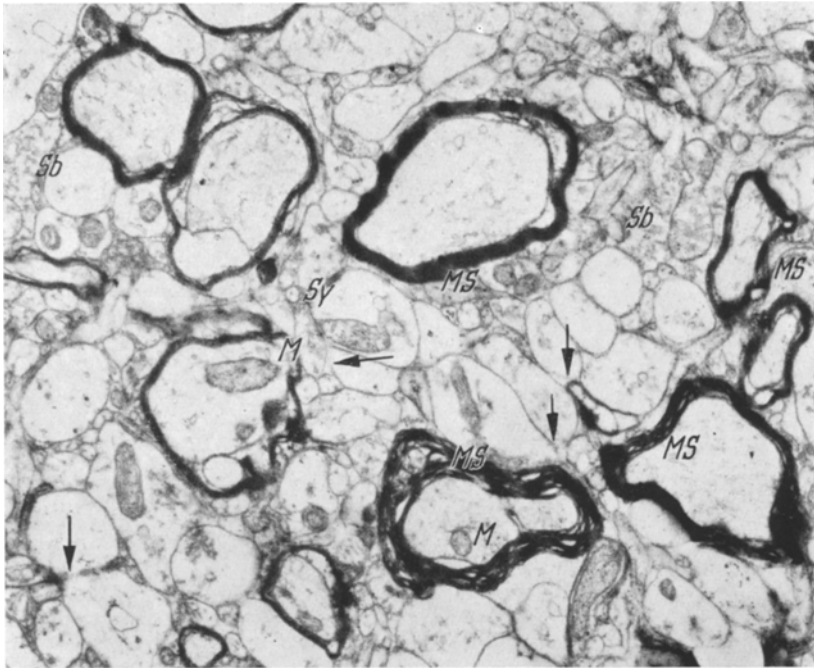


Abb.8. Ausschnitt aus normaler Hirnrinde. Die Verbreiterung der Markscheidenstrukturen ist nicht pathologisch. Auch hier Plasmamembraneinrisse (→). M: 17500:1

untersuchungen mit UMBACH zwischen chronisch entstandenem Hirn-ödem und dessen akuter Beeinflussung durch verschiedene Pharmaka in Vorbereitung.

Unsere Befunde stimmen mit denen von NIESSING u. VOGELL (1960) insofern überein, als Ödemzustände beim Menschen *keine* elektronenoptisch nachweisbaren Veränderungen des *extracellulären* Spaltraumes erkennen lassen. Die Flüssigkeitseinlagerung beim Ödem erfolgt offenbar, wie schon früher LUSE u. HARRIS (1960), NIESSING u. VOGELL (1960), sowie ULE u. KOLKMANN (1962) annahmen, in den *Fortsätzen* der Astrocyten und Nervenzellen. Hierdurch kommt eine mehr oder weniger starke Vergrößerung der Fortsatzquerschnitte zustande, die im lichtoptischen Bild die „Auflockerung des Grundgewebes bewirkt“.

Lichtoptisch imponieren die Veränderungen an der Markscheide beim Ödem als Quellung. Das elektronenmikroskopische Bild zeigt dagegen eine *unveränderte* Feinstruktur der Markscheide. Das von der Markscheide umhüllte Axon erscheint aufgequollen und die wie eine elastische Hülle aufliegende Markscheide dürfte ohne Änderung ihrer Struktur der Umfangssteigerung des Axons nachgeben.

Auf Grund histochemischer Untersuchungen haben MÜLLER u. ABDO-CANSI (1958) gleiche Schlußfolgerungen gezogen und vorgeschlagen, nicht von einer *Markscheidenquellung*, sondern von einer *Axonschwellung* zu reden.

Eine *Schwellung des Zellplasmas* im Ödemmaterial, wie es LUSE u. HARRIS (1960) an den Oligodendrogliazellen fanden, haben wir bei genauem elektronenoptischen Vergleich von Zellstrukturen aus Ödem und normaler Rinde *nicht* feststellen können. Auch lichtoptisch lassen sich an den Gliazellen keine sicheren Veränderungen ermitteln. Die Nervenzellen wirken bei lichtmikroskopischer Betrachtung im Ödembereich zwar „aufgequollen“, elektronenoptisch zeigen sich jedoch an den im Ultradünnschnitt getroffenen Nervenzellstrukturen beim Vergleich von Ödem und Normalgewebe mit Ausnahme der Mitochondrien, worauf noch zurückzukommen sein wird, keine Unterschiede. Einschränkung muß jedoch gesagt werden, daß wegen ihrer Größenausdehnung im elektronenoptischen Bereich nur „Ausschnitte“ von Nervenzellen zu beurteilen sind. Eine gesamte Nervenzelle von etwa 40μ Größe läßt sich nur mit Hilfe von Schnittserien beurteilen, wobei 800 Schnitte von je $50\mu\mu$ erforderlich wären.

Die *Mitochondrien* zeigen sich im ödematösen Gewebe — im Gegensatz zum Normalhirn — deutlich durch Änderung der Matrix mit interlamellärer Auftreibung der Cristae und ihre mehr oder weniger weitgehende Strukturauflösung geschädigt. Hieraus muß nach NIESING u. VOGELL (1960) sicher auf eine Schädigung der Zellen bzw. ihrer Fortsätze geschlossen werden.

Die Strukturen der *Synapsen*, deren sichere Unterscheidung in axo-axonale oder axo-dendritische Elemente nach GULOTTA u. CERVOS-NAVARRO (1962) vorerst noch nicht möglich ist, fanden wir vergleichsweise im Ödemmaterial *weniger häufig* als im Normalhirn. Unser Untersuchungsgut läßt jedoch eine statistisch gesicherte Aussage nicht zu.

In der uns zugänglichen Literatur konnten wir keine Angaben über ödembedingte Veränderungen der Synapsenstrukturen ermitteln, obwohl es bei den oft erheblichen Aufquellungen der Zellfortsätze denkbar erscheint, daß auch Synapsen geschädigt werden. Möglicherweise gelingt es später, bei Anwendung wesentlich stärkerer Vergrößerungen, im Ödemgewebe an den Synapsen Veränderungen festzustellen.

Zusammenfassung

Vergleichende licht- und elektronenoptische Untersuchungen an normaler und ödematös veränderter Hirnrinde des Menschen führen zu folgendem Ergebnis:

1. In Übereinstimmung mit verschiedenen früheren Beobachtungen läßt sich die auf lichtoptische Befunde stützende Interpretation des Hirnödems als „Verbreiterung der *extracellulären* Grundsubstanz“ nicht halten. Das Ödem führt vielmehr zu einer elektronenoptisch nachweisbaren Verbreiterung *cellulärer* Strukturen.

2. *Einrisse der Plasmamembranen* kommen sowohl beim Ödem als auch in der *normalen* Hirnrinde vor. Ihre bisherige Deutung als Ödemfolge ist daher nicht zu vertreten.

3. Die *Mitochondrien* zeigen sich als Ausdruck einer *cellulären Schädigung* in Form einer mehr oder weniger weitgehenden Strukturauflösung verändert.

4. *Synapsenstrukturen* kommen im Ödemmaterial der menschlichen Hirnrinde *weniger häufig* zur Darstellung als im normalen Vergleichsmaterial. Eine statistische Sicherung dieser Aussage auf Grund der vorliegenden Untersuchungen ist jedoch noch nicht möglich.

Literatur

- DE ROBERTIS, E.: Fine structure of synapses in the CNS. IV. Int. Kongr. Neuropath. Proc. Vol. II, p. 35—38. Stuttgart: Thieme 1962.
- M. H. GERSHENFELD and F. WALD: Some aspects of glia function as revealed by electronmicroscopy Vol. II, p. 443—447. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960.
- FARQUHAR, M. G., and J. F. HARTMANN: Neurogliae structure and relationships as revealed by electron-microscopy. J. Neuropath. exp. Neurol. **16**, 18—39 (1957).
- FEIGIN, I., and N. POPOFF: Neuropathological observations on cerebral edema. Arch. Neurol. (Chic.) **6**, 151—160 (1962).
- GULOTTA, F., u. J. CERVOS-NAVARRO: Zur elektronenmikroskopischen Kenntnis der Synapsen im ZNS. IV. Int., Kongr. Neuropath. Proc. Bd. II, S. 61—65. Stuttgart: Thieme 1962.
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sogenannten Grundsubstanz in der Groß- u. Kleinhirnrinde des Säugetiers. Arch. Psychiat. Nervenkr. **198**, 574—600 (1959).
- Elektronenmikroskopische Befunde zur allg. Zytopathologie des zentralnervösen Gewebes. IV. Int. Kongr. Neuropath. Proc. Bd. II, S. 85—94. Stuttgart: Thieme 1962.
- HARTMANN, J. F.: Identification of neuroglia in electron micrographs of normal. IV. Int. Kongr. Neuropath. Proc. Bd. II, S. 32—35. Stuttgart: Thieme 1962.
- HORSTMANN, E.: Zur Frage des extrazellulären Raumes im ZNS. Verh. anat. Ges. (Jena) **55**, 100—106 (1958).
- , u. H. MEVES: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraus u. ihre physiologische Bedeutung. Z. Zellforsch. **49**, 569—605 (1959).
- ISHII, S., and E. TANY: Electron microscopy study of the blood-brain-barrier in brain swelling. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 474—488 (1962).

- MÜLLER, W., u. J. ABDO-CANASI: Über den Ausfall der PAS-Reaktion bei Hirnschwellung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 120—130 (1958).
- NIESSING, K., u. W. VOGELL: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. Z. Zellforsch. **52**, 216—237 (1960).
- LUSE, S., and B. HARRIS: Electron microscopy of the brain in cerebral edema. J. Neurosurg. **17**, 439—446 (1960).
- — Brain ultrastructure in hydration and dehydration. Arch. Neurol. (Chic.) **4**, 139—152 (1961).
- PALAY, S. L.: Normal fine structure of the central nervous system. IV. Int. Kongr. Neuropath. Proc. Vol. II, p. 31—32. Stuttgart: Thieme 1962.
- RAIMONDI, A. J., J. B. EVANS and S. MULLAN: Studies of cerebral edema III. Acta neuropath. (Berl.) **2**, 177—197 (1962).
- REICHARDT, H.: Das Hirnödem. Hdb. spez. pathol. Anat. Bd. 13. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- STAUBESAND, J., D. KUHLO und K. H. KERSTING: Licht- u. el.-mikroskopische Studien am M. S. des Regenwurms (im Druck).
- TERRY, R.: zit. nach FEIGIN u. POPOFF (1962).
- ULE, G.: Elektronenmikroskopische Studien zum experimentellen Hirnödem. IV. Int. Kongr. Neuropath. Proc. Bd. II, S. 118—124. Stuttgart: Thieme 1962.
- , u. W. KOLKMANN: Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 519—526 (1962).
- ZÜLCH, K. J.: Störungen des intrakraniellen Drucks. Hdb. Neurochir. 1/I. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.

Dr. G. STRUCK, Neuropathologisches Labor der Universitäts-Nervenklinik
78 Freiburg, Hauptstraße 5