

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
(Direktor: Professor Dr. G. KERSTING)

**Elektronenmikroskopische Befunde
an den Capillaren des Kaninchengehirns
nach der Einwirkung ionisierender Strahlen***

Von
J. CERVÓS-NAVARRO

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Oktober 1963)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Strahlenschäden im Zentralnervensystem wurden bis jetzt nur an unmittelbar eingetretenen Veränderungen, meistens nach Anwendung hoher Dosen (VOGEL 1959; HAGER, HIRSCHBERGER u. BREIT 1962; SCHÜMELFEDER 1962) bzw. an embryonalem Hirngewebe (ROIZIN, RUGH, KAUFMAN u. ORES 1961; ROIZIN, RUGH u. KAUFMAN 1962) durchgeführt. Elektronenmikroskopische Befunde bei Spätveränderungen nach lokaler Schädelbestrahlung erwachsener Tiere wurden bis jetzt noch nicht mitgeteilt.

Seit die ersten Mitteilungen über histopathologische Befunde an röntgenbestrahlten Mensch- und Tiergehirnen erschienen, wurden zwei Hauptrichtungen der Meinungen verschiedener Autoren hierüber zur Diskussion gestellt. Einmal wird das Wesen der Strahleneinwirkung in einer Schädigung der neuroektodermalen Gewebe, d. h. der Ganglien- bzw. Gliazellen gesehen (FISCHER u. HOLZFELDER 1930; O'CONNEL u. BRUNSWIG 1938; DAVIDOFF, DYKE, ELSBERG u. TARLOW 1938; ELLINGER 1942; WACHOWSKI u. CHENAULT 1948; LÖWENBERG-SCHARENBERG u. BASSET 1950; BERING, BAILEY, FOWLER, DILLHARD u. INGRAHAM 1955), während für andere Autoren (RACHMANOW 1926; MOCHINITZKY u. POLDJASCHUK 1929; SCHOLZ 1934; MARKIEWICZ 1935; SCHOLZ u. HSÜ 1938; MARBURG, REZEK u. FLEMING 1945; KALBFLEISCH 1946; PENNYBAKER u. RUSSELL 1948; RUSSELL, WILSON u. TANSLEY 1949; ZEMAN 1949; KIND 1953; BRANDENBURG u. MAURER 1954; DUGGER, STRATFORD u. BONCHARD 1953) die Veränderungen auf die mesenchymalen Anteile des Gehirns, d. h. auf das Gefäßsystem beschränkt bleiben und nur sekundär zu einer Beteiligung des umgebenden Nervengewebes führen können.

In den letzten Jahren wurden in den Tierversuchen auch Strahlen hoher und höchster Energie und Intensität angewandt. Dadurch konnte eindeutig festgestellt werden, daß auch am ausgereiften Zentralnervensystem nicht nur der Gefäß-Bindegewebsapparat primär durch Strahleneinwirkung beeinflußbar ist, sondern ebenso auch die verschiedenen Elemente des neuroektodermalen Gewebes. Auch ein Teil der vorher erwähn-

* Durchgeführt mit Unterstützung des Bundesamtes für zivilen Bevölkerungsschutz.

ten Autoren (SCHOLZ, DUCHO u. BREIT 1959; ZEMAN u. CURTIS 1960; ZEMAN, GEBHARD u. HAYMAKER 1959) ist der Ansicht näher gekommen, die keiner der festgestellten Veränderungen in neuroektodermalen wie in mesenchymalen Anteilen des Zentralnervensystems eine primäre Bedeutung einräumt, sondern vielmehr die beiden für pathogenetisch gleichwertig hält (VAN BOGAERT u. HERMANNE 1948; CLEMENTE u. HOLST 1954; MALAMUD, BOLDREY u. WELCH 1954; TÖNNIS, MÜLLER, WILCKE u. MAURER 1959).

Bei der Übersicht der Literatur fällt die Tatsache auf, daß nicht nur die pathogenetische Bedeutung der Veränderungen in den neuroektodermalen bzw. mesenchymalen Bestandteilen des ZNS verschieden ausgelegt wurde, sondern daß zum Teil ganz verschiedene Befunde erhoben wurden. Dabei handelt es sich oft um homogenes Material (z. B. gleiche Art von Versuchstieren oder normales Menschengehirn) und innerhalb gewisser Grenzen vergleichbare Bestrahlungstechniken, so daß die Unterschiede bezüglich des untersuchten Materials sowie der angewandten Strahlenquellen und Bestrahlungstechnik nicht immer genügend scheinen, um die oben genannten Widersprüche zu erklären. Allerdings erschweren die Unterschiede in den Versuchsanordnungen den Vergleich zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren noch mehr.

An dieser Stelle soll nur hervorgehoben werden, daß trotz der erwähnten Widersprüche und Deutungsunterschiede aus zahlreichen Beschreibungen der Literatur hervorgeht, daß Monate oder Jahre nach der Bestrahlung des menschlichen ZNS Veränderungen auftreten können, die gekennzeichnet wurden durch:

1. Koagulationsnekrose,
2. Substanzeinlagerungen in den Gefäßwänden und im Nervengewebe,
3. gleichzeitiges Vorkommen von frischeren und älteren Veränderungen, die auf die Progredienz des Prozesses hinweisen.

Die Art und der Merkpunkt der Substanzeinlagerungen sowie die Reaktion der Neuroglia oder des Gefäßmesenchyms auf den Prozeß wird schon nicht mehr so einheitlich gedeutet bzw. beschrieben. Als Pendant zu diesen Befunden am menschlichen ZNS gelten noch heute die von SCHOLZ (1934) im Tierexperiment systematisch durchgeführten Untersuchungen nach der lokalen Kopfbestrahlung von Hunden; er konnte zwei Gruppen von Alterationen herausstellen: a) 3–6 Wochen nach der Bestrahlung treten Frühveränderungen auf, die in erster Linie in dichten, perivaskulären, lymphocytären Infiltraten mit diskreter mikroglöser Reaktion bestehen und keinerlei klinische Erscheinungen hervorrufen und b) 3–6 Monate nach der Bestrahlung tritt ein klinisches Bild auf mit progredienten Lähmungserscheinungen, Erblindung, Bewußtseinsstörungen usw. Hier liegen Koagulationsnekrosen im Marklager sowie Veränderungen in mittleren und kleineren Hirngefäßen zugrunde. SCHOLZ bezeichnet sie als Spätschäden und stellt sie als Parallele zu den oben genannten Spätveränderungen nach Bestrahlung des menschlichen ZNS.

Gerade die Spätschäden sind diejenigen, die in der menschlichen Neuropathologie am bedeutendsten sein können und zwar nicht nur als

Folge der lokalen Kopfbestrahlung (Therapie), sondern auch bei den Patienten, die Atomkatastrophen überlebten, entweder wegen der Entfernung vom Epizentrum oder weil sie zur Zeit des Ereignisses geschützt waren. Wir haben in der vorliegenden Arbeit versucht, Spätschäden nach Bestrahlung des Gehirns elektronenmikroskopisch zu untersuchen. Um die Pathogenese der Gefäßveränderungen erörtern zu können, wurde für den ersten Teil der experimentellen Untersuchungen Wert auf die Anfangsstadien der Gefäßveränderungen gelegt. Um die Anfangsstadien der Spätveränderungen zu treffen, konnten wir keine beliebige Vorverlegung des Zeitpunktes der Untersuchungen der bestrahlten Gehirne vornehmen wegen der Schwierigkeit, sie von den Frühveränderungen (im Sinne SCHOLZS) abzugrenzen. Wir haben die Anwendung der Dosen vorgezogen, die nach den bisherigen experimentellen Arbeiten mit Kaninchen (RUSSELL, WILSON u. TANSLEY 1949; BERG u. LINDGREN 1958) nur zu ganz minimalen bzw. zu keinen lichtmikroskopischen Gefäßveränderungen führen.

Material und Methoden

6 Kaninchen wurden einer lokalen Kopfbestrahlung mit *Telekobalt 60* (Gammastron) (1500 C) unter Nembutal-Äthernarkose unterzogen. Je 2 Kaninchen bekamen Dosen von 1500 r, 2000 r und 2500 r. FHA 50 cm. Feldgröße 6×8. 6 Monate nach der Bestrahlung wurde ein Tier von jeder Gruppe unter Narkose operiert und ein Stück der Parietalrinde entnommen. 1 Jahr nach der Bestrahlung wurde durch die gleiche Prozedur ein Stück Parietalrinde der übrigen 3 Kaninchen entnommen. Das Material wurde sofort in isotonischer Lösung mit 1% Osmiumtetroxyd und 1% Kaliumbichromat (pH 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. Das übrige Gehirn wurde herausgenommen, in 10% Formalin fixiert und nach Zerlegung in Frontalscheiben ein Teil in Celloidin eingebettet. Gefärbt wurde nach Nissl, v. Gieson, Masson und mit HE. Stücke des nicht eingebetteten Materials wurden imprägniert mit Silbercarbonat nach del Rio Hortega. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Siemens-Elektronenmikroskop UM 100 durchgeführt.

Lichtmikroskopische Befunde

Lichtmikroskopisch konnten an den bestrahlten Gefäßen keine regelmäßigen und deutlichen Befunde erhoben werden. Die Hirngefäße zeigten lediglich bei allen bestrahlten Kaninchen bis auf dasjenige, das 1500 r bekommen hatte und 6 Monate später getötet wurde, vereinzelte Arteriolen, die eine leichte Verdickung der Gefäßwände erkennen ließen. Die Hirncapillaren jedoch, die in unseren elektronenmikroskopischen Befunden besonders berücksichtigt werden, zeigten lichtmikroskopisch keine Veränderungen.

Elektronenmikroskopische Befunde

Die elektronenmikroskopischen Befunde an den Nerven- und Gliazellen bei den bestrahlten Kaninchen waren mannigfaltig, aber bis auf eine Schwellung der Astrocyten und eine Hyperplasie der Mitochondrien

nicht konstant. Das heißt, sie wechselten bei den verschiedenen untersuchten Kaninchen. Sie werden in einer anderen Arbeit eingehend beschrieben. Den elektronenmikroskopischen Befunden an den Hirncapillaren des bestrahlten Gehirns liegt vor zu Vergleichszwecken die Beschreibung der Capillaren normaler Kaninchengehirne, die in einer früheren Arbeit erfolgte (CERVÓS-NAVARRO 1963).

Die Intensität der Veränderungen stand in keiner direkten Beziehung weder zu den Dosen, noch zu dem Zeitraum zwischen Bestrahlung und Tod. Nur bei Kaninchen, die 1500 und 2500 r bekommen hatten, zeigten die Tiere, die sechs Monate nach der Bestrahlung getötet wurden, in der Regel stärkere Veränderungen als die, die nach einem Jahr untersucht wurden. Bei den Tieren, die 2500 r bekommen hatten, waren die Gefäßveränderungen gleich nach sechs Monaten wie nach einem Jahr und nicht stärker, als die, die man sechs Monate nach der Bestrahlung mit 1500 r feststellte. Die Art der Veränderungen war immer gleich, so daß wir eine einheitliche Beschreibung aller Tiere vornehmen können.

1. Im Vergleich mit den nichtbestrahlten Kaninchen erkennt man, daß bei den Hirncapillaren bestrahlter Tiere die cytopemptischen Bläschen im Cytoplasma der Endothelzellen zahlreicher anzutreffen sind (Abb. 1 bis 6). Die Größe der Bläschen hat ebenfalls zugenommen, aber nicht gleich in allen Einheiten, so daß man einen sehr unterschiedlichen Durchmesser von 50—200 μ finden kann. Die kleinen cytopemptischen Bläschen sind immer noch größer als die axoplasmatischen Bläschen, die in der benachbarten synaptischen Zone beobachtet werden können (Abb. 2). Die größeren Einheiten sind zum Teil von den Vesikeln und vesikelartigen Ausschnitten der Golgischen Zonen kaum zu unterscheiden (Abb. 3). Die cytopemptischen Bläschen jedoch zeigen keine unmittelbare Abhängigkeit von den Gebieten mit geschlossenen Membranen, die mit Sicherheit als Golgi-Zonen zu erkennen sind, sie finden sich vielmehr im ganzen Cytoplasma der Endothelzellen, auch weit entfernt von diesen Zonen verteilt. Die Zunahme der cytopemptischen Bläschen in den bestrahlten Gefäßen zeigt sich gerade in der Tatsache, daß sie an Stellen der Endothelwand, die nur aus einem dünnen cytoplasmatischen Saum besteht, angehäuft zu finden sind. An diesen dünnen Stellen werden cytopemptische Bläschen bei nicht bestrahlten Hirncapillaren im allgemeinen vermißt. Das elektronenmikroskopische Aussehen des Inhaltes der cytopemptischen Bläschen wechselt von Fall zu Fall. Im allgemeinen sind die kleineren Bläschen stärker adielektronisch, während die großen sehr oft optisch leer erscheinen. Besonders häufig kann man eine ununterbrochene räumliche Kontinuität des Inhaltes der Bläschen mit dem extracellulären Raum erkennen (Abb. 5). Die Zunahme der Vesikel ist vor allem deutlich, wenn man die Capillaren der bestrahlten und die der unbestrahlten Kaninchengehirne miteinander vergleicht.

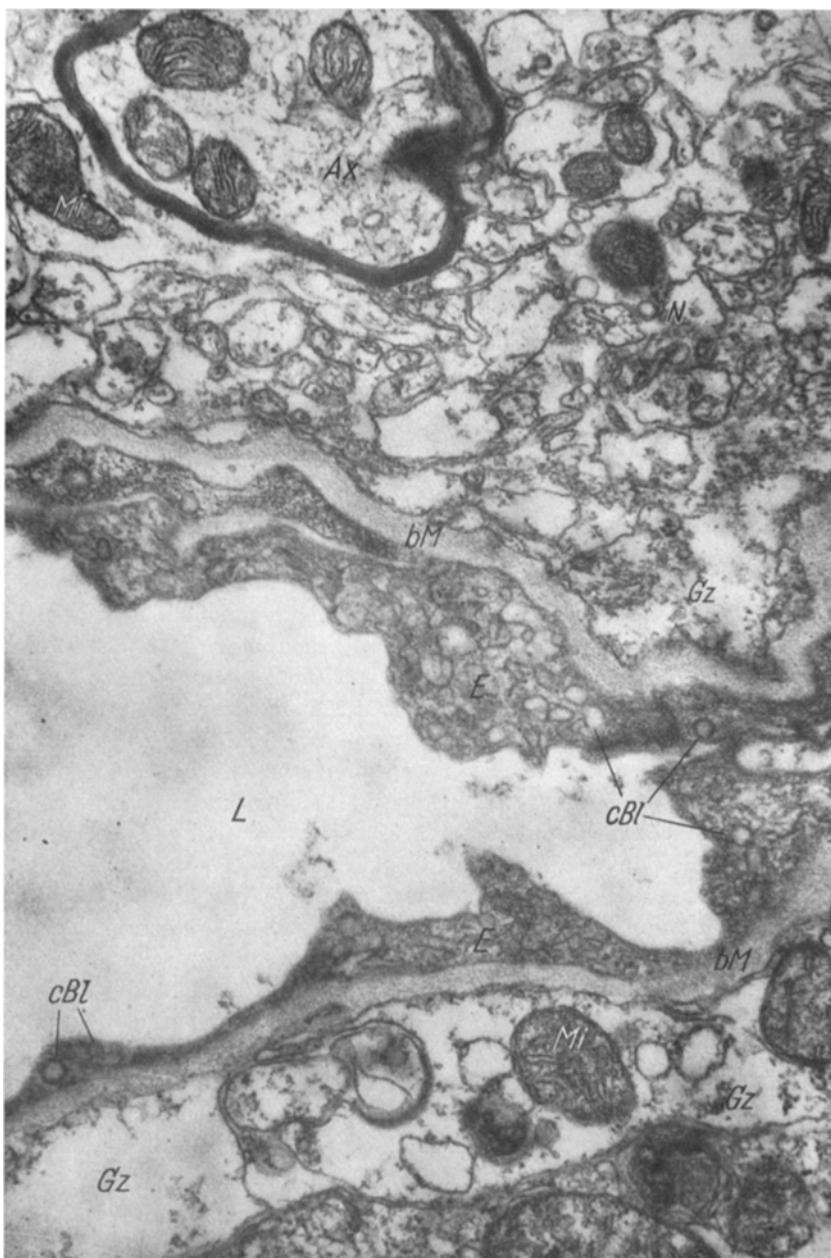


Abb. 1. Kaninchengehirn, 6 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädels mit 1500 r. Lumen einer Capillare (L). Die Endothelzellen (E) zeigen eine starke Vesikulierung ihres Cytoplasmas (cBL). Verdickte, basale Membranen (bM), Gliazellfortsätze (Gz), Neuropil (N), Mitochondrien (Mi). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 20000:1

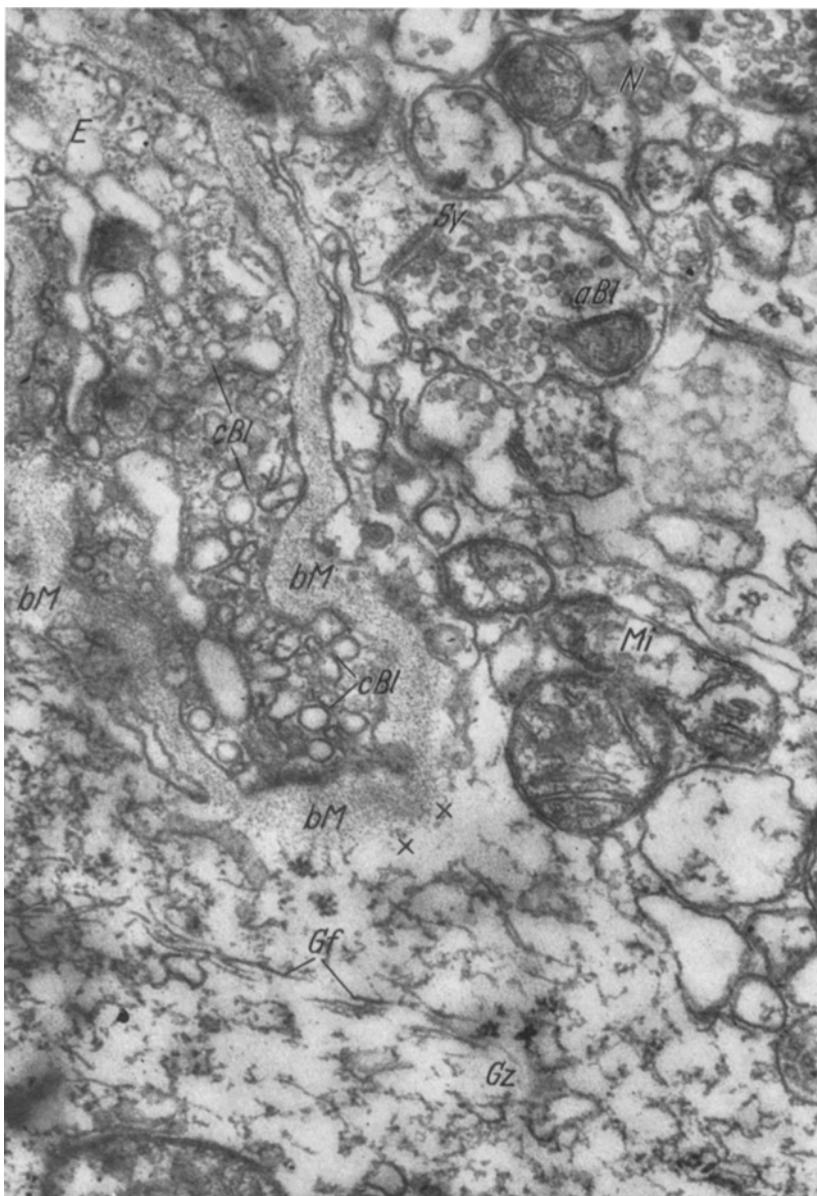


Abb. 2. Kaninchengehirn, 12 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädel mit 2000 r. Teilansicht einer Endothelzelle (E) mit starker Vesikulierung des Cytoplasmas (cBl). Die cytoplasmatischen Bläschen zeigen eine unterschiedliche Größe und sind in der Regel größer als die axoplasmatischen Bläschen (aBl). Verdickte basale Membranen (bM). Die Plasmamembran der Gliazelle (Gz) ist bei $\times \times$ unterbrochen (Artefakt?). Gliafilamente (Gf), Neurophil (N), synaptische Zone (Sy), Mitochondrien (Mi). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 25 000:1

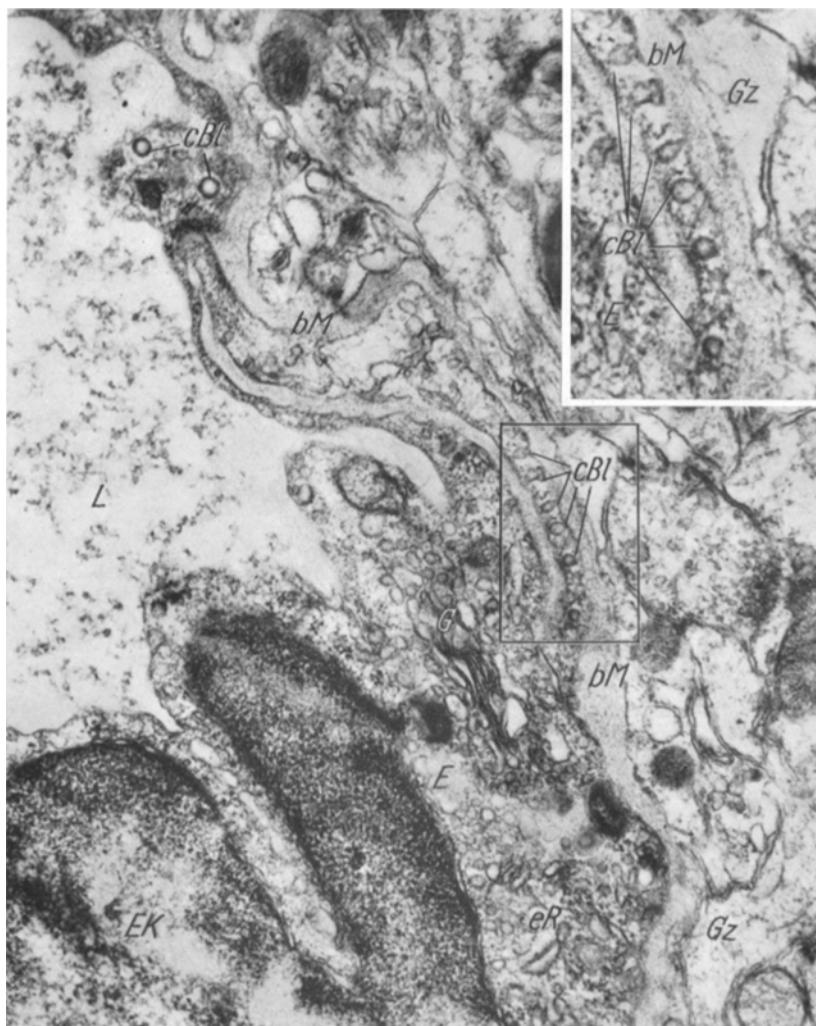


Abb. 3. Kaninchengehirn, 12 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädelns mit 2000 r. Capillarlumen (L), Endothelzelle (E) mit Zellkern (EK), Golgi-Zone (G) und endoplasmatisches Reticulum (eR), basale Membran (bM), Gliazellfortsatz (Gz). Die cytopemptischen Bläschen (cBl) zeigen sich oft zur basalen Membran hin geöffnet (Einsatz oben). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 20000:1 (Einsatz 38000:1)

Die Capillaren des normalen Gehirns zeigen im Gegensatz zu den bestrahlten ganz spärliche Bläschen. Bei größeren Gefäßen ist der Beweis schwieriger, weil in den Arteriolen des nicht bestrahlten Gehirns die cytopemptischen Bläschen auch zahlreich vorhanden sind, und zwar sowohl in den Endothel- als auch in den Muskelzellen der Media.

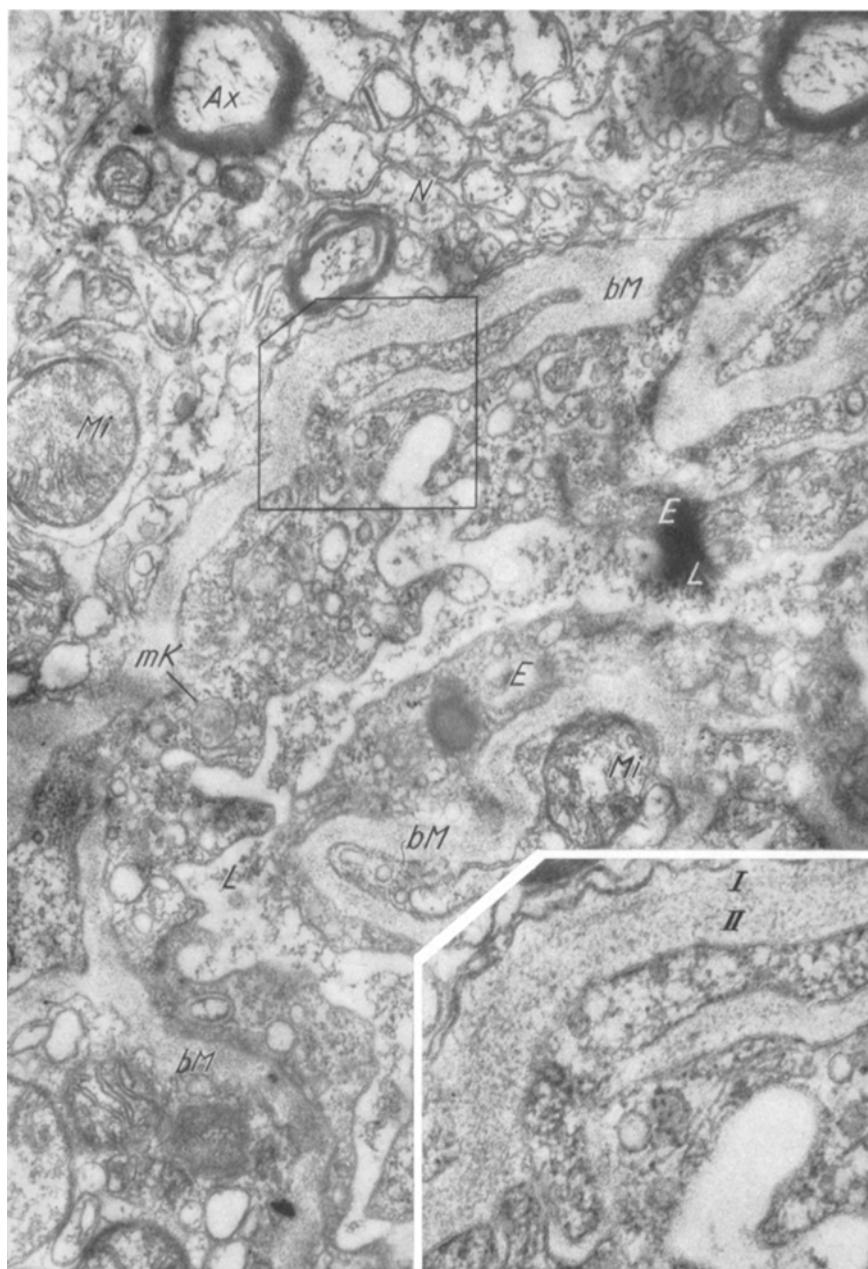


Abb. 4. Kaninchengehirn, 6 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädels mit 1500 r. Gefäßlumen (*L*), Endothelzelle (*E*), multivesiculäre Körper (*mK*). Die Verdickung der basalen Membranen (*bM*) ist vor allem auf eine Ansammlung von amorphen Massen in dem Raum zwischen den beiden Membranen (*I* und *II*) zurückzuführen. Neuropil (*N*), bemerkte Axone (*Ax*), Mitochondrien (*Mi*). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 19300:1 (Einsatz 39400:1)

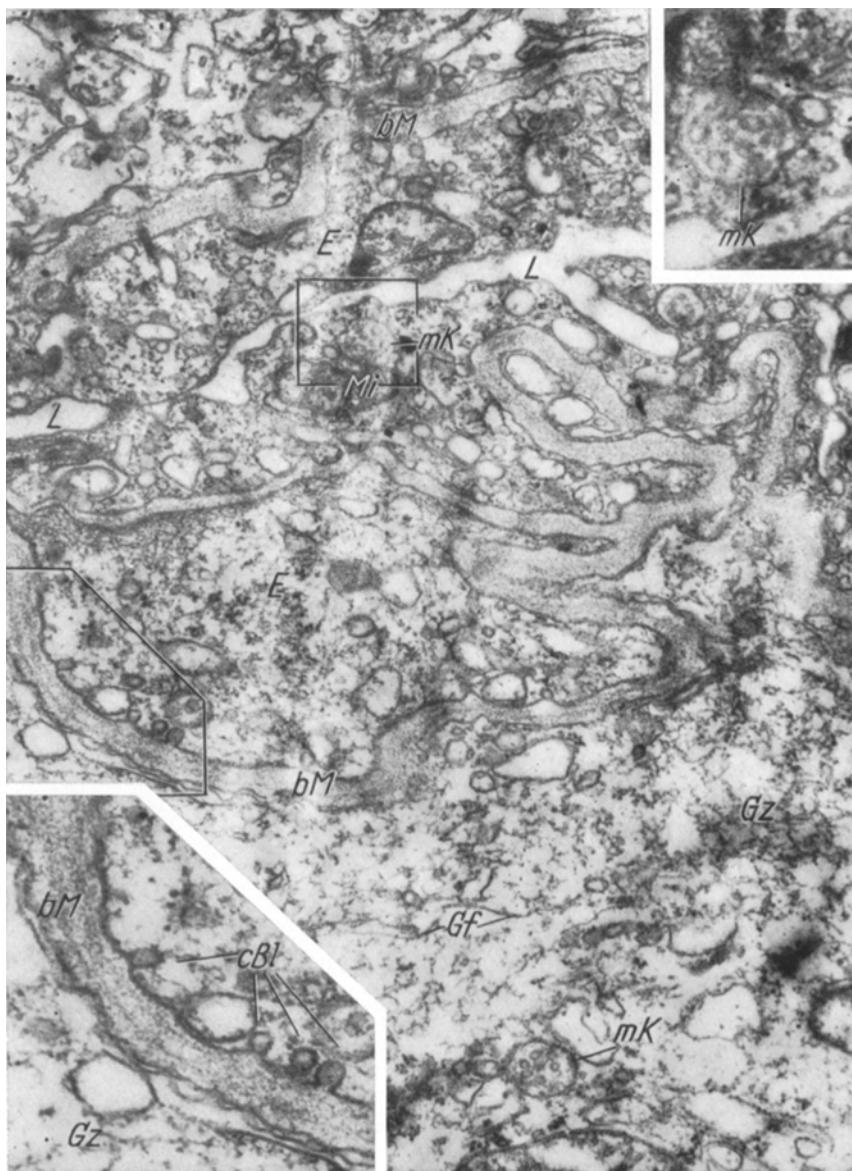


Abb. 5. Kaninchengehirn, 6 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädels mit 2500 r. Kollabiertes Capillarlumen (L), Endothelzellen (E), cytopemptische Bläschen (cBl), verdickte basale Membran (bM), multivesiculäre Körper (mK) in Endothel- und Gliazelle (Gz), Gliafilamente (Gf). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 19000:1. Abbildungsmaßstab Einsatz I 32000:1. Abbildungsmaßstab Einsatz II 38000:1

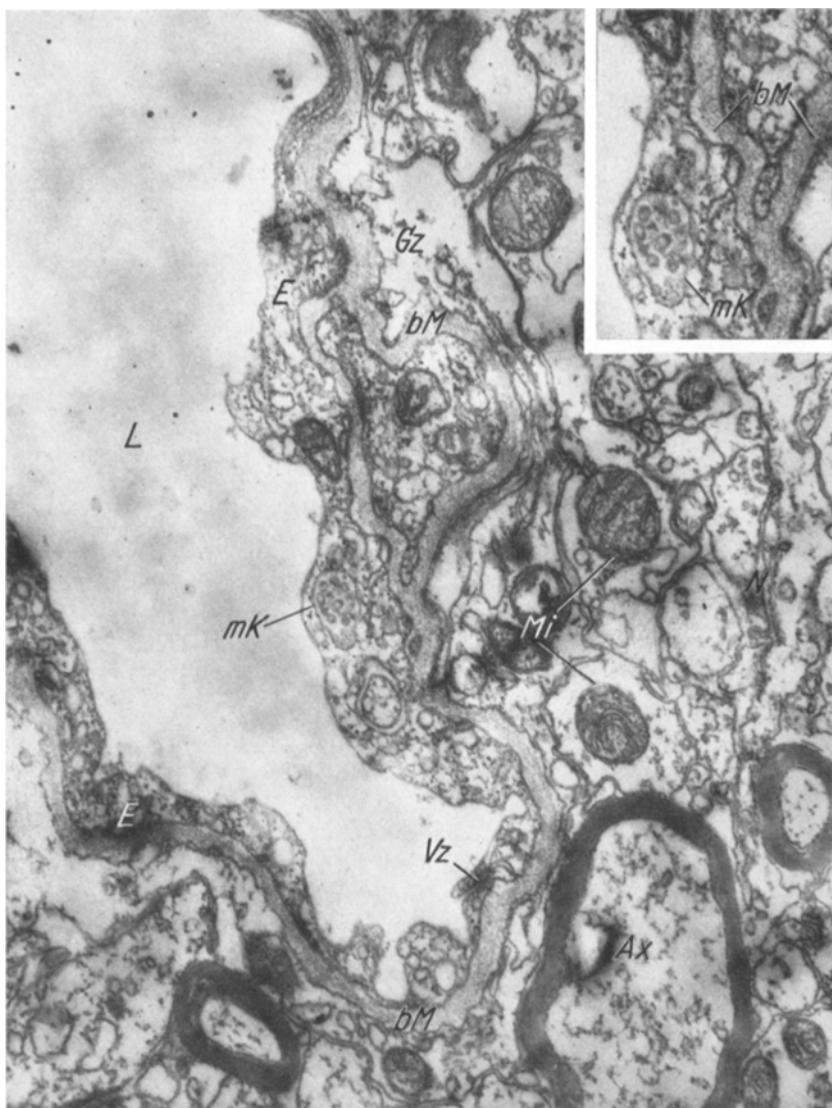


Abb. 6. Kaninchengehirn, 6 Monate nach lokaler Bestrahlung des Schädels mit 1500 r. Capillarlumen (*L*). Verdichtungszone (*Vz*) an der Kontaktstelle der beiden Endothelzellen. Multivesiculäre Körper (*mK*). basale Membran (*bM*). Elektronenoptische Vergrößerung 8300:1. Abbildungsmaßstab 18000:1. Abbildungsmaßstab Einsatz 25000:1

2. Als zweite von uns als Bestrahlungsfolge aufgefaßte Veränderung in den Capillaren ist das Vorhandensein zahlreicher multivesiculärer

Körper innerhalb der Endothelwand zu verzeichnen, die wir in nicht bestrahlten Capillaren an diesen Stellen nie beobachten konnten. Sie haben runde und ovale Anschnitte und lassen in ihrem Innern wiederum kreisförmige Konturen erkennen (Abb. 4, 5 und 6). Aus der regelmäßigen Wiederkehr des gleichen Anschnittbildes kann geschlossen werden, daß es sich um ein kugel- bis eiförmiges Gebilde handeln muß, in dem zahlreiche kleine Bläschen eingeschlossen sind. Der Längsdurchmesser dieser endoplasmatischen Bläschenkapseln bewegt sich zwischen 150—600 μ , der Durchmesser der Innenbläschen schwankt zwischen 20 und 70 μ . Die Membranen der äußeren Kapsel und der Innenbläschen erscheinen einfach konturiert. Die Doppelkonturierung der Membranen ist in einigen unserer Präparate in allen Membranen zu erkennen, so daß sie nicht als Doppelmembran im üblichen Sinne — beispielweise bei den Mitochondrien — aufzufassen ist. In den nicht bestrahlten Hirncapillaren sind die multivesiculären Körper äußerst selten und ausschließlich in Präcapillaren und Arteriolen gelegentlich zu finden.

3. Die Hirncapillaren bestrahlter Tiere zeigen als auffallendsten Befund eine signifikante Verbreiterung der basalen Membranen, insbesondere — wie man bei den in senkrechter Schnittrichtung getroffenen Gefäßabschnitten feststellen kann — des Zwischenraumes, der die endotheliale von der astrocyteneigenen basalen Membran trennt (Abb. 4). In den normalen Hirncapillaren des Kaninchens beträgt der Abstand zwischen den Plasmamembranen der Endothelzellen neuropilwärts und die an der basalen Membran angrenzenden Plasmamembran der perivaskulären Gliascheide zwischen 50 und 150 μ . In den veränderten Capillaren der bestrahlten Kaninchengehirne ist derselbe Abstand auf 300—600 μ und mehr erweitert. Eine besondere Strukturierung der hier angesammelten Substanz konnten wir in unseren Befunden nicht deutlich erkennen. Nur an einigen Stellen hat man den Eindruck, daß die grobkörnigen Grundelemente reihenartig angeordnet sind. Im Gegensatz zu der vorher erwähnten Zunahme der cytopemptischen Bläschen und der multivesiculären Körper, die vor allem quantitative Merkmale waren, ist die Verdickung der basalen Membran in nicht bestrahlten Hirncapillaren zumindest in dem von uns untersuchten Material nie vorhanden. Auch hier ist dieses Anfangsstadium der Veränderungen bei den Capillaren am leichtesten zu erkennen wegen des Fehlens einer Media und eines „Basalmembran-Elastinkomplexes“ (HAGER 1961).

Die Befunde in den mit verschiedenen Dosen bestrahlten Kaninchen sowie in den zu verschiedenen Zeiten nach der Bestrahlung geopferten Tiere waren nicht konstant zu finden, so daß bei 80 verschiedenen Capillaren pro Kaninchen, die im Durchschnitt untersucht wurden, sich je nach Tier zwischen 20 und 80% der Gefäße verändert fanden.

Besprechung der Befunde

Cytopemptische Bläschen

Um die Bedeutung einer Zunahme der cytopemptischen Bläschen in den bestrahlten Hirncapillaren zu verstehen, muß zunächst kurz die Frage des Stofftransportes durch die Endothelwand erörtert werden.

Der Stoffaustausch zwischen Blutserum und Hirngewebe findet in der Capillarstrecke der Hirngefäße statt. Nach PAPPENHEIMER können Sauerstoff, Kohlendioxyd und fettlösliche Stoffe durch die Endothelschicht passiv diffundieren. Für Wasser, Kohlenhydrate und Proteine kommen außerdem Filtrationsvorgänge in Betracht (PAPPENHEIMER 1953), die lediglich vom hydrostatischen Druck abhängen. PALADE (1956) sowie MOORE u. RUSKA (1957) haben darüber hinaus den Transport durch die Endothelwand mittels cytoplasmatischer Bläschen beschrieben, die sich aus der Plasmamembran des Endothels bilden können. STAUBESAND (1963) konnte einen solchen Transport experimentell beweisen. Der Transportmechanismus ist demjenigen der Pinocytose (LEWIS 1935; PALADE 1956) ähnlich. Der Unterschied besteht darin, daß bei der Pinocytose die Aufnahme von Flüssigkeit in die Zelle gemeint ist, während es sich bei dem Transport um einen Durchtritt durch die Zelle handelt. Es wurde von MOORE u. RUSKA als Cytopempsis bezeichnet. Später sind die cytopemptischen Bläschen in zahlreichen Arbeiten beschrieben worden und ihre Bedeutung eingehend diskutiert.

Für das Vorkommen von Cytopempsis in der Hirncapillare spricht der Befund, daß neben den Bläschen, die mitten in den Endothelzellen gelegen sind, auch einige zu finden sind, die unmittelbar an der inneren und äußeren Plasmamembran der Endothelzellen angrenzen und sich zum Teil in das Lumen des Gefäßes bzw. in den subendothelialen Raum hinein öffnen. Allerdings sind die cytopemptischen Bläschen in den normalen Hirncapillaren lange nicht so häufig anzutreffen wie in den Capillaren einiger Organe, so daß die Zunahme der cytopemptischen Bläschen in den bestrahlten Capillaren des Hirns leicht festzustellen war. Eine Zunahme der cytopemptischen Vesikel konnte HARTMANN (1958) in den Gefäßendothelien der Neurohypophyse nach intraperitonealer Histamineinspritzung, ALSKNE (1959) in den Hautcapillaren nach örtlichen Histaminwirkungen, MOORE (1957) in den Muskelcapillaren nach 1—2stündiger Abschnürung der Extremität und BIRKHOF (1962) nach Resorption von Kalium in Darmcapillaren nachweisen.

Multivesiculäre Körper (MVK)

In der uns zugänglichen Literatur sind MVK in den Gefäßendothelzellen bisher nicht beschrieben worden. Das ist deswegen bemerkenswert, weil von SOTELO u. PORTER (1959) diese Zellstrukturen in so verschiedenen Objekten beobachtet wurden, daß sie sie als normale und konstante Bestandteile der Tierzellen bezeichneten.

Die MVK wurden beschrieben in Neuronen und Nervenfasern (PALAY u. PALADE 1955; ROBERTSON 1956; ROBERTSON 1959; ESTABLE, ACOSTA-FERREIRA u. SOTELO 1957; ANDERSON u. VAN BREEMEN 1958; PALAY 1960; CRAVITO 1962;

TRUJILLO-CENOZ 1962; MURAKAMI 1962; RÖHLICH, AROS u. VIGH 1962; ROSENBLUTH 1962 und 1963) sowie Sinneszellen (TRUJILLO-CENOZ 1957), in verschiedenen Arten von epithelialen Zellen (YAMADA 1955; ZETTERQVIST 1956; HORNBERG 1957; FREDERICSSON u. BJÖRKMAN 1962; FARQUHAR, WISSIG u. PALADE 1961; CHOI 1963), in Spermatogonien und Spermatocyten verschiedener Tierarten (MOLLENHAUSER 1960; MEEK u. MOSES 1961), in reifenden Oocyten sowie befruchteten Eiern (SOTELO 1959; SOTELO u. PORTER 1959) und in verschiedenen Arten von Tumorzellen (ESSNER u. NOVIKOFF 1962; RYSER, CAULFIELD u. AUB 1962). SAGER u. PALADE (1957) haben sie auch in Algen beobachteten können. Bei der allgemeinen Verbreitung dieser Strukturen in den verschiedensten Zellarten ist anzunehmen, daß es sich um eine Zellorganelle mit unter Umständen verschiedenen Funktionen handelt. Die verschiedenen Deutungen der Funktionen, die bis jetzt aus morphologischen Gegebenheiten hypothetisch für die MVK hergeleitet wurden, sind nicht leicht miteinander zu vereinbaren:

1. Die Tatsache, daß in den neurosekretorischen Zellen die MVK zahlreich und vorwiegend in der Nähe der Golgi-Zone zu finden sind, ist zum Anlaß genommen, eine Beteiligung dieser Körper an der Sekretbildung anzunehmen (PALAY 1960; MURAKAMI 1962; RÖHLICH, AROS u. VIGH 1962).

2. Die Anwesenheit von zahlreichen multivesiculären Körpern bei der Regeneration von abgeschnittenen Nervenfasern (ESTABLE, ACOSTA, FERREIRA u. SOTELO 1957) sowie in der Reifung von Oocyten (SOTELO 1959) und in den befruchteten Eiern (SOTELO u. PORTER 1959) deuten auf eine Beziehung zwischen den multivesiculären Körpern und die Steigerung der anabolischen protoplastischen Vorgänge.

3. Schließlich wird den MVK eine Rolle in der Stoffaufnahme eingeräumt. RYSER, CAULFIELD u. AUB (1962) bringen die MVK in direkte Beziehung mit den pinocytotischen Bläschen und zwar bei einer starken Proteinresorption der Ehrlich-Ascites-Tumorzellen. Die Anwesenheit der MVK in dem Ursprungskegel des Axons von sympathischen Nervenzellen (JAMAMOTO 1963) und zwar in Ausstülpungen der Plasmamembran, in denen sich keine Satellitenzellenüberdeckung befand, sowie die Anhäufung von MVK in dem Axoplasma des Ranvierschen Schnürringes (ROBERTSON 1956 und 1959) könnten auch dafür sprechen.

Wenn man versucht, in diesen verschiedenen Deutungen einen gemeinsamen Nenner zu finden, stellt man fest, daß der wichtigste Verbindungs punkt die Beziehung der multivesiculären Körper mit Proteinen darstellt. So z.B. bestehen die Neurosekretgranula vornehmlich aus Peptidhormonen; bei der Zunahme des protoplastischen Stoffwechsels der Zelle werden Proteinkomplexe am meisten beansprucht; schließlich werden die Transporteigenschaften der multivesiculären Körper besonders nahegelegt, gerade in Beziehung auf die Proteinresorption (RYSER, CAULFIELD u. AUB 1962). In unserem Fall, die Zunahme der MVK in den Endothelzellen der bestrahlten Hirngefäße wäre ebenso wie die Zunahme der cytopemptischen Bläschen, hypothetisch als eine Steigerung des Stofftransports mit einem besonderen Hinweis auf den Proteintransport zu betrachten.

Basale Membran und potentieller perivasculärer Raum

Bei der Besprechung der Befunde von Capillaren in der Hirnrinde gesunder Kaninchen wurde schon darauf hingewiesen, daß die helle

Schicht zwischen den beiden basalen Membranen um die Hirncapillaren als ein interstitieller Raum aufgefaßt werden muß (CERVÓS-NAVARRO 1963). Die Verdickung des Zwischenraumes zwischen Endothel- und Gliaplasmamembranen ist vor allem auf eine Anlagerung von Stoffen in diesem perivaskulären Raum zurückzuführen. Allerdings sind auch die basalen Membranen als solche ebenfalls verdickt. Bei den bis jetzt dürftigen elektronenmikroskopischen Untersuchungen in der Neuropathologie kann man weder von einer Übereinstimmung dieses Befundes bei verschiedenen Krankheiten der ZNS, noch von einer Spezifität der Verdickung der basalen Membranen und dem perivaskulären Raum für einen Strahlenschaden sprechen, da Vergleichsmöglichkeiten fehlen. Die Möglichkeit des Vergleiches mit unseren Befunden bieten aber die zur Zeit schon zahlreichen elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nieren bei diabetischer Glomerulosklerose (RINEHART, IRVINE, MORTIMORE u. HOPPER 1956; BERGSTRAND u. BUCHT 1957 und 1958; COSEL, LISZEWSKI u. MOHNIKE 1959) sowie bei akuter und chronischer Glomerulonephritis ohne und mit nephrotischem Einschlag und bei Lupus erythematoses (FARQUHAR, VERNIER u. GOOD 1957; — a, b, c). Bei allen diesen Krankheiten wurde elektronenmikroskopisch eine Verdickung der basalen Membran der Glomerulocapillaren beschrieben. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß bei diesen Untersuchungen neben einer Zunahme der basalen Membranen auch eine starke Vacuolisierung der Endothelzellen der Glomeruli festgestellt werden konnte. Die Mehrzahl der Autoren führt das Vorhandensein dieser Bläschen auf eine Verstärkung der Cytopempsis durch die Endothelzelle der Glomerulocapillare zurück.

Als begünstigender Faktor für die Ablagerungen von Substanzen in den basalen Membranen und im perivaskulären Raum der Hirngefäße sollte die von PATTERSON, BALLART, WASSERMANN u. MAYERSON (1958) bewiesene Tatsache sein, daß die Proteine und andere große Moleküle, die von den Blutcapillaren ausgetreten sind, durch das lymphatische System in die venöse Zirkulation zurückgelangen. Da im ZNS kein lymphatisches Gefäß vorhanden ist, muß bei einer Erhöhung der Capillardurchlässigkeit für Proteinmoleküle mit einer Ablagerung dieser Substanzen im interstitiellen Raum gerechnet werden. Die Bedeutung des Fehlens eines Lymphgefäßsystems im Hirngewebe für die Ablagerung der hyalin- oder amyloidartigen Eiweißmassen wurde kürzlich von DIHLMANN (1960) auch in Erwägung gezogen.

Durch unsere Befunde scheint eindeutig, daß in der Endothelzelle der Hirncapillare einige Monate nach der lokalen Kopfbestrahlung eine Erhöhung der Durchlässigkeit vorhanden ist. Dafür sprechen sowohl die Zunahme der cytopemptischen Bläschen, wie das Vorkommen von zahlreichen multivesiculären Körpern. Die Richtung, in welcher sich der

Stofftransport bewegt, ist dagegen in unseren Untersuchungen nicht festzustellen. Weiterhin bleibt ungeklärt, durch welchen Mechanismus die Primärereignisse, welche die ionisierenden Strahlen auslösen, und die in einem Bruchteil von Sekunden verlaufen, zu einer solchen langfristigen Wirkung führen können. Allerdings handelt es sich hierbei um kein für das ZNS spezifisches Problem, sondern um die für alle Organe und Gewebe mehr oder weniger kennzeichnende Frage der Latenz in der Erscheinung der Bestrahlungsfolgen.

Ob die in den interstitiellen Räumen abgelagerten Substanzen Folge einer Antigen-Antikörperreaktion sind, wie es von MARKIEWICZ (1935), KINDT (1953), LAMBERT, TOM u. RIDER (1959) und ZÜLCH (1960) angenommen wird, lässt sich an Hand unserer Befunde nicht erörtern.

Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen an den Hirncapillaren von Kaninchen, die einer lokalen Kopfbestrahlung mit Telekobalt 60 unterzogen wurden, berichtet. Die Anfangsstadien der Gefäßveränderungen bei den Spätschäden durch ionisierende Strahlen (6 und 12 Monate nach der Bestrahlung) werden beschrieben. Im Vergleich mit den nicht bestrahlten Kaninchen sind die cytopemptischen Bläschen bei den Hirncapillaren bestrahlter Tiere im Cytoplasma der Endothelzellen zahlreicher anzutreffen. Die Größe der Bläschen hat ebenfalls zugenommen. Die Bläschen kommen auch an dünnen Stellen der Endothelwand vor, wo sie sonst bei nicht bestrahlten Hirncapillaren nie gefunden wurden. Als zweite Bestrahlungsfolge konnte man zahlreiche multivesiculäre Körper innerhalb der Endothelwand der Capillaren erkennen. Der auffallendste und konstanteste Befund war eine signifikante Verbreiterung der basalen Membranen der Hirncapillaren bei bestrahlten Tieren. Die Verbreiterung war besonders deutlich in dem Zwischenraum, der die endotheleigene von der astrocyteneigenen basalen Membran trennt.

Die verschiedenen Befunde werden diskutiert und als Ausdruck einer Erhöhung der Durchlässigkeit in den Hirncapillaren einige Monate nach der lokalen Kopfbestrahlung gedeutet. Es bleibt weiterhin ungeklärt, durch welchen Mechanismus die primären Ereignisse, welche die ionisierenden Strahlen auslösen und die in einem Bruchteil von Sekunden verlaufen, zu einer solchen langfristigen Wirkung führen können.

Literatur

- ALSKNE, J. F.: The passage of colloidal particles across the dermal capillary wall under the influence of histamine. *J. Quart. exp. Physiol.* **44**, 51 (1959).
- ANDERSON, E., and V. L. VAN BREEMEN: Electronmicroscopic observations on spinal ganglion cells of *Rana pipiens* after injection of malonitrile. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 83 (1958).

- BENNET, H. S.: The concepts of membrane flow and membrane vesiculation as mechanisms for active transport and ion pumping. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 99 (1956).
- BERG, N. O., and M. LINDGREEN: Time-dose relationship and morphology of delayed radiation lesions of the brain rabbits. *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* **167** (1958).
- BERGSTRAND, A., and H. BUCHT: Electron microscope investigation on biopsy material from patients with renal diseases: A case of subacute glomerulonephritis. *Electr. Micr. Proc. Stock. Confer.* 1956, p. 256.
- — Anatomy of the glomerulus as observed in biopsy material from young and healthy human subjects. *Z. Zellforsch.* **48**, 51 (1958).
- BERING, E. A., jr., O. T. BALLEY, F. D. FOWLER, P. H. DILLHARD, and F. D. INGRAHAM: The effect of gamma radiation on the central nervous system II. — The effects of localized irradiation from tantalum 182 implants. *Amer. J. Roentgenol.* **74**, 686 (1955).
- BIRKHOFF, H. D.: Die Zellstrukturen des Dünndarmepithels in ihrer Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Darminhalts. IV. Mitteilung. *Z. Zellforsch.* **56**, 515 (1962).
- BRANDENBURG, W., u. H. J. MAURER: Zur Entstehung der Hirngewebsschädigung durch Röntgenstrahlen. *Strahlentherapie* **95**, 432 (1954).
- BROWN, R., and J. F. DANIELLI: Active Transport and Secretion. New York: Academic Press Inc. 1954.
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Kapillaren der Hirnrinde. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **204**, 484 (1963).
- CHOI, J. K.: The fine structure of the fine bladder of the toad, bufo marinus. *J. biophys. biochem. Cytol.* **16**, 53 (1963).
- COSSEL, L., G. LISEWSKI u. G. MOHNIKE: Elektronenmikroskopische und klinische Untersuchungen bei diabetischer Glomerulosklerose. *Klin. Wschr.* **37**, 1005 (1959).
- CRAVIOTO, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am sympathischen Nervensystem des Menschen. *Z. Zellforsch.* **58**, 312 (1963).
- DAVIDOFF, L. M., C. G. DYKE, C. E. ELSBERG, and I. M. TARLOW: The effects of radiation applied directly to the brain and spinal cord. *Radiology* **31**, 451 (1938).
- DIHLMANN, W.: Zur Morphologie, Theorie und Problematik der Strahlenschäden im Zentralnervensystem. *Strahlentherapie* **112**, 489 (1960).
- DUGGER, G. S., I. G. STRATFORD, and I. BONCHARD: Necrosis of the brain following roentgen-radiation. *Amer. J. Roentgenol.* **72**, 953 (1954).
- ELLINGER, F. M. D.: Direct or indirect action of roentgen-rays on the brain. *Amer. J. Roentgenol.* **47**, 775 (1942).
- ESSNER, E., and A. B. NOVIKOFF: Cytological studie on two functional hepatomas. Interrelations of endoplasmic reticulum, Golgi apparatus and lysosomes. *J. biophys. biochem. Cytol.* **15**, 289 (1962).
- ESTABLE, C., W. ACOSTA, and I. R. SOTEO: An electron microscope study of the regenerating nerve fibers. *Z. Zellforsch.* **46**, 387 (1957).
- FARQUHAR, M. G., R. L. VERNIER, and R. A. GOOD: The application of electron microscopy in pathology: Study of renal biopsy tissues. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 501 (1957).
- S. L. WISSIG, and G. E. PALADE: Glomerular permeability 1. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J. exp. Med.* **113**, 47 (1961).
- FISCHER, A. W., u. H. HOLZFELDER: Lokales Amyloid im Gehirn. Eine Spätfolge von Röntgenbestrahlungen. *Dtsch. Z. Chir.* **227**, 475 (1930).

- FREDERICSSON, B., and N. BJÖRKMAN: Studies on the ultrastructure of the human oviduct epithelium in different functional states. *Z. Zellforsch.* **58**, 387 (1963).
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der Blutgefäße und perivaskulären Räume im Säugetiergehirn. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 9 (1961).
- A. BREIT u. W. HIRSCHBERGER: Elektronenmikroskopische Befunde bei experimentellen Schädigungen des zentralen Nervensystems von Säugetieren durch Röntgenstrahlen. *Verh. dtsch. Röntg.-Ges.* **42**, 62 (1960).
- HARTMANN, J. F.: Two Views Concerning Criteria for Identification of Neuroglia Vell Types by Electron Microscopy. Part A. In: *Biol. of Neuroglia* (W. F. WINDLE ed.). Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1958.
- HOLMBERG, A.: Ultrastructural changes in the Ciliary Epithelium Following Inhibition of Secretion of Aqueous Humour in the Rabbit Eye. Stockholm: Axlings Bok & Tid-skriftstryckeri 1957.
- IRVINE, E., J. F. RINEHART, G. E. MORTIMORE, and J. HOPPER jr.: The ultrastructure of the renal glomerulus in intercapillary glomerulosclerosis. *Amer. J. Path.* **32**, 1, 647 (1956).
- JAMAMOTO, T.: Some observations on the fine structure of the sympathetic ganglion of the bullfrog. *J. biophys. biochem. Cytol.* **16**, 159 (1963).
- KALBFLEISCH, H. H.: Spätveränderungen im menschlichen Gehirn nach intensiver Röntgenbestrahlung des Kopfes. *Strahlentherapie* **76**, 584 (1946/47).
- KIND, PH. H.: Röntgenschäden nach Bestrahlung medianer Hirngewächse. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **191**, 55 (1953).
- LAMPART, P., M. I. TOM, and W. D. RIDER: Disseminated demyelination of the brain following Co^{60} (gamma) radiation. *Arch. Path.* **68**, 322 (1959).
- LEWIS, W. H.: Malignant cells. *Harvey Lect.* **31**, 214 (1935/36).
- LÖWENBERG-SCHARENBERG, K., and R. C. BASSETT: Amyloid degeneration of human brain following x-ray therapy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **9**, 93 (1950).
- MARBURG, M. D., M. D. REZEK, and R. M. FLEMING: Changes after treatment of an unprotected brain with large doses of roentgen-radiation. *Amer. J. Roentgenol.* **53**, 171 (1945).
- MARKIEWICZ, T.: Über Spätschädigungen des menschlichen Gehirns durch Röntgenstrahlen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **152**, 548 (1935).
- MEEK, G. A., and M. I. MOSES: Microtubulation of the inner membrane of the nuclear envelope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **10**, 121 (1961).
- MOGLINITZKY, B., u. N. PODLJASCHUK: Zur Frage über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf das zentrale Nervensystem. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 1096 (1929).
- MOLLENHAUER, H. H., and W. ZEBRUN: Permanganate fixation of the Golgi complexe and other cytoplasmic structures of mammalian testes. *J. biophys. biochem. Cytol.* **8**, 761 (1960).
- MOORE, D. H., and H. RUSKA: The fine structure of capillaries and small arteries. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 457 (1957).
- MURAKAMI, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus der Maus. *Z. Zellforsch.* **56**, 277 (1962).
- O'CONNEL, J. E. A., and A. BRUNSCHWICK: Observations on the roentgen treatment of intracranial gliomata with reference to the effects of irradiation upon the surrounding brain. *Brain* **60**, 230 (1937).
- PALADE, G. E.: Fine structure of blood capillaries. *J. appl. Physiol.* **24**, 1424 (1953). — The endoplasmic reticulum. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 4 (1956).
- PALAY, S. L.: The fine structure of secretory neurons in the preoptic nucleus of the goldfish (*Carassius aureatus*). *Anat. Rec.* **138**, 417 (1960).

- PALAY, S. L., and G. E. PALADE: The fine Structure of neurons. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 69 (1955).
- PAPPENHEIMER, J. R.: Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Rev.* **33**, 387 (1953).
- PATTERSON, R. M., CH. L. BALLART, K. WASSERMANN, and H. S. MAYERSON: Lymphatic permeability to albumin. *Amer. J. Physiol.* **194**, 120 (1958).
- PENNYBAKER, J., and D. RUSSELL: Necrosis of the brain due to radiation therapy. *J. Neurol Psychiat.* **11**, 183 (1948).
- RACHMANOW, A.: Zur Frage über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Zentralnervensystem. *Strahlentherapie* **23**, 318 (1926).
- ROIZIN, L., R. RUGH, and M. A. KAUFMAN: Neuropathologic investigations of the X-irradiated embryo rat brain. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **21**, 219 (1962).
- — —, and R. ORES: Some Comparative Electron microscope, Histopathologic and Histochemical Studies of the Central Nervous System of Rats Following X-Irradiation. IV. *Internat. Kongr. f. Neuropath. Proceedings*, Vol. II, p. 95. Stuttgart 1962.
- ROBERTSON, I. D.: The ultrastructure of a reptilian myoneuronal junction. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 381 (1956).
- Preliminary observations of the ultrastructure of nodes of ranvier. *Z. Zellforsch.* **50**, 553 (1959).
- RÖHLICH, P., B. AROS u. B. VIGH: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Neurosekretion im Cerebralganglion des Regenwurms (*Lumbricus terrestris*). *Z. Zellforsch.* **58**, 524 (1963).
- ROSENBLUTH, I.: The fine structure of acoustic ganglia in the rat. *J. biophys. biochem. Cytol.* **12**, 329 (1962).
- Contrast between osmium-fixed and permanganate-fixed toad spinal ganglia. *J. biophys. biochem. Cytol.* **16**, 143 (1963).
- RUSSELL, D., C. W. WILSON, and K. TANSLEY: Experimental radionecrosis of the brain in rabbits. *J. Neurol. Psychiat.* **12**, 187 (1949).
- RYSER, H., J. C. AUB and J. C. CAULFIELD: Studies on protein uptake by isolated tumor cells. II. Quantitative data on the adsorption and uptake of J^{131} serum albumin by Ehrlich ascites tumour cells. *J. biophys. biochem. Cytol.* **15**, 437 (1962).
- SAGER, R., and G. E. PALADE: Structure and development of the chloroplast in *Chlamydomonas* I. The normal green cell. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 463 (1957).
- SCHOLZ, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **150**, 765 (1934).
- E.-G. DUCHO u. A. BREIT: Experimentelle Röntgenspätschäden am Rückenmark des erwachsenen Kaninchens. Ein weiterer Beitrag zur Wirkungsweise ionisierender Strahlen auf das zentralnervöse Gewebe. *Psychiat. Neurol. jap.* **61**, 417 (1959).
- , and Y. K. HSÜ: Late damage from roentgen irradiation of the human brain. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **40**, 928 (1938).
- SCHÜMELFEDER, N.: Die experimentelle Strahlenschädigung des Zentralnervensystems. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **42**, 34 (1962).
- SOTELO, I. R.: An electron microscope study on the cytoplasmic and nuclear components of rat primary oocytes. *Z. Zellforsch.* **50**, 749 (1959).
- , and K. R. PORTER: An electron microscope study on the rat ovum. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 327 (1959).
- STAUBESAND, I.: Zur Histophysiologie des Herzbeutels. II. Mitteilung: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Passage von Metallsolen durch mesotheliale Membranen. *Z. Zellforsch.* **58**, 915 (1963).

- TRUJILLO-CENOZ, O.: Electron microscope study of the rabbit gustatory bud. *Z. Zellforsch.* **46**, 272 (1957).
- Some aspects of the structural organization of the arthropod ganglia. *Z. Zellforsch.* **56**, 649 (1962).
- VOGEL, ST. F.: Changes in the fine structure of cerebellar neurons following ionizing radiation. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **18**, 580 (1959).
- WACHOWSKI, T. J., and H. CHENAULT: Degenerative Effects of large doses of roentgen-rays on the human brain. *J. Neurol. Psychiat.* **11**, 227 (1948).
- WOHLFAHRT-BOTTERMANN, K. E.: Die Kontrastierung tierischer Zellen und Gewebe im Rahmen ihrer elektronenmikroskopischen Untersuchung an ultradünnen Schnitten. *Naturwissenschaften* **44**, 287 (1957).
- YAMADA, E.: The fine structure of the gall bladder epithelium of the mouse. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 445 (1955).
- ZEMAN, W.: Zur Frage der Röntgenstrahlenwirkung am tumorkranken Gehirn. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 713 (1949).
- Die Toleranzdosis des Hirngewebes bei der Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **81**, 549 (1950).
- , and H. J. CURTIS: Observations on Chemical and Enzymatic Changes in Nerve Cells Irradiated with High Energy Deuteron Microbeams. Internat. Symp. on the Response of the Nervous System to Ionizing Radiation — Chicago 7.—9. Sept. 1960.
- E. L. GESHARD, and W. MAYMAKER: Tolerance of mouse brain tissue to high energy deuterons. *Science* **130**, 1760 (1959).
- ZETTERQVIST, H.: The Ultrastructural Organization of the Columnar Absorbing Cells of the Mouse Jejunum. Stockholm: Aktietolaget Godwil 1956.
- ZÜLCH, K. J.: Über die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 293 (1960).

Privatdozent Dr. med. J. CERVÓS-NAVARRO,
Institut für Neuropathologie der Universität, 53 Bonn, Wilhelmsplatz 7