

Diese Abhängigkeit der klinischen N-Lost-Wirkung vom chromonemalen Spiralisationsgrad macht aber weiterhin verständlich, warum bei niedriger therapeutischer Dosierung eine Leukopenie auch ohne Effekt am malignen lymphatischen Gewebe auftreten kann. Die Dosis reichte in einem solchen Falle wohl aus, diejenigen normalen und pathologischen Zellen aller Organe zu schädigen, die sich gerade in der frühen Prophase befanden, nicht aber um die Ruhekerne des malignen Gewebes zu zerstören. Je nach dem Spiralisations- und damit Hydratationsgrad, in dem die Ruhekerne-Chromonemen des malignen Gewebes vorliegen, tritt mit Dosiserhöhung der therapeutische Erfolg ein. Er wird aber nur dann möglich, wenn der chromonemale Hydratationsgrad der Kerne der malignen Zellen wesentlich unter dem der normalen Somakerne liegt. Denn eine noch höhere Dosis muss die normalen Somazellen schädigen, allen voran die durch lockere, stark hydratisierte Chromonemen ausgezeichneten RES-Zellen.

Die morphologisch fassbaren frühesten Reaktionen der Ruhekerne (Zunahme von Grösse und Farbintensität der Nukleolen) könnten das Äquivalent einer gesteigerten Kerntätigkeit darstellen, denn nach CASPERSSON¹ stellen derartige Veränderungen eine Bereitschaft zu erhöhter Eiweissproduktion des Zellkerns dar. Damit wäre bei sehr niedrigen Dosen sogar eine Anregung der an die RES-Zellen gebundenen Immunitätsreaktionen des Organismus möglich. Andererseits kann es sich bei der Zunahme der Nukleolenmasse aber auch um eine Hemmung der Abgabe nukleolärer Substanz in das Zytoplasma handeln, die sich nach den Befunden ALTMANN² auf chromosomalen oder chromonemalen Wegen vollzieht, intakte Chromonemen also voraussetzt. Diese Frage muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

E. GRUNDMANN

Medizinische Klinik der Universität Marburg a.d. Lahn*, den 1. September 1952.

* Jetzt: Pathologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Summary

From caryological tests on the lymph nodules punctate during N-mustard cure, it is concluded that the destruction of the resting nuclei without subsequent mitosis is solely responsible for the clinical action. Between N-mustard sensitivity and the condensation or spiralisational grade of the chromosomes, there seems to be an inverse proportionality which explains the special sensitivity of the very early prophase and certain forms of the resting nuclei.

¹ T. CASPERSSON, *Cell Growth and Cell Function* (Norton-Co., New York, 1950).

² H. W. ALTMANN, *Naturwissenschaften* 39, 348 (1952).

The Lamellated Structure of the Nerve Myelin Sheath as Revealed by High Resolution Electron Microscopy

Great numbers of thin membranes were originally isolated from peripheral nerves by means of fragmentation by SJÖSTRAND¹, using a technique similar to the one applied for isolating the unit discs of the retinal rod

outer segments¹. As these membranes besides collagen fibrils represented the mayor part of the material obtained and the polarisation optical and X-ray data indicated the existence of concentrically arranged alternating protein lipid layers, it was assumed that they represented myelin sheath elements.

The justification of this assumption was further supported by FERNÁNDEZ-MORÁN's observations on sections². In thin fragments of the myelin sheath he was able to demonstrate series of parallel lines with a regular spacing of 80–90 Å in rat and cat nerves. As his specimens represented rather small fragments he was not able to see whether these lines were concentrically arranged around the whole nerve fiber. Neither could he conclude whether this arrangement was uniform through the entire myelin sheath.

In ultra-thin sections of the osmium fixed mouse sciatic nerve, embedded in N-butyl-metacrylate, and using an improved technique³, it has been possible to obtain high resolution pictures of complete cross sections of myelinated nerve fibres. The Figure shows a part of such a complete cross section at 160,000 times magnification.

An extremely regularly arranged system of concentric lines running continuously all around the entire myelin sheath has been observed. These lines are rather uniformly spaced through the whole myelin sheath.

In addition to these lines, characterized by their high contrast, there appears a thin line (indicated by the arrows in the figure) with less contrast between each of these principal lines. In connection with these intermediate lines minute dots of high contrast are regularly seen. These dots represent more opaque regions within the intermediate lines.

The spacing between the thicker, principal lines was found to be 119 ± 1.5 when measured on 20 cross-sectioned nerve fibres. This value represents the mean value for about 1200 spacings included in the measurements. The coefficient of variation was 6%. The thickness of these lines varies considerably with the focusing of the objective lens. It is therefore necessary to measure the thickness on in-focus pictures of through-focus series. Such measurements give a thickness of about 25 Å, which measure corresponds to the resolution of the EMG's obtained during this study⁴.

The intermediate line is located half way in between adjacent principal lines, thus dividing the ca. 95 Å wide space in between the adjacent principal lines into two equal parts.

Both the principal and the intermediate lines appear granular. This appearance, the slightly irregular course of the lines and their behaviour at minor artificial cracks of the myelin sheath, show that we are not dealing with a diffraction effect but a true image.

The principal lines presumably form the basic structure of the thin membranes originally observed in fragmented material. The more opaque dots obviously correspond to the opaque dots observed on these isolated membranes, where the dots are arranged in groups.

The principal lines presumably represent protein membranes separated by the radially orientated lipid molecules. The distance between the principal lines cor-

¹ F. S. SJÖSTRAND, *J. Appl. Phys.* 19, 1188 (1948); *J. Cell. and Comp. Physiol.* 33, 383 (1950).

² H. FERNÁNDEZ-MORÁN, *Exp. Cell Res.* 1, 309 (1950); *Exp. Cell Res.* 3, 282 (1949).

³ F. S. SJÖSTRAND, *J. Cell and Comp. Physiol.* (in press).

⁴ This figure for the resolution is based on measurements, 25 Å representing the shortest distance between two image points being resolved.

¹ F. S. SJÖSTRAND, *Proc. Conf. Electr. Micr. Delft 1949*, 144 (1950); *Nature* 165, 482 (1950).



The myelin sheath of a thick cross-sectioned nerve fiber about 4μ of the mouse sciatic nerve. Ultra-thin section. Magnification $160,000\times$. This picture is the slightly under-focused picture of a through-focus series. It was selected because of the higher contrast compared to the in-focus picture in spite of the latter representing the higher resolution.

responds roughly to the thickness of a bimolecular layer of lipids. The intermediate lines would then correspond to the ends of the lipid molecules being in mutual contact. This interpretation would fit in with X-ray and polarisation optical data except for the distance between the principal lines being a little larger than would be expected from X-ray data, obtained recently by FINEAN¹ on fresh frog nerve. It is also larger than the electron microscope data obtained by FERNÁNDEZ-MORÁN² on cat nerve. These discrepancies may presumably be due to the differences regarding the species investigated and the different preparation techniques used.

The differences regarding the opacity is presumably due to a differential adsorption and eventual reduction of the osmium tetroxide to the protein components and to one specific part of the lipid molecules. The more opaque dots might indicate the location of lipid components which are especially active with respect to osmium tetroxide and might show a non-uniform arrangement of the mixture of lipid molecules.

F. S. SJÖSTRAND

Department of Anatomy, Karolinska Institute, Stockholm, October 20, 1952.

Zusammenfassung

Die Struktur der Markscheide peripherer Nervenfasern wurde an ultradünnen Schnitten bei hoher Auflösung im Elektronenmikroskop untersucht. Die Mark-

scheide besteht aus regelmässig konzentrisch angeordneten Lamellen, die rund $25\text{ \AA}$ dick sind. Der mittlere Abstand zwischen den Lamellen beträgt $120\text{ \AA}$. Die Räume zwischen den einzelnen Hauptlamellen werden durch Zwischenlamellen halbiert.

Die Intensitätsfunktion der Cochlearpotentiale nach intravitaalem und postmortalem akustischem Trauma

Die durch akustisches Trauma (AT.) verursachte Reduktion der Cochlearpotentiale (CP.) wurde bisher vor allem hinsichtlich ihrer Frequenzabhängigkeit geprüft. Die charakteristische Verschiebung der Intensitätsfunktion bei Anoxie bzw. Tod des Versuchstieres legte es nahe, den Einfluss des AT. auf die Beziehung zwischen Schalldruck und Potentialamplitude sowie die Frage seiner postmortalen Wirksamkeit näher zu untersuchen.

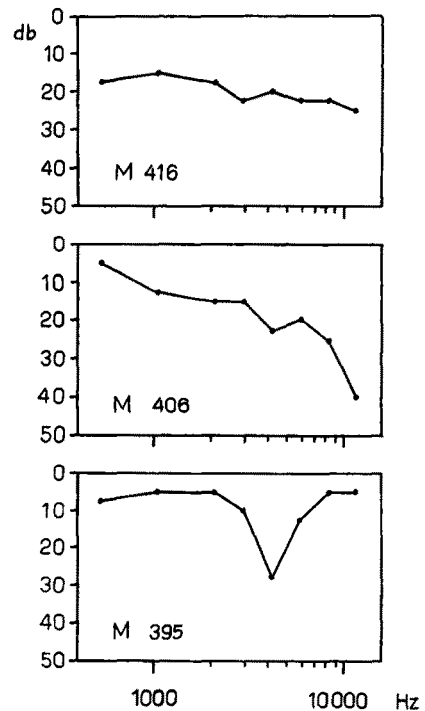


Abb. 1. Elektroaudiogramme (Schwellenmethode) von 3 Meerschweinchen mit akustischem Trauma (Funkenknall). Abszisse: Frequenz des Prüfreizes, Ordinate: Verlust in Dezibel.

Versuchstiere waren 53 Meerschweinchen (150–270 g) in Urethannarkose (1,8 g/kg). Die CP. wurden von der basalen Windung der linken Schnecke abgeleitet (Elektrode nach DAVIS). Technische Einzelheiten über Verstärkung und akustische Prüfreize sind früheren Veröffentlichungen zu entnehmen. Zur Sicherung konstanter Versuchsbedingungen wurde die akustische Traumatisierung *in situ* durchgeführt und an Stelle des üblichen Pistolenknalls der Funkenknall verwendet. Ein Kondensator von $0,5\mu\text{F}$ wurde bei einer Spannung von etwa 15 kV (Zweiweg-Röhrengleichrichtung) über kurze, mit Spitzen versehene Leiter entladen. In Vorversuchen bei 28 Tieren wurde die Entfernung der Funkenstrecke vom Ohr variiert und die Empfindlichkeit vor und nach dem AT. mittels der Schwellenmethode für verschiedene Frequenzen kontrolliert (Bestimmung der Lautstärke, die

¹ J. B. FINEAN, Exp. Cell Research (in press).

² H. FERNÁNDEZ-MORÁN, Exp. Cell Res. 3, 282 (1952).