

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. G. KERSTING) und dem Institut für Biophysik und Elektronenmikroskopie der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. RUSKA)

Elektronenmikroskopische Befunde an den Capillaren der Hirnrinde*

Von

JORGE CERVÓS-NAVARRO

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. April 1963)

Die Arbeiten von NIESSING u. ROLLHÄUSER (1954), VAN BREEMEN u. CLEMENTE (1955), DEMPSEY u. WISLOCKI (1955), FARQUHAR u. HARTMANN (1956), MAYNARD u. SCHULZ sowie PEASE (1957), HAGER (1961) und SHIMODA (1961) haben unsere Kenntnisse über die Struktur der Gefäße des Zentralnervensystems wesentlich erweitert. In einigen dieser Arbeiten wurden sowohl Arterien und Venen als auch Capillaren behandelt. Die genaue Kenntnis der Struktur von Arterien und Venen, die mit einer Adventitia versehen sind, ist unentbehrlich für das Verständnis der pathogenetischen Mechanismen mesenchymaler Reaktionen des Nervensystems. Dies gilt sowohl für die Entzündungsvorgänge und die bindegewebigen Organisationen und Vernarbungsprozesse als auch für die mobilen und fixen Abbauvorgänge im adventitiellen Raum. Alle diese Vorgänge können bei den Hirncapillaren, denen eine Adventitia fehlt, nicht mehr beobachtet werden. Von der Klärung des Baus der Hirncapillaren hängen jedoch andere pathogenetische Fragen ab, bei denen Vorgänge des Stoffwechsels im Vordergrund stehen, z. B. auch bei dem von SCHÜRMANN u. McMAHON (1933) entwickelten Begriff der Dysorie. Trotz der oben erwähnten Arbeiten werden mancherlei anatomische Tatsachen der Hirncapillaren verschieden beurteilt oder nicht genügend berücksichtigt. Dazu gehören z. B. das Vorhandensein eines potentiellen perivaskulären Raumes um die Hirncapillaren, die Kontinuität der perivaskulären Gliascheide und die endotheliale Natur eines großen Teiles der sogenannten Pericyten. In der vorliegenden Arbeit wollen wir uns auf die Behandlung der Hirncapillaren beschränken und die übrigen Abschnitte der Hirngefäße unberücksichtigt lassen.

*Herrn Prof. Dr. J. HALLERVORDEN zum 80. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Material und Methoden¹

Für unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Kaninchen und Mäuse verwendet². Die Befunde beziehen sich auf die parietale Hirnrinde und das subcorticale Marklager. Die Tiere wurden mit Nembutal (Abbot) narkotisiert, operiert, und das in vivo entnommene Material wurde sofort in isotonischer Lösung mit 1% Osmiumtetroxyd und 1% Kaliumbichromat (p_H 7,2) für ca. 1–3 Std fixiert. Die Entwässerung erfolgte über die Acetonreihe. Ein Teil des Materials wurde einer Nachkontrastierung im Block mit 0,5%igem Uranylacetat und 1%iger Phosphor-Wolframsäure (WOHLFAHRT-BOTTERMANN 1957) unterzogen. Die Einbettung des Gewebes erfolgte in Vestopal W.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Siemens-Elektronenmikroskop ÜM 100 nach RUSKA und BORRIES durchgeführt.

Ergebnisse

Der Kern der Endothelzellen, die an einem gestreckten Verlauf der Gefäßlichtung gelegen sind, ist gegen das Lumen des Gefäßes abgeplattet und zeigt im allgemeinen eine elliptische Form. Wenn der Kern der Endothelzellen in dem Winkel gelegen ist, in dem eine Richtungsänderung der Gefäße stattfindet, zeigt er ein plumpes Aussehen und keine so ausgeprägte Abplattung. Der Kerninhalt ist gleichmäßig verteilt. Wir konnten nur gelegentlich einen kleinen Nucleolus nachweisen. Das Cytoplasma umgibt den Kern mit einem feinen Saum und zeigt nur wenige Strukturen. Um die Kernpole befinden sich Mitochondrien, Golgi-Zonen und endoplasmatisches Reticulum (Abb. 2 und 3). Im kernnahen Cytoplasma sowie in der dünnen cytoplasmatischen Schicht der Endothelzellen erkennt man einige Vesikel (Abb. 2, 3 und 4), die einen Durchmesser von etwa 50 $m\mu$ haben. Sie sind etwas kleiner als die zum Golgi-Apparat gehörenden Bläschen, finden sich im gesamten Endothel verteilt und sind oft in unmittelbarer Nähe der Plasmamembran anzutreffen. In einigen Gebieten liegen sie besonders nebeneinander angehäuft. Hin und wieder erkennt man Einstülpungen der Plasmamembran auf der Seite des Gefäßlumens (Abb. 5) und auf der äußeren Endothelseite. Sie gelten als Bildungs- und Auflösungsorte der Vesikel. An Stellen, an denen die Endothelzellen besonders dünn sind (bis zu 150 $m\mu$), liegen selten cytoplasmatische Bläschen. Erst von einer bestimmten Dicke des Endothelüberzuges an sind sie zu finden. Sie nehmen mit der Breite der Endothelzellen zu. In Übereinstimmung mit allen bisher erschienenen Arbeiten anderer Autoren waren in den Wänden der Hirncapillaren keine Endothelporen zu beobachten.

In der cytoplasmatischen Matrix der Endothelzellen findet man ferner geschichtete, stark kontrastierende Kugeln (Abb. 6a). Die Zahl der

¹ Fräulein C. NAVARRO sei an dieser Stelle für ihre wertvolle Mithilfe bei der technischen Bearbeitung des Materials gedankt.

² Herr cand. med. H. SCHMALBRUCH hat uns liebenswürdigerweise seine eigenen Schnitte von Mäusehirn für unsere Zwecke zur Verfügung gestellt.

Schichten wechselt zwischen einigen wenigen und über zwanzig. Sie ordnen sich rings um einen zentralen Hof an, der fast immer die gleiche feinkörnige Struktur erkennen läßt wie die cytoplasmatische Matrix. Die geschichteten „Cytosome“ liegen gelegentlich in einer Eindellung des Kerns.

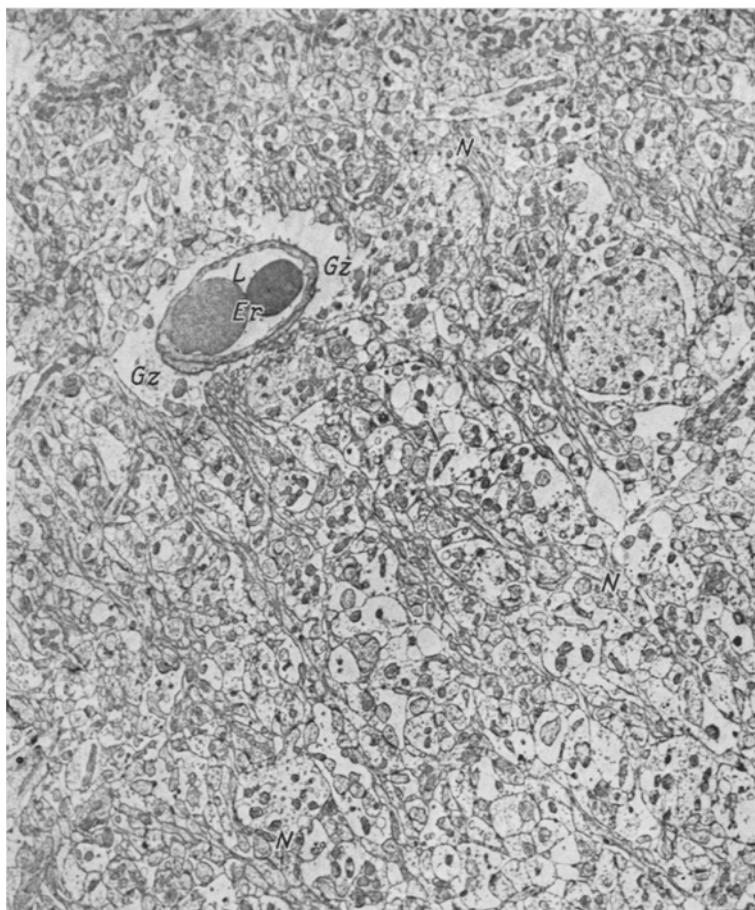


Abb.1. Übersichtsaufnahme der Molekularschicht eines Mäusegehirns. Man erkennt das Lumen eines Gefäßes (L) mit zwei Erythrocyten (Er). Zwischen Neuropil (N) und Gefäß findet sich die perivaskuläre Glia-scheide (Gz). Elektronenbild $\times 1100$, Abbildung $\times 5000$

In den elektronenmikroskopischen Bildern zeigt das Lumen der Hirn-capillaren wolkige Massen grauer, unstrukturierter Substanzen, die aus geronnenem Blutplasma bestehen. Oft findet man rote, seltener weiße Blutzellen, die das gesamte Gefäßlumen ausfüllen können. Wenn die Capillaren kollabiert sind (Präparationsfolge?), bildet das Lumen eine

dünne Spalte, die einen sehr unregelmäßigen Verlauf zeigen kann. Mitunter ist ein Teil der im Schnitt erfaßten Gefäße kollabiert, während in unmittelbarer Nähe das Lumen von einem Erythrocyten ausgefüllt ist. Die Dicke der Endothelzellen in den kollabierten Gefäßen nimmt zu,

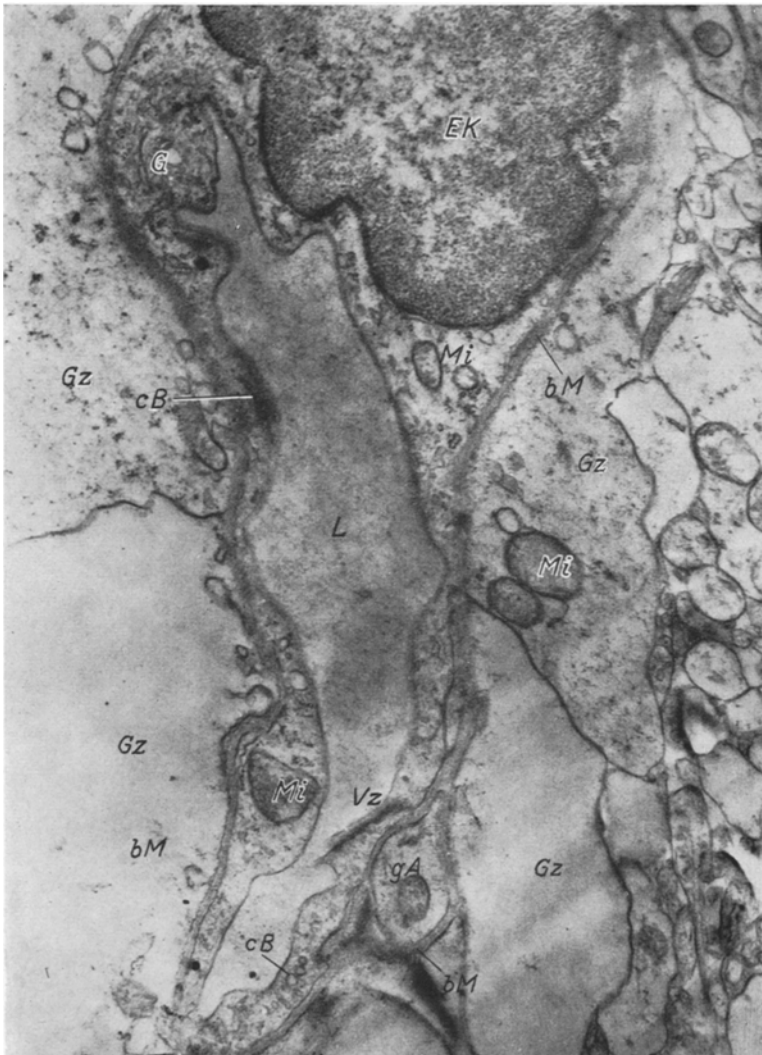


Abb.2. Kaninchengehirn. In der Endothelzelle erkennt man Kern (EK), Mitochondrien (Mi), endoplasmatisches Reticulum (eR), Golgi-Zonen (G) und cytoplasmatische Bläschen (cB). — An der Stelle, an der die beiden Endothelzellfortsätze aneinandergrenzen, findet sich eine Verdichtungszone (Vz). Die Plasmamembran wird neuropilwärts von einer basalen Membran (bM) von den Gliazellfortsätzen (Gz) getrennt. Der Anschnitt einer Gliazelle (gA) scheint im Schnitt auch von basalen Membranen umgeben zu sein. Elektronenbild $\times 8000$, Abbildung $\times 16800$

jedoch nicht gleichmäßig, so daß auch hierbei Stellen gefunden werden können, an denen die Zelldicke nicht mehr als 150 $m\mu$ beträgt.

Die Plasmamembran der Endothelzellen stellt die Grenze des Gefäßlumens dar. Oft bildet sie keine glatte Fläche, sondern drängt sich durch Ausstülpungen in das Gefäßlumen hinein. Besonders konstant zu finden sind diese Protoplasmaausstülpungen in der Nähe der Zellgrenzen. Die



Abb.3. Kaninengehirn. An einigen Stellen (x) erkennt man statt einer einzigen basalen Membran (bM) zwei basale Membranen mit einem hellen Zwischenraum. Bei P (?) Anschnitt einer Zelle die von basalen Membranen umgeben ist; die Struktur ähnelt völlig derjenigen der Endothelzelle (E), so daß sowohl eine Endothelzellausstülpung als auch ein Pericytenanschnitt dargestellt sein kann. Ax Axon; ML Myelin; Gz Gliasseide; Mi Mitochondrien. Elektronenbild $\times 8000$, Abbildung $\times 19300$

Plasmamembranen benachbarter Endothelzellen können radial aneinandergrenzen, überlappen sich jedoch in der Mehrzahl der Fälle. Manchmal sind diese Überlappungen auf einer Strecke von $2-3\ \mu$ zu verfolgen. Entlang der Verschlusslinien findet man bei der üblichen Darstellung dichter erscheinendes Grundplasma (Abb. 2). In der Mehrzahl der kleinen Capillaren wird die Gefäßwand im Querschnitt von einer einzigen Endothelzelle gebildet. Das Gefäßlumen ist jedoch nicht intracellulär, sondern

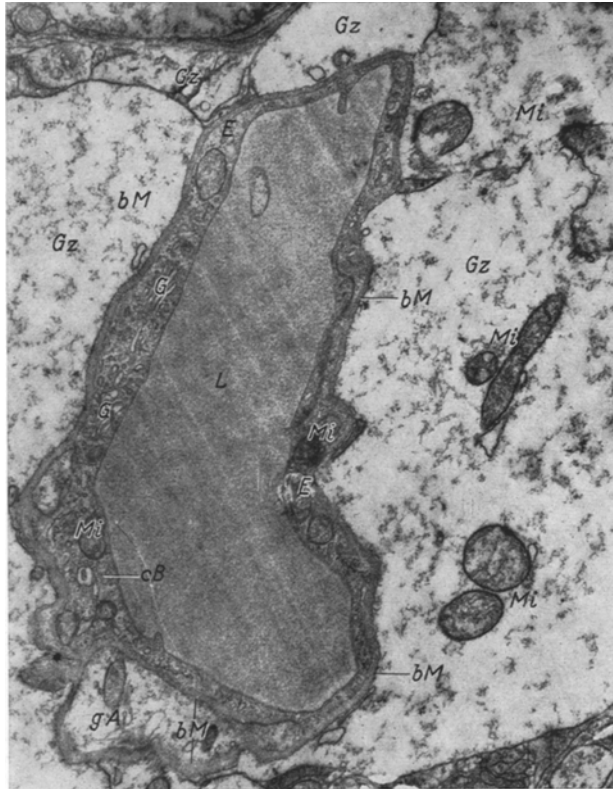


Abb. 4. Kaninchengehirn. Gefäßlumen (*L*). In der Endothelwand (*E*) erkennt man neben spärlichen cytoplasmatischen Bläschen (*cB*) einige Golgizonen (*G*). Die astrocytären Füßchen (*Gz*) zeigen die für Astrocyten typische starke Dielektronie und lassen als einzelne Strukturen einige Mitochondrien (*Mi*) erkennen. Bei *GA* Anschnitt einer von einer basalen Membran (*bM*) umgebenen Gliazelle; die Struktur entspricht genau derjenigen der astrocytären Füßchen. Elektronenbild $\times 8000$, Abbildung $\times 18\ 000$

wird von dem plattenförmigen Endothel umhüllt. Während die Plasmamembran lumenwärts in unmittelbarer Berührung mit dem Blutstrom steht, wird sie an der Außenseite der Hirncapillaren immer von einer Basalmembran umgeben. Diese grenzt in der Mehrzahl der Fälle direkt an

die Basalmembran, die das Nervengewebe von dem Gefäß abgrenzt. Sehr oft sind die beiden basalen Membranen nur als eine einzige zu erkennen.

In Aufnahmen von Schnitten, die die Gefäßlängsachse senkrecht getroffen haben, kann man zwischen Endothelien und Nervengewebe fünf verschiedene Schichten in der oft homogen erscheinenden Basalmembran unterscheiden (Abb.3):

1. eine helle Schicht unmittelbar neben der Plasmamembran des Endothels, 2. eine dunklere Schicht, die die Basalmembran der Endothelien darstellt, 3. eine helle Schicht, die als ein potentieller perivascularer

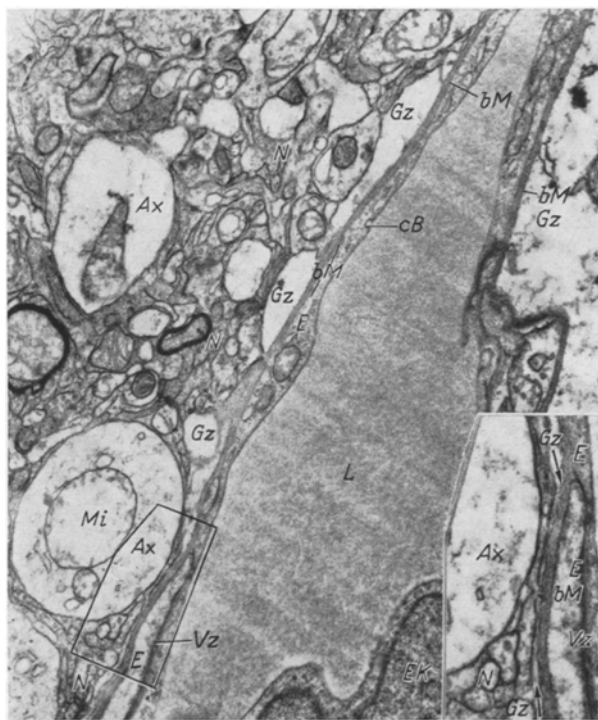
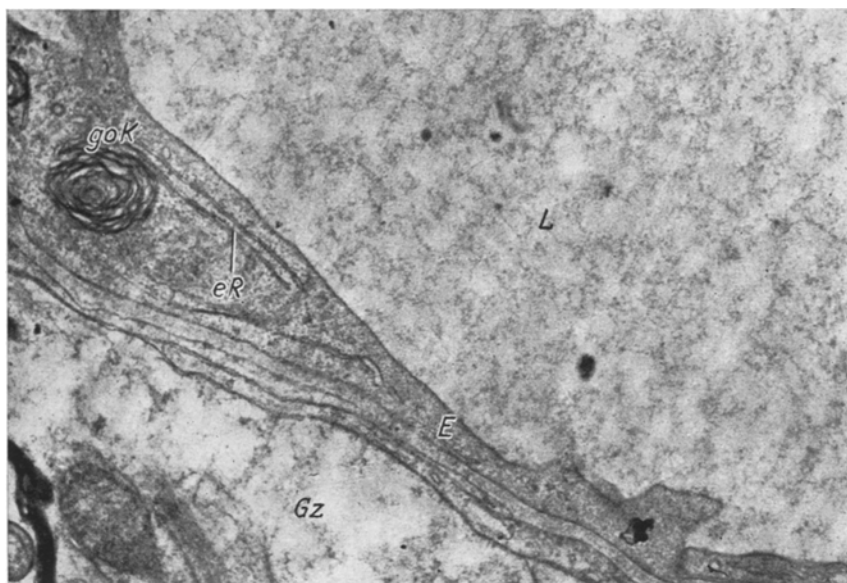


Abb.5. Kaninchengehirn. Verdichtungszone (Vz) zwischen zwei Endothelzellen (E). Kern einer Endothelzelle (Ek). Um das Gefäß zeigt die Glia-scheide (Gz) einige Stellen, an denen sie stark reduziert ist. Bei höherer Vergrößerung (Abschnitt unten rechts) erkennt man jedoch, daß immer ein Gliazellsaum (→) zwischen basaler Membran (bM) und anderen Strukturen des Neuropils (N) vorhanden ist. Ein cytoplasmatisches Bläschen (cB) zeigt eine direkte Kontinuität zum Lumen (L) des Gefäßes. Ax Axon. Elektronenbild $\times 7000$, Abbildung $\times 10500$, Abbildung Abschnitt $\times 24000$

Raum anzusehen ist, 4. wiederum eine dunklere Schicht — die basale Membran der Nervengewebe —, die von der Plasmamembran der Astrocytenfüßchen durch eine 5. helle Schicht getrennt wird. Die helle Mittelschicht, die beide basalen Membranen voneinander trennt, kann sich stellenweise in einen Zwischenraum verbreitern.

In einzelnen Schnitten erkennt man gegen den Endothelrand abgeflachte Cytoplasmaausschnitte (Abb.3), die von der Basalmembran umgeben sind. Sie können stellenweise so zahlreich sein, daß sie eine unkontinuierliche Scheide um die Endothelwand bilden. Diese Zellausschnitte sind wiederholt als Pericyten bezeichnet worden. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß nicht immer echte Pericyten vorliegen. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Einschnürungen von Cytoplasmafortsätzen der Endothelzellen. Auf Serienschnitten erkennt man besonders deutlich, daß die von SHIMODA (1961) beschriebenen Verbindungen zwischen Pericyten und Endothelien nichts anderes sind als der cytoplasmatische Zusammenhang zwischen zwei Gebieten derselben Endothelzelle. Die Struktur dieser cytoplasmatischen Ausstülpungen entspricht genau derjenigen der Endothelzellen. Das Kerngebiet der echten Pericyten ist im Schnitt fast völlig von Hirngewebe umgeben, wird aber allseitig von der perivaskulären Gliascheide durch die basale Membran des Gefäßes getrennt.

Die Hirncapillare wird im allgemeinen von Gliazellen, die als Astrocyten zu erkennen sind, umgeben. Die Astrocyten haben einen rundlichen oder ovalen Kern mit gleichmäßiger Verteilung des Kerninhaltes. Die karyoplasmatischen Strukturen sind — wie die der Nervenzellkerne — viel lockerer angeordnet als die der Oligodendrogliakerne und der Endothelzellen der Gefäße. Besonders kennzeichnend für die Astrocyten ist das stark dielektronische Cytoplasma, das ein „leeres“ oder „wäßriges“ Aussehen zeigt. Nur hin und wieder werden Teile eines endoplasmatischen Reticulums sichtbar, dessen Cisternen in der Mehrzahl der Fälle rundlich und aufgebläht erscheinen. Ribosomen sind ausgesprochen spärlich vorhanden; Golgi-Zellen lassen sich gelegentlich in der Nähe des Kernes erkennen. Die einzigen cytoplasmatischen Strukturen, die verhältnismäßig häufig in den Gliazellen angetroffen werden, sind die Mitochondrien. An einigen Astrocyten werden auch dichtere Züge von Gliafibrillen sichtbar, die den größten Teil des Cytoplasmas einnehmen können. Sie stellen aber keinen konstanten Befund dar. Die zunächst breiten Zellfortsätze der Astrocyten werden — je weiter sie sich vom Kern entfernen — zunehmend dünner, bis auf terminale Stellen, an denen sie mit den Hirngefäßen in Kontakt kommen und eine breitere cytoplasmatische Zone, die „Endfüßchen“ der Lichtmikroskopie, bilden (Abb.2 und 4). Diese Art der Astrocytenanlegung um die Hirngefäße kann jedoch nur als Faustregel betrachtet werden; sehr oft nämlich besteht die astrocytäre Scheide um das Hirngefäß lediglich aus einem sehr dünnen, cytoplasmatischen Saum (Abb.5 und 7). Dieser cytoplasmatische Saum kann so dünn sein, daß die Plasmamembranen der Gliazellen von denjenigen der benachbarten Neuropilstrukturen nicht zu differenzieren sind. Hierdurch entsteht oft der Eindruck, daß breite Strecken des Gefäßes in direktem



a



b

Abb. 6. Bei a geschichtete osmiophile Kugel (*gok*) in der Endothelzelle (*E*) einer Hirncapillare (*L*). *eR* endoplasmatisches Reticulum. Bei b mehrere geschichtete osmiophile Kugeln (*gok*) in der Endothelzelle (*E*) einer Capillare (*L*) aus dem Spinalganglion der Ratte. *bM* basale Membran; *iR* interstitieller Raum; *iZ* interstitielle Zelle. Elektronenbild bei a $\times 7900$; bei b $\times 6800$, Abbildung bei a $\times 22000$, bei b $\times 20400$

Kontakt mit Neuropilstrukturen wie Nervenfasern, Myelinscheiden und selbst Nervenzellen stehen. Man erkennt jedoch immer wieder — und besonders bei günstigen Schnittrichtungen —, daß der zwischen zwei quergetroffenen, aneinandergrenzenden Achsenzylindern gebildete Winkel zu der Basalmembran hin durch eine andere Membran abgegrenzt

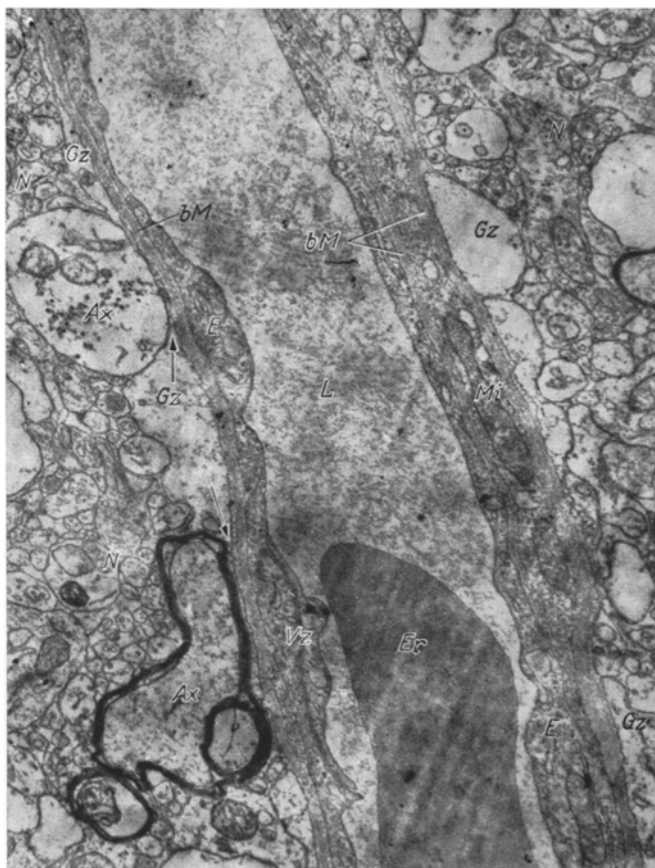


Abb.7. Kaninchengehirn. Im Gefäßlumen (*L*) erkennt man einen Erythrocyten (*Er*). Besonders deutlich eine Verdichtungszone (*Vz*) zwischen zwei sich überlappenden Endothelfortsätzen (*E*). Die Glia-scheide (*Gz*) ist manchmal nur saumartig vorhanden (→). *Ax* Axon; *N* Neuropil; *Mi* Mitochondrie. Elektronenbild $\times 7000$, Abbildung $\times 15000$

wird, die den Markscheiden nicht mehr angehört. Auch an den Stellen, an denen bei geringen Vergrößerungen der unmittelbare Kontakt der Markscheiden und Nervenzellen mit den Hirncapillaren anzunehmen ist, erkennt man bei höherer Vergrößerung den oben erwähnten Cytoplasmasaum zwischen Basalmembran und Neuropil (Abb.5 und 7). Allerdings kann man an ganz wenigen Stellen eine solche astrocytäre Umhüllung des

Hirngefäßes nicht erkennen, so daß die Möglichkeit „nackter“ Strecken in den Hirncapillaren nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

Die Gliazellen, die das Hirngefäß umhüllen, grenzen in der Mehrzahl der Fälle ziemlich breitflächig aneinander (Abb. 2 und 4). Manchmal aber überlappt eine von ihnen die andere mit einem dünnen cytoplasmatischen Saum wie dort, wo andere Neuropilstrukturen von den Hirncapillaren abgegrenzt werden. Die Plasmamembranen zweier benachbarter Gliazellen werden durch einen intercellulären Raum von ca. 15μ abgegrenzt, d. h., sie zeigen den üblichen Abstand, den man zwischen den Plasmamembranen der anderen Elemente des Nervengewebes findet. Die basale Membran, die die Gliazellen von dem pericapillären Spaltraum trennt, zieht über die intercelluläre Fuge an der Grenzstelle zweier benachbarter Gliazellen hinweg. Manchmal findet sich eine von basale Membranen umgebene Ausstülpung der Gliazelle. Dadurch kann im Schnitt ein Hineinragen der basalen Membran in das Nervengewebe zum Vorschein kommen, aber auch dann findet man eine eindeutige Grenze der basalen Membran gegenüber den intercellulären Fugen, die zwei benachbarte Astrocyten voneinander trennen. Die eben erwähnten Ausstülpungen der Gliazellen bringen es mit sich, daß in bestimmten Schnittrichtungen Anschnitte von Gliazellen vollständig von einer basalen Membran umgeben sind (Abb. 4). Man erkennt jedoch auf Serienschnitten an einigen Stellen, daß diese Zellanschnitte in kontinuierlicher Verbindung mit den Astrocytenfüßchen stehen. Darüber hinaus kann man auf diesen Zellanschnitten feststellen, daß gegenüber den Pericyten bzw. den Endothelzellen ein deutlicher Unterschied in der Struktur des Cytoplasmas besteht. Man erkennt auf den glialen Zellanschnitten das typische, elektronenmikroskopisch „leere“ Aussehen ohne randständige cytoplasmatische Bläschen und sonstige für Endothel typische Strukturen. Nur als sehr seltenen Befund stellt man an der Plasmamembran der Astrocyten bläschenformende Einstülpungen fest.

Besprechung der Befunde

Zellgrenzen der Endothelien

CHAMBERS u. ZWEIFACH (1947) sowie PAPPENHEIMER (1953) räumen dem Gebiet der Zellgrenzen eine bevorzugte Permeabilität für Wasser, Ionen und große, nicht lipidlösliche Moleküle ein. Die elektronenmikroskopische Struktur der Fugen zwischen den Endothelzellen der Capillaren stellt sich — wie in Epithelien — als paralleler Verlauf zweier Plasmamembranen dar, die einen konstanten Abstand voneinander einhalten. Stellenweise findet sich außerdem eine Ansammlung von dichten granulären Elementen an den beiden Innenseiten der Plasmamembranen und — weniger ausgeprägt — in dem intercellulären Spalt.

Da praktisch in allen Überlappungen der Endothelzellen eine Verdichtungszone nachweisbar war, sollte die Möglichkeit eines wesentlichen Substanztransports durch den intercellulären Spalt unter normalen Bedingungen ausgeschlossen werden. Die Annahme, daß die Verdichtungszone bei angrenzenden Plasmamembranen eine Schranke für den Stoffdurchtritt darstellen, geht aus experimentellen Arbeiten von RUSKA (1960) hervor, in denen die Dünndarmepithelzellen einer starken Wasserbelastung ausgesetzt wurden. Man findet wie bei der Fettresorption, daß sich die lateralen Plasmamembranen benachbarter Epithelzellen voneinander lösen und breite Intercellulärräume entstehen, aber diese intercellulären Räume bleiben an den Schlußleisten geschlossen.

PALAY u. KARLIN (1959) haben Fett-Tropfen in den Räumen zwischen den sich überlappenden Endothelzellen der Lymphgefäße des Darmes nachweisen können. Ob ein solcher Mechanismus normalerweise für die Blutcapillaren möglich ist, wurde noch nicht bewiesen. BUCK (1958) hat nach i.v. Injektion von kolloidalem Thoriumdioxid (Thorotrast) keinen Transport dieses Stoffes in den intercellulären Spalten der endothelialen Zellen großer Arterien finden können. Während mit höchster Wahrscheinlichkeit die Fugen zwischen den Plasmamembranen der Endothelzellen normalerweise Flüssigkeitstransport durch Osmose, aber nicht durch Strömung, zulassen, stellen sie den normalen Weg für die Leukocyten dar, die vom Gefäß auswandern (COHNHEIM 1870; MARCHESI u. FLOREY 1960). MAJNO u. PALLADE (1961) haben an Muskelcapillaren gezeigt, daß die Öffnung der Fugen durch Histamin und Serotonin erreicht werden kann.

Lamelläre Cystosome

Die stark kontrastierenden, geschichteten Kugeln in den Endothelzellen wurden bis jetzt weder in den Capillaren des Gehirns, noch in denen anderer Organe beschrieben. Sie fanden sich wiederholt in den Hirncapillaren und in Gefäßen des Spinalganglions.

Gleiche oder ähnliche Gebilde wurden in zahlreichen elektronenmikroskopischen Arbeiten bei verschiedenen Objekten beschrieben (PALAY u. PALLADE 1953; SCHLIPKÖTER 1954; BARGMANN u. KNOOP 1956; CEDERGREN 1956; SCHULZ 1956; STOECKENIUS 1957; THOENES 1961). Trotz mancher Unterschiede bilden sie eine einheitliche Gruppe insofern, als sie bestimmte Merkmale immer wieder aufweisen, nämlich a) geschichteten, bzw. lamellären Aufbau (mit einer Periode von etwa 15 m μ), b) sehr starke Osmiophilie und c) Neigung zur Bildung kugelartiger Formen. Die Bedeutung dieser geschichteten osmiophilen Kugeln ist unklar. Manchmal treten sie in unmittelbarer Nachbarschaft von Zonen des Cytoplasmas auf, die deutliche Degenerationserscheinungen zeigen, so daß man sie zu Myelinkugeln in Beziehung bringen kann. In unserem

Material konnte aber keinerlei Degenerationserscheinung festgestellt werden.

Die geschichteten osmiophilen Kugeln in den Endothelzellen liegen sehr oft in der Nähe des Kernes, den sie einkerben können. Je nach der Schnitttrichtung erschienen sie dann ganz vom Kern umschlossen. Sie können in Beziehung zu den „Kerntropfen der Intimazellen“ (OBERSTEINER 1877) gebracht werden, die wiederholt in der lichtmikroskopischen Literatur im Endothel der Hirngefäße beschrieben worden sind (DEGENKOLB 1901, 1902; EVENSEN 1908; SPIELMEYER 1922; STÖHR 1924; NIESSING 1950—1952). FRANCILLON (1927) weist darauf hin, daß die von ihm als Obersteiner-Nisslsche Lochkerne des Endothels bezeichneten Gebilde in den Hirngefäßen, aber auch in anderen Geweben gefunden werden. In osmiumfixierten Gefrierschnitten aus dem Gehirn war in eigenen Versuchen lichtmikroskopisch eine starke Osmiophilie von Strukturen zu erkennen, die ihrer Lokalisation nach den Obersteiner-Nisslschen Lochkernen entsprechen.

Basalmembranen und pericapillärer Raum

Endothelzellen und Nervengewebe werden von eigenen Basalmembranen abgegrenzt. Sehr oft sind die beiden Basalmembranen nur als eine einzige zu erkennen. Eine enge Bindung haben PEASE u. MOLINARI (1960) besonders deutlich zwischen den basalen Membranen zweier benachbarter Muskelzellen der meningealen Gefäße gezeigt. Auf ihren Aufnahmen kann man erkennen, daß eine als einzelne imponierende basale Membran sich in zwei verschiedene Membranen aufteilt, zwischen denen ein mit kollagenen Fibrillen versehener Raum bestehenbleibt.

Es ist in jedem Fall bei unseren Befunden sicher zu erkennen, daß eine scheinbare Verschmelzung von der Schnitttrichtung vorgetäuscht wird. Wenn die Gefäßachse senkrecht getroffen wird, sieht man zwischen Endothelien und Nervengewebe zwei Basalmembranen mit einer hellen Zwischenschicht. Da die Basalmembranen sich überall dort nachweisen lassen, wo die Zellverbände gegen den interstitiellen Raum abgegrenzt werden, sollte die helle Schicht zwischen den basalen Membranen um die Hirncapillaren als ein interstitieller Raum aufgefaßt werden. In der Tat verwandelt sich an manchen Stellen die helle Zwischenschicht in einen breiten Raum, in dem ganz spärliche kollagene Fibrillen vorhanden sein können. Die Gegenwart des kollagenen Materials zeigt, daß die Räume nicht nur auf einem Präparationsartefakt zurückzuführen sind. Die Befunde zeigen außerdem, daß bei pathologischen Vorgängen eine Ansammlung von Flüssigkeit (Ödem) bzw. festen Stoffen (kolloide Degeneration, Paraproteinoase) um die Hirncapillaren in einem vorgebildeten Raum stattfinden kann.

In den Arbeiten einiger Elektronenmikroskopiker über das Hirnödem wurde gezeigt, daß eine Flüssigkeitsansammlung ausschließlich in dem Cytoplasma der Gliazellen vorhanden ist. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen beim Hirnödem wurden jedoch bis heute in der Hirnrinde bzw. in Gebieten vorgenommen, die nicht dem Marklager größerer Menschen- oder Säugetiergehirne entsprechen (GERSCHENFELD, WALD, ZADUNAISKY u. ROBERTIS 1959; TORACK, TERRY u. ZIMMERMANN 1959 und 1960; LUSE u. HARRIS 1960; NIESSING u. VOGELL 1960). Dadurch können die Widersprüche mit den lichtmikroskopischen Untersuchungen bei ödematösen Gehirnen (ZÜLCH 1953), die sich gerade auf Befunde im Marklager beziehen, zum Teil beseitigt werden (FEIGIN u. POPOFF 1962; TERRY 1962). Auf jeden Fall können die bisherigen elektronenmikroskopischen Ergebnisse über das Hirnödem nicht als abgeschlossen aufgefaßt werden.

Pericyten — „aktives Mesenchym“

Die schon von ROUGET (1879) beschriebenen Pericyten stellen sich im elektronenmikroskopischen Bild als abgeflachte Cytoplasmaanschnitte dar, die selten im Zusammenhang mit dem Pericytenkern angetroffen werden. Es war zu beobachten, daß ein Teil der um die Endothelien gelegenen Zellausschnitte mit derselben Endothelzelle in cytoplasmatischem Zusammenhang steht. Wegen der Ähnlichkeit der Cytoplasmastruktur von eigenständigen Pericyten und Endothelzellen ist es an Hand der abgeflachten kernlosen Cytoplasmaanschnitte um die Endothelien im Einzelfalle unmöglich zu entscheiden, ob es sich um Pericyten oder Endothelzellen handelt. Anders verhält es sich mit Gliazellausstülpungen, die im Schnitt ebenfalls von basalen Membranen vollständig umgeben sind. Man erkennt bei diesen Elementen das für das kontrastarme Cytoplasma der Astrocyten kennzeichnende „leere“ Aussehen, das nicht mit den Endothelien oder Pericyten verwechselt werden kann. Es ist daher nicht berechtigt, sämtliche, um die Endothelien der Hirncapillaren gelegenen Pericyten, resp. Endothelabsprengungen den Astrocyten zuzuordnen (NIESSING 1950—1952; NIESSING u. ROLHÄUSER 1954; NIESSING u. VOGELL 1960). Die eingeschnürten Gliaelemente, die sich dem Endothelrohr anschmiegen und im Schnitt von basalen Membranen umgeben sein können — wie es bei den Pericyten an der gesamten Oberfläche geschieht — lassen eine von den echten Pericyten völlig unterschiedliche, cytoplasmatische Struktur erkennen. Wichtig ist, daß ein großer Teil der im Schnitt in der Pericytenlage vorkommenden Zellausschnitte glialer bzw. endothelialer Herkunft ist. Echte Pericyten kommen um die Hirncapillaren seltener vor als man zunächst annehmen mußte.

ROUGET (1879) hat den Pericyten eine contractile Funktion zugeschrieben; ZIMMERMANN (1886, 1923) und VIMTRUP (1922) teilen diese Ansicht und KROGH (1924) hält sie für richtige Muskelzellen. BENSLEY u. VIMTRUP (1928) berichten über die Anwesenheit von Fibrillen in den Pericyten. Andere Autoren haben sich gegen die Kontraktilität der Pericyten ausgesprochen (HERZOG 1916; MARCHAND 1923; CLARK u. CLARK 1925; VOLTERRA 1925; MAXIMOW 1927; TÖRÖ 1942). Für

sie stellen die Pericyten undifferenzierte pluripotente Mesenchymzellen dar, von denen alle anderen entzündlichen mesenchymalen Zellen bis auf die Leukocyten ausgehen. Sie sind zur Phagocytose befähigt (MAJNO u. PALLADE 1961). Gegen eine contractile Funktion der Pericyten spricht das Fehlen von Filamenten.

Da im Zentralnervensystem keine weiteren interstitiellen Elemente als diejenigen des Gefäßsystems vorhanden sind, wird die Frage nach der Herkunft entzündlicher und blastomatöser Mesenchymzellen im Gehirn besonders aktuell und gleichzeitig von Bedeutung für die Funktionen der Pericyten. Als mögliche Bestandteile des zelligen Exsudats im ZNS wurden lichtmikroskopisch Lymphocyten, Plasmazellen, Fibroblasten, Makrophagen sowie Pigment- und Fettkörnchenzellen mesenchymaler Herkunft nachgewiesen (CERVÓS-NAVARRO 1957). Die Pericyten übernehmen dabei ausschließlich für die Capillaren die Funktion des „aktiven Mesenchyms“ (SIEGMUND 1923), die bei größeren Gefäßen auch von einem Teil der adventitiellen Zelle getragen wird (CERVÓS-NAVARRO 1958). Vom „aktiven Mesenchym“ kommen nur die Pericyten als Herkunftszellen für die Lymphocyten- oder Plasmazellinfiltrate in Frage, die sich nicht nur um größere Hirngefäße, sondern auch um Hirncapillaren bei entzündlichen Krankheiten bilden. Besonders kennzeichnend sind die Plasmazellinfiltrate um die Capillaren bei der Paralyse, worauf SCHOLZ (1957) ausdrücklich hingewiesen hat. Auch für die Klärung der Herkunft von im Gehirn beschriebenen primären Retothelsarkomen (FOOT u. COHEN 1933; YULLE 1938; KINNEY u. ADAMS 1943; SPARLING 1947; WILKE 1951; GERHARTZ 1951) sowie der mit weniger Sicherheit zu bestimmenden Peritheliome früherer Autoren (COSTE u. LEWY 1911; CASSIRER u. LEWY 1920; LEWY 1929; SCHEINKER 1936) können die Pericyten herangezogen werden. Bei diesen Tumoren wie auch bei den trotz der verschiedenen Nomenklatur in diese Gruppe einzuordnenden adventitiellen Sarkomen (HSÜ 1940) oder primären mesenchymalen Tumoren des Gehirns (TROLAND, SAHYOUN u. MANDEVILLE 1950) erkennt man, daß die Blastomzellen mesenchymatöser Natur nicht nur aus der Wand größerer Hirngefäße, sondern auch aus den Hirncapillaren entstehen können. Da in den Capillaren jedoch keine Adventitia vorhanden ist, liegt es nahe, die Pericyten als Ursprungszellen des Tumors anzusehen.

Die perivasculäre Glia Scheide

Für die perivasculäre Glia stellt sich zunächst die Frage nach ihrer Einordnung in eine der seit ROBERTSON (1900) bekannten und seit DEL RIO HORTEGA (1919) besonders klar elektiv dargestellten Gliarten. Die Mehrzahl der Autoren (VAN BREMEN u. CLEMENTE 1955; DEMPSEY u. WISLOCKI 1955; FARQUHAR u. HARTMANN 1957; MAYNARD, SCHULZ u. PEASE 1957) hat die Gliafortsätze um die Hirngefäße mit den von der Lichtmikroskopie der bekannten astrocytären „Endfüßchen“ identifiziert und darum die perivasculäre Glia mit der Makroglia gleichgesetzt. Die

aber ebenfalls von der Lichtmikroskopie her bekannte reihenartige Anordnung der Oligodendrogliazellen entlang der Hirngefäße — insbesondere im Marklager — hat LUSE (1956, 1958) dazu veranlaßt, die elektronenmikroskopisch erkennbaren perivaskulären Gliascheiden als von der Oligodendroglia gebildet zu betrachten. Nach LUSE sollen die astrocytären „Endfüßchen“, die auch für sie den elektronenmikroskopisch breiteren glialen Fortsätzen entsprechen, nur einen geringen Anteil der perivaskulären Gliascheide bilden. Ein struktureller Unterschied in der perivaskulären Scheide, der das Vorhandensein zweier Gliaarten in der perivaskulären Scheide wahrscheinlich machen würde, konnte jedoch nicht gefunden werden. Obwohl in manchen Bildern (Abb. 2) eine unterschiedliche Dichte in den benachbarten perivaskulären Gliazellfortsätzen zu erkennen ist, ist der Unterschied zu gering, um auf Grund dessen zwei verschiedene Zellarten anzunehmen. Vor kurzem hat SHIMODA (1961) um die Hirncapillaren „helle“ und „dunkle“ Gliazellen beschrieben. Bei der genauen Betrachtung seiner Abbildungen hat man jedoch den Eindruck, daß es sich bei den von ihm als „dunkle“ Glia bezeichneten Gebilden um sehr nahe an die Gefäßwand heranreichende Neuropilzonen mit verschiedenen durch gelagerten Strukturen handelt. Die dünnen Glialamellen, die wir an diesen Stellen zeigen konnten (Abb. 4) und die die eigentliche Gliascheide bilden, lassen sehr oft eine unmittelbare Kontinuität mit der größeren „Endfüßchen“ erkennen, so daß auch sie der Makroglia angehören dürften.

Während in den ersten elektronenmikroskopischen Arbeiten über die Hirncapillaren (VAN BREEMEN u. CLEMENTE 1955; DEMPSEY u. WISLOCKI 1955; FARQUHAR u. HARTMANN 1956; LUSE 1956) keine ausdrückliche Aussage über die Kontinuität oder Diskontinuität der perivaskulären Gliascheide enthalten war, wird in späteren Veröffentlichungen immer wieder auf die Diskontinuität derselben hingewiesen. FARQUHAR u. HARTMANN (1957) sprechen von einer „beinahe“ kontinuierlichen Gliascheide; MAYNARD, SCHULTZ u. PEASE (1957) nehmen an, daß sie 85% der Capillaroberfläche überdeckt; DE ROBERTIS u. GERSCHENFELD (1961) stimmen mit den letztgenannten Autoren überein. Auf Grund unserer eigenen Befunde glauben wir nicht, daß ein so großer Anteil der Hirncapillare an einer nicht glialen Komponente des Neuropils bzw. an das Perikaryon von Nervenzellen unmittelbar angrenzt. Wir haben schon betont, daß die Astrocyten streckenweise keine breiteren cytoplasmatischen Prozesse im Sinne der „Endfüßchen“ um die Capillaren bilden, sie aber doch mit einem sehr dünnen cytoplasmatischen Saum umgeben. Die im erwachsenen Kaninchengehirn außerordentlich seltenen Stellen, an denen die perivaskulären Gliascheiden tatsächlich fehlen, dürften unseres Erachtens weniger als 1% der gesamten Capillaroberfläche ausmachen. Sie sind auf keinen Fall häufiger als die „nackten“

Stellen der Spinalganglienzellen, bei denen die Plasmamembranen dieser Zellen an einige Lücken der Satellitenzellhüllen in unmittelbarem Kontakt mit der basalen Membran stehen und durch diese Struktur allein von dem interstitiellen Raum abgegrenzt werden (CERVÓS-NAVARRO 1960; ANDRES 1961).

Obwohl die Angrenzung benachbarter perivaskulärer Gliafüße aneinander ziemlich massiv ist, haben wir auch gegenseitige Überlappung durch dünne cystoplasmatische Gliafortsätze — im Gegensatz zu SCHULZ, MAYNARD u. PEASE (1957) — beobachtet. Dabei wird ein Teil des glialen Endfüßchens von der Gefäßwand nach demselben Prinzip wie bei anderen Neuropilstrukturen abgegrenzt, wenn sie in der Nähe des Gefäßes anzutreffen sind.

Für die Fragestellung nach dem Stoffaustausch zwischen Blut und Nervengewebe und für die Hirn-Blut-Schranke ist es von Wichtigkeit, daß die basale Membran, die die perivaskuläre Glia-scheide von dem pericapillären Spaltraum trennt, über die intercelluläre Fuge an der Grenzstelle zweier benachbarter Gliazellen hinwegzieht. Man sollte hier besser von einer Abgrenzung als von einer „Kommunikation“ der Intercellularfugensubstanzen zwischen den pericapillären Strukturen mit den Basalmembranrändern der Capillaren (HAGER 1959) sprechen. Das gesamte Intercellularfugensystem des Zentralnervensystems ist von dem potentiellen interstitiellen Raum durch die gliale Basalmembran völlig getrennt. Das Intercellularfugensystem ist Teil des Parenchyms und wie bei epithelialen Zellverbänden nicht mit dem interstitiellen Raum gleichzusetzen.

Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen an den Hirncapillaren der parietalen Hirnrinde und subcorticalen Marklager des Kaninchens und der Maus berichtet.

In den Endothelzellen der Hirncapillaren findet man neben den schon bekannten Strukturen — Kernkörperchen, Mitochondrien, Golgi-Zonen und endoplasmatisches Reticulum — Vesikel von etwa $40\text{ m}\mu$ \varnothing , die dem Golgi-Apparat nicht zuzuordnen sind. Sie entsprechen den pynocytotischen bzw. cytopemptischen Bläschen, die von mehreren Autoren in den Capillaren verschiedener Organe und Gewebe beschrieben worden sind. Darüber hinaus erkennt man im Cytoplasma der Endothelzellen geschichtete osmiophile Kugeln, die gelegentlich in einer Eindellung des Kerns liegen. Sie werden in Beziehung mit den von der Lichtmikroskopie her bekannten Obersteiner-Nisslschen Lochkernen des Endothels der Hirngefäße gesetzt.

Die *Endothelzellen* werden von einer basalen Membran gegenüber dem potentiellen perivaskulären Raum abgegrenzt. Dieser wird wiederum von

einer basalen Membran von der Gliascheide getrennt. Ab und zu findet man abgeflachte Zellabschnitte, die von basalen Membranen umgeben sind und den Pericyten zuzuordnen sind. Ein Teil dieser Bildungen jedoch steht mit der Endothelzelle in cytoplasmatischem Zusammenhang. Wegen der Ähnlichkeit der Cytoplasmastruktur von eigenständigen Pericyten und Endothelzellen ist es an Hand der abgeflachten, kernlosen Cytoplasmaeinschnitte um die Endothelien in einzelnen Fällen unmöglich zu entscheiden, ob es sich um Teile von Pericyten oder Endothelzellen handelt. Von den echten Pericyten bzw. Endothelabsprengungen sind jedoch die Gliazellausstülpungen, die im Schnitt von basaler Membran völlig umgeben erscheinen, leicht zu unterscheiden.

Die *Astrocyten* bilden um die Hirngefäße eine praktisch kontinuierliche Gliascheide, die jedoch nicht nur aus breiteren cytoplasmatischen Prozessen im Sinne der „Endfüßchen“, sondern auch aus einem sehr dünnen cytoplasmatischen Saum bestehen.

Die Fragen des *Stofftransportes durch die Endothelwand* und die Beteiligung des „aktiven Mesenchyms“ in den pathologischen Prozessen des Zentralnervensystems werden an Hand der elektronenmikroskopischen Befunde diskutiert.

Literatur

- ANDRES, K. H.: Untersuchungen über den Feinbau von Spinalganglien. Z. Zellforsch. **55**, 1—48 (1961).
- BARGMANN, A.: Über die Struktur der Blutkapillaren. Dtsch. med. Wschr. **83**, 1704 (1958).
- BARGMANN, W., u. A. KNOOP: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen der Lungenkapillaren. Z. Zellforsch. **44**, 264 (1956).
- BENSLEY, R., and B. J. VIMTRUP: On the nature of the Rouget cells of capillaries. Anat. Rec. **39**, 37 (1928).
- BREEMEN, V. L. VAN, and C. D. CLEMENTE: Silver deposition in the central nervous system and the hematoencephalic barrier studied with the electron microscope. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 161 (1955).
- BUCK, R. C.: The fine structure of endothelium of large arteries. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 187 (1958).
- CASSIRER, R., u. F. H. LEWY: Zwei Fälle von flachen Hirntumoren. Z. ges. Neurol. Psychiat. **61**, 119 (1920).
- CEDERGREN, B.: The lung tissue in mice infected by tubercle bacilli. Elec. Micr. Proc. Stock. Confer. 1956, 249.
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Beitrag zur Cytopathologie der Entzündung im ZNS. Extrait du III. Congres Intern. Neuropathologie, 1957, p. 161 (1957).
- Encefalitis granulomatosa retículo-histiocitaria. Trabajos del Instituto Cajal de Investigaciones Biológicas, Tomo XLIX, p. 123. Madrid 1958.
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Spinalganglien. I. Nervenzellen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **199**, 643—662 (1959).
- CHAMBERS, R., and B. W. ZWEIFACH: Inter cellular cement and capillary permeability. Physiol. Rev. **27**, 436 (1947).
- CLARK, E. R., and E. L. CLARK: The relation of Rouget cells to capillary contractility. Amer. J. Anat. **35**, 265 (1925).

- COSTE, TH., u. F. H. LEWY: Ein Fall von Peritheliom des Gehirns. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **46**, 1049 (1911).
- DEGENKOLB, K.: Beiträge zur Pathologie der kleineren Gehirngefäße. *Allg. Z. Psychiat.* **58**, 205 (1901).
- Beiträge zur Pathologie der kleinen Gehirngefäße. *Allg. Z. Psychiat.* **59**, 714 (1902).
- DEL RIO HORTEGA, P.: El tercer elemento de los centros nerviosos. *Bol. Soc. esp. biol.* **9**, 69—120 (1919).
- DEMPSY, E. W., and G. B. WISLOCKI: An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 245 (1955).
- EVENSEN, E.: Beiträge zur normalen Anatomie der Hirngefäße. *Nissls Arbeiten* **2**, 88 (1908).
- FARQUHAR, M. G., and J. F. HARTMANN: Electron microscopy of cerebral capillaries. *Anat. Rec.* **124**, 288 (1956).
- — Neuroglial structure and relationships as revealed by electron microscopy. *J. Neuropath.* **16**, 18—39 (1957).
- FEIGIN, I., and N. POPOFF: Neuropathological observations on cerebral edema. *Arch. Neurol. (Chic.)* **6**, 151 (1962).
- FOOT, N. CH., and S. O. COHEN: Report of a case of retotheliosarcoma (reticulo-sarcoma) of the cerebral hemisphere. *Amer. J. Path.* **9**, 123 (1933).
- FRANCILLON, M. R.: Über die Obersteiner-Nisslschen Lochkerne im Endothel und über amitoseähnliche Kernformen der Muskelzellen kleiner Arterien. *Anat. Anz.* **62**, 451 (1926/27).
- GERHARTZ, H.: Retothelsarkome des Zentralnervensystems. *Virchows Arch. path. Anat.* **319**, 339 (1951).
- GERSCHENFELD, H. M., F. WALD, J. A. ZADUNAIKY, and E. D. P. DE ROBERTIS: Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system. *Neurology (Minneapolis)* **9**, 412 (1959).
- GULLOTTA, F., u. J. CERVÓS-NAVARRO: Beitrag zur elektronenmikroskopischen Kenntnis der Synapsen im Zentralnervensystem. IV. Internationaler Kongreß für Neuropathologie, September 1961, München.
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sogenannten Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetiers. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 574 (1959).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 9 (1961).
- HARTMANN, J. F.: Two views concerning criteria for identification of neuroglia cell types by electron microscopy. Part A. In: *Biology of neuroglia* (W. F. WINDLE ed.). Springfield, Ill.: C. C. Thomas 1958.
- HSTÜ, Y. K.: Primary intracranial sarcomas. *Arch. Neurol. (Chic.)* **43**, 901 (1940).
- KINNEY, T. D., and R. D. ADAMS: Reticulum cell sarcoma of the brain. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **50**, 552 (1943).
- KROGH, A.: The active and passive exchange of inorganic ions through the surfaces of living cells and through living membranes generally. *Proc. roy. Soc. B* **133**, 140 (1946).
- LEWY, F. H.: Die Lymphräume des Gehirns, ihr Bau und ihre Geschwülste. *Virchows Arch. path. Anat.* **232**, 400 (1929).
- LUSE, S. A.: Electron microscopic observations of the central nervous system. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 531 (1956).

- LUSE, S. A.: Two views concerning criteria for identification of neuroglia cell types by electron microscopy. Part B. In: *Biology of neuroglia* (W. F. WINDLE ed.). Springfield, Ill.: C. C. Thomas 1958.
- , and B. HARRIS: Electron microscopy of the brain in experimental edema. *J. Neurosurg.* **17**, 439—446 (1960).
- MAGE, J., et H. J. SCHERER: Tumeur cérébrale parvicellulaire se propageant dans l'espace de Virchow-Robin. *J. belge. Neurol. Psychiat.* **37**, 12 (1937).
- MAJNO, G., and G. E. PALADE: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 571 (1961).
- MARCHAND, F.: Über die Kontraktilität der Capillaren und die Adventitiazellen. *Münch. med. Wschr.* **70**, 385 (1923).
- MARCHESE, V. T., and H. W. FLOREY: Electron micrographic observations on the emigration of leucocytes. *Quart. J. exp. Physiol.* **45**, 343 (1960).
- MAXIMOW, A.: Sur le potentiel et les rapports génétiques des cellules du sang, du conjunctif et de l'endothélium. *Strasbourg méd.* **85**, 169 (1927).
- MAYNARD, E. A., R. L. SCHULZ and D. C. PEASE: Electron microscopy of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Amer. J. Anat.* **100**, 409 (1957).
- NIESSING, K.: Zur funktionellen Histologie der Hirncapillaren. *Anat. Anz.* **97—99**, 42 (1950/52).
- , u. H. ROLLHÄUSER: Über den submikroskopischen Bau des Grundhäutchens der Hirncapillaren. *Z. Zellforsch.* **39**, 431 (1954).
- , u. W. VOGEL: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. *Z. Zellforsch.* **52**, 216 (1960).
- OBERSTEINER, H.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Gehirngefäße. *Wien. med. Jb.* (1877).
- PALADE, G. E.: Fine structure of blood capillaries. *J. appl. Physiol.* **24**, 1424 (1953).
- PALAY, S. L., and L. J. KARLIN: II. The passway of fat absorption. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 373 (1959).
- , and G. E. PALADE: Fine structure of neuronal cytoplasm. *J. appl. Physics* **24**, 1419 (1953).
- PEASE, D. C., and S. MOLINARI: Electron microscopy of muscular arteries and pial vessels of the cat and monkey. *J. Ultrastruct. Res.* **3**, 447 (1960).
- , and H. S. BENNETT: Submicroscopy vesicular component in the synapse. *Fed. Proc.* **13**, 35 (1954).
- ROBERTIS, E. D. P. DE: Submicroscopic morphology and function of the synapse. *Exp. Cell Res.* **5**, 347 (1958).
- — Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 47 (1955).
- , and H. M. GERSCHENFELD: Submicroscopic morphology and function of glial cells. *Int. Rev. Neurol.* **3**, 1 (1961).
- ROBERTSON, W. F.: A microscopic demonstration of the normal and pathological histology of mesoglia cells. *J. ment. Sci.* **46**, 733 (1900).
- ROUGET, C.: Sur la contractilité des capillaires sanguins. *C. R. end Acad. Sci. (Paris)* **88** (1879).
- RUSKA, C.: Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhalts. I. Wasser und Natriumchlorid. *Z. Zellforsch.* **52**, 748 (1960).
- SCHINKER, J.: Über eine seltene cerebrale Tumorart (Diffuses perivaskuläres Sarkom) mit besonderer Lokalisation im Stirnhirn. *Jb. Psychiat. Neurol.* **53**, 154 (1936).

- SCHLIPKÖTER, H. W.: Elektronenoptische Untersuchungen ultradünner Lungen-schnitte. Dtsch. med. Wschr. **79**, 1658 (1954).
- SCHOLZ, W.: Regressive bzw. dystrophische Krankheitsprozesse; sogenannte Degenerationsprozesse. Hdb. spez. path. Anat. u. Histol. XIII, 1. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SCHULZ, H.: Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolarepithel unter CO_2 - und O_2 -Atmung. Naturwissenschaften **43**, 205 (1956).
- SELBY, C. C.: The fine structure of human epidermis as revealed by the electron microscope. J. Soc. Cosmetic Chem. **7**, 584 (1956).
- SHIMODA, Y.: Elektronenoptische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderungen bei Hirnödemen und Hirnswellung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **183**, 78 (1961).
- SIEGMUND, H.: Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verh. Dtsch. Path. Ges. **18**, 114 (1923).
- SPARLING, H. J.: ADAMS and PARKER: Involvement of the nervous system by malignant lymphoma. Medicine (Baltimore) **26**, 285 (1947).
- SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922.
- STOECKENIUS, W.: Morphologische Beobachtungen beim intracellulären Erythrozytenbau und der Eisenspeicherung in der Milz des Kaninchens. Klin. Wschr. **35**, 760 (1957).
- STÖHR, PH., jun.: Die Nervenversorgung der zarten Hirn- und Rückenmarkshaut und der Gefäßgeflechte des Gehirns. In: L. R. MÜLLER: Die Lebensnerven (1924).
- TERRY, R. D.: American Association of Neuropathologists 37. Annual Meeting. Diskussionsbeitrag. J. Neuropath. **21**, 299 (1962).
- TÖRÖ, I.: Beziehungen zwischen retikulo-endothelalem System und Histaminwirkung. Z. mikr.-anat. Forsch. **52**, 552 (1942).
- TORACK, R. M., R. D. TERRY and H. M. ZIMMERMAN: The fine structure of cerebral fluid accumulation: I. Swelling secondary to cold injury. Amer. J. Path. **35**, 1135 (1959).
- — — The fine structure of cerebral fluid accumulation: II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and its comparison with that in the human brain. Amer. J. Path. **36**, 273 (1960).
- TROLAND, C. E., PH. F. SAHYOUN and F. B. MANDEVILLE: Primary mesenchymal tumors of the brain, so called reticulum cell sarcoma. J. Neurol. **9**, 322 (1950).
- VIMTRUP, B. S.: Beiträge zur Anatomie der Capillaren: über contractile Elemente in der Gefäßwand der Blutcapillaren. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **65**, 150 (1922).
- VOLTERRA, M.: Einige neue Befunde über die Struktur der Capillaren und ihre Beziehungen zur s. g. Kontraktilität derselben. Zbl. inn. Med. **37**, 876 (1925).
- WILKE, G.: Über Retothelsarkome des Gehirns. Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 172 (1951).
- YULE, C. L.: Case of primary reticulum cell sarcoma of the brain. Arch. Path. **26**, 1036 (1938).
- ZIMMERMANN, K. W.: Der feinere Bau der Blutcapillaren. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **68**, 29 (1923).
- ZÜLCH, K. J.: Hirnswellung und Hirnödem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **170**, 179 (1953).