

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für
Psychiatrie, Max Planck-Institut München

(Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ)

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die vitale Metallspeicherung im zentralnervösen Gewebe bei experimenteller chronischer Tellurvergiftung* **

Von

H. HAGER***

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Juni 1960)

Eine histologisch nachweisbare Tellurspeicherung im Säuger-Zentralnervensystem haben JAHNEL, PAGE u. MÜLLER (1932, 1933) sowie PENTSCHEW (1934) nach Anlegung eines subkutanen oder intramuskulären Depots des in Öl fein verteilten Metalls beobachtet. Im Hirngewebe und in anderen Organen, besonders in der Niere und der Leber ließ sich eine Ablagerung in feingranulärer Form nachweisen. Man kam zu der Annahme, daß das offenbar am Depotort langsam in eine leicht lösliche Verbindung umgewandelte und resorbierte Tellur imstande ist, leicht die sogenannte Bluthirnschranke zu passieren und sich im Nervengewebe anzureichern (PENTSCHEW 1934). Die feineren Strukturverhältnisse dieses Speichervorganges ließen sich jedoch lichtmikroskopisch nicht erkennen.

Tellur steht zusammen mit Sauerstoff, Schwefel und Selen in der 6. Gruppe des periodischen Systems und ist wesentlich weniger elektronegativer als Sauerstoff. Von den einzelnen Verbindungen dieser Gruppe kommt bei ihm der metallische Charakter am stärksten zum Ausdruck. Seine in diesem Zusammenhang interessierenden Verbindungen sind Tellurtrioxyd, Tellursäure und Tellurdioxyd. Die speziellen Stoffkonstanten des Tellur ließen einen ausgeprägten elektronenoptischen Bildkontrast der Ablagerungen erwarten.

Wir haben das Elektronenmikroskop im Verein mit der Dünnschnitttechnik benutzt, um die Kenntnis dieser eigentümlichen Metallspeicherung im Nervengewebe zu vertiefen.

* Die Arbeit wurde durch eine Sachbeihilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

** Im Auszug vorgetragen bei der 9. Tagung d. Dtsch. Ges. für Elektronenmikroskopie Freiburg i. Br. 18. bis 21. Okt. 1959.

*** Unter technischer Mitarbeit von I. SEYFARTH.

Material und Methode

Bei unseren Untersuchungen gingen wir im wesentlichen ähnlich wie seinerzeit JAHNEL, PAGE, MÜLLER (1932) und PENTSCHEW (1934) vor. Wir injizierten das wasserlösliche, fein zerriebene Tellurpulver in Form einer Suspension in Olivenöl unter die Rückenhaut von Goldhamstern (*Mesocricetus aureatus*). Insgesamt wurden an 91 Tiere Dosen von 100–1600 mg verabreicht. Die Überlebenszeiten betrugen 14 Tage bis 3 Monate. Bei einem gewissen Teil der Tiere, die Dosen über 800 mg erhalten hatten, traten Freßunlust, Gewichtsabnahme, vereinzelt auch Tod nach relativ kurzer Überlebenszeit auf. Diese Erscheinungen waren, in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von PENTSCHEW, im wesentlichen auf eine Beeinträchtigung der Funktion des Magen-Darmkanals zurückzuführen. Von den in Formalin fixierten Gehirnen wurden Gefrierschnitte angefertigt und ungefärbt im Hellfeld und im Phasenkontrast, teils nach Färbung mit Kresylviolett untersucht. Für die Elektronenmikroskopie wurden kleine, aus den dorsalen Anteilen der Großhirnrinde entnommene Gewebsstückchen in Osmiumtetroxydlösung (1%) die nach PALADE (1952) mit Veronalacetatpuffer auf ein pH von 7,2–7,4 eingestellt war, fixiert. Nach Auswaschen in destilliertem Wasser und Alkoholreihe erfolgte eine Durchtränkung der Gewebstücke mit einer Mischung von entstabilisiertem Butyl- und Methylmethacrylat (9:1) unter Zusatz von 1% Benzoylperoxyd. Die Polymerisation des Gemisches wurde in Gelatinkapseln bei 55°C im Wärmeschrank durchgeführt. Kleine Pyramiden an geeigneten Objektstellen wurden unter phasenkontrastmikroskopischer Kontrolle zugespitzt. Die Schnitte wurden an zwei Ultramikrotomen (Porter-Blum und Leitz unter Verwendung von Glasmessern hergestellt und auf Elektrolytkupfernnetzen, die mit Formvarfolien beschickt waren aufgenommen. Die elektronenoptische Untersuchung erfolgte an zwei Geräten des II. Physikalischen Instituts der Universität München (Zeiss EM 8, Strahlspannung 50 kV und Siemens UM 100, Strahlspannung 60 kV)¹.

Befunde

Bei der angewandten Dosierung von 200 mg zeigten die Tiere nach 5–8 Tagen eine intensive Graufärbung der Haut. Die nach Ablauf der oben angegebenen Überlebenszeiten getöteten Tiere zeigten durchwegs eine ausgeprägte Verfärbung von stahlblauer Tönung an den grauen Substanzen des Zentralnervensystems und an nahezu allen Körperorganen. Bezüglich der Intensitätsabstufung der Verfärbung an den verschiedenen Organen ließ sich nahezu die gleiche Reihenfolge feststellen wie sie PENTSCHEW seinerzeit auf Grund seiner Befunde beim Kaninchen beschrieb. Neben dem Zentralnervensystem zeigten Leber und Niere die Färbung in besonders ausgeprägtem Maße. Im gesamten Zentralnervensystem war die graue Substanz nahezu gleichmäßig betroffen, das Markweiß ließ dagegen keine merkliche Verfärbung erkennen. Im Lichtmikroskop ließen sich an ungefärbten Gefrierschnitten

¹ Herrn Prof. Dr. ROLLWAGEN, der uns das Arbeiten an den Elektronenmikroskopen des II. Physikalischen Instituts der Universität München ermöglichte, sei auch an dieser Stelle dafür herzlich gedankt.

Für technische Mitarbeit dürfen wir Herrn FELLNER bestens danken.

im Hellfeld und mit Phasenkontrast die von JAHNEL, PAGE u. MÜLLER sowie von PENTSCHEW beobachtete Häufung feinkörniger tiefschwarzer Einschlüsse in den Perikarien eines beträchtlichen Anteils der Nervenzellen des Rindenquerschnittes feststellen (Abb. 1). Spärlicher fanden sich diese dunklen Granula im Cytoplasma gläser Elemente, in Gefäßnähe und im lichtmikroskopisch nicht weiter auflösbaren Grundgewebe.

Im Elektronenmikroskop ließen sich schon bei niederer Vergrößerungsstufe im perikariellen Cytoplasma der Nervenzellen (Abb. 2), innerhalb der Anschnittprofile dendritischer Zellfortsätze, im Cytoplasma gläser Elemente und im Capillarwandbereich rundliche kontrastreiche Körper erkennen. Diese Gebilde zeigten vielfach eine scharfe Begrenzung durch Membranen (Abb. 3, 5, 6). In ihrer dichten, homogenen, mäßig osmophilen Innensubstanz fanden sich in wechselnder Häufung und Verteilung amorphe feingranuläre oder nadelförmige Einlagerungen, die durch ihren hohen Kontrast hervortraten (Abb. 3—6). Vorzugsweise bei länger überlebenden Tieren lagen in den beschriebenen Körpern die Partikel in so dichter Packung vor, daß sie bei den vorliegenden Schnittdicken als homogene, die Speicherorte völlig auffüllende Substanzanhäufungen imponierten (Abb. 5, 6). In Mitochondrien ließen sich die Ablagerungen nicht nachweisen. Perikarien und Kerne der von den Ablagerungen betroffenen Nervenzellen zeigten im übrigen keine tiefergehenden Veränderungen. In gleicher Form, aber weniger ausgeprägt als innerhalb der Nervenzellen war die Speicherung des kontrastreichen Materials im Cytoplasma astrocytärer gläser Elemente nachzuweisen (Abb. 2, 5). Besonders große, kontrastreiche Substanzen in reichlicher Menge enthaltende Körper waren nicht selten innerhalb von Zellfortsätzen in der unmittelbaren Umgebung von Capillaren nachzuweisen (Abb. 6). Hervorzuheben ist schließlich das vereinzelte Auftreten des gleichen Phänomens im Endothelcytoplasma von Capillaren (Abb. 6.). Ablagerungen innerhalb der Capillarbasalmembranen waren nicht nachweisbar. Größere Gefäße kamen nicht zur Untersuchung.

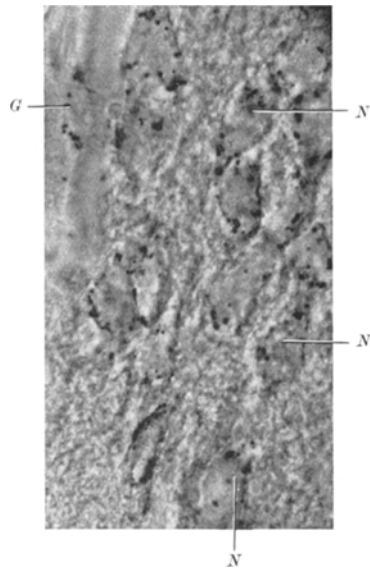


Abb. 1. Tellurdepot 1600 mg. Überlebenszeit 22 Tage. Mediodorsale Großhirnrinde, Lamina II. Speicherung tiefdunkler Granula in Nervenzellen (N) und in Gefäßwandnähe (G). Ungefärbter Gefrierschnitt, Hellfeld. 800:1

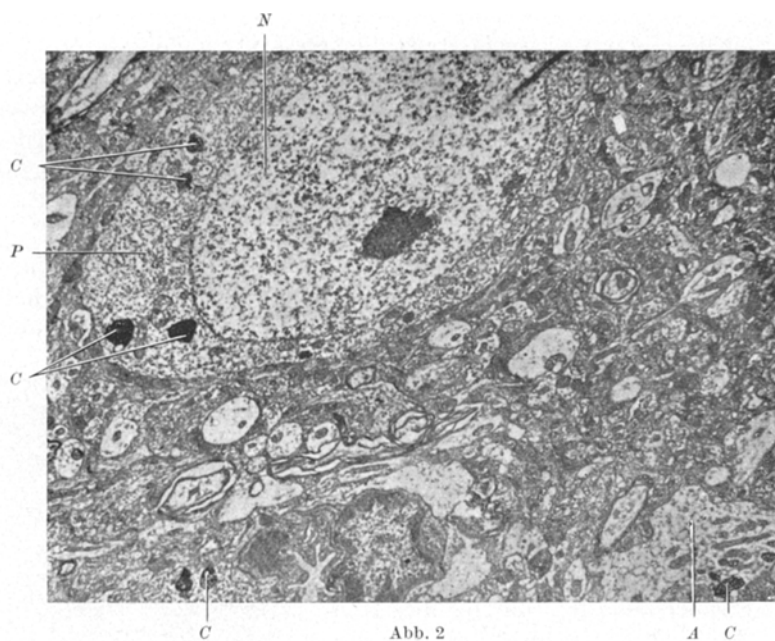


Abb. 2

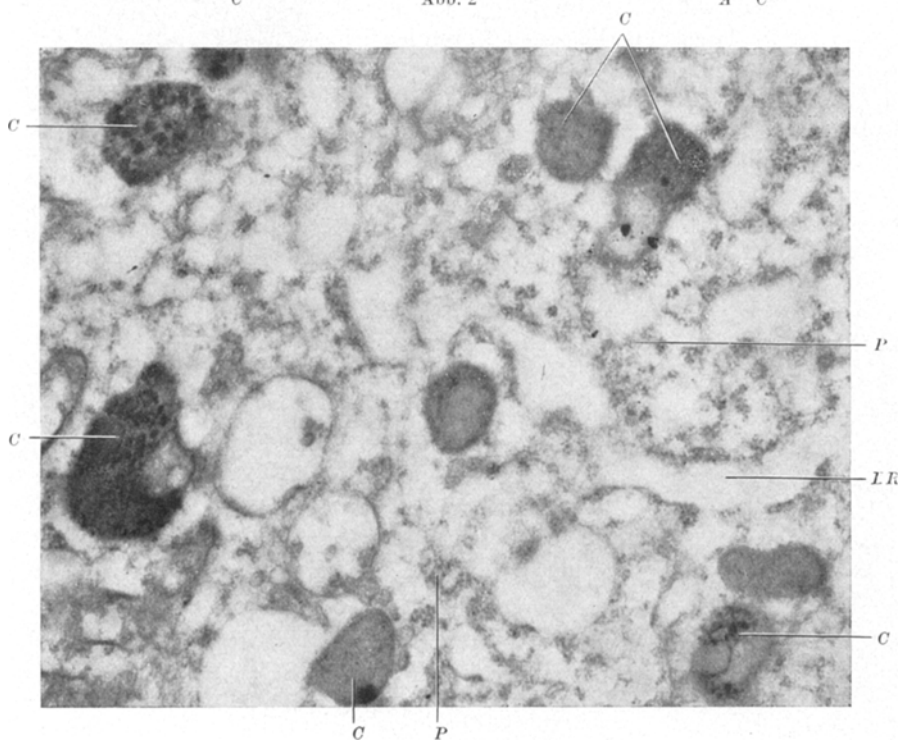


Abb. 3

Erörterung der Befunde

Goldhamster, denen metallisches Tellur in Form eines subcutanen Depots beigebracht worden war, zeigten nach Überlebenszeiten von 14 Tagen bis zu 3 Monaten konstant eine Verfärbung des Zentralnervensystems und anderer Körperorgane. Die Gehirne der Tiere ließen

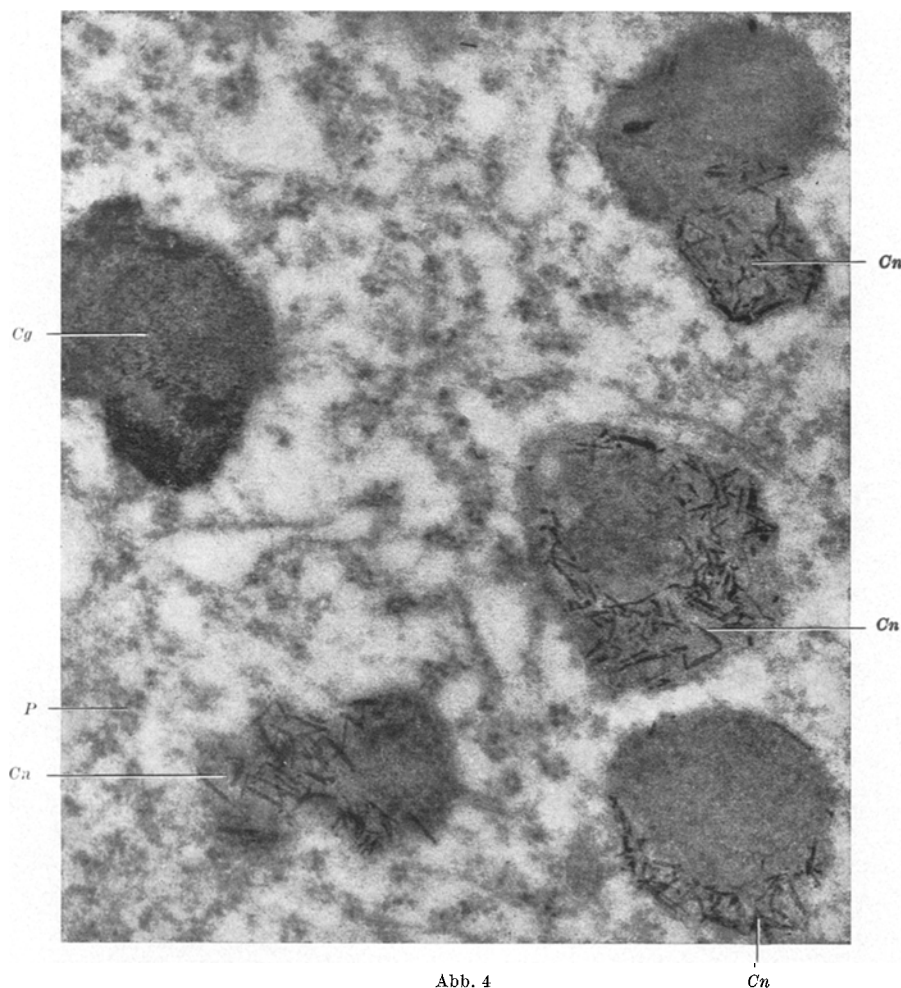


Abb. 4

Abb. 2. Tellurdepot 800 mg. Überlebenszeit 27 Tage. Dorsale Großhirnrinde. Kontrastreiches Material speichernde Cytosomen (C) im perikariellen Cytoplasma von Nervenzellen (P) und in Fortsätzen von Astrocyten (A). N Nervenzellkern. 4800:1

Abb. 3. Tellurdepot 1600 mg. Überlebenszeit 29 Tage. Perikaryon einer Nervenzelle aus der Großhirnrinde. Starke Vermehrung von Cytosomen (C), die zum Teil kontrastreiche Einlagerungen erkennen lassen. P Paladegranula, ER Endoplasmareticulum. 21600:1

Abb. 4. Tellurdepot 1600 mg. Überlebenszeit 29 Tage. Bereich aus dem Perikaryon einer Nervenzelle der Großhirnrinde. In Cytosomen teils amorphe feingranuläre (Cg) teils nadelförmige Einlagerungen (Cn) von hohem Kontrast. P Paladegranula. 43200:1

lichtmikroskopisch die durch die Untersuchungen von JAHNEL, PAGE u. MÜLLER sowie von PENTSCHEW bekannt gewordene, nahezu ausschließlich auf die graue Substanz beschränkte celluläre, granuläre Tellurspeicherung erkennen. Die diesem makroskopisch und lichtmikroskopisch recht eindrucksvollen Befund zugrunde liegenden feineren Strukturverhältnisse, waren im Elektronenmikroskop faßbar. In einem großen

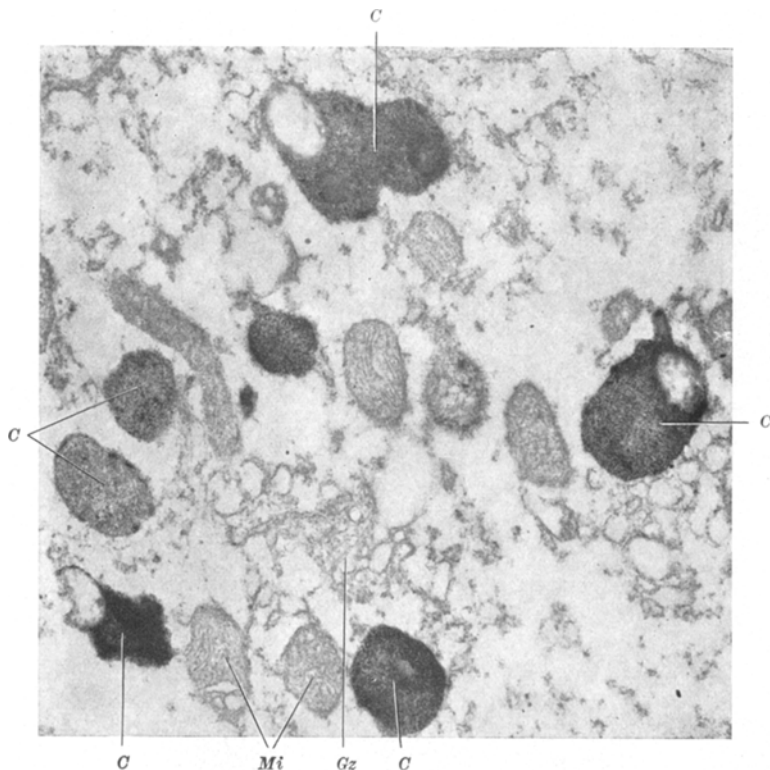


Abb. 5. Tellurdepot 800 mg. Überlebenszeit 30 Tage. Großhirnrinde. Cytoplasmatischer Fortsatz eines Astrocyten. Vermehrung von Cytosomen (C), die zum Teil reichlich feingranuläre Einlagerungen enthalten. Mi Mitochondrien, Gz Golgizone. 21 600:1

Teil der Nervenzellen, in glösen Elementen, in und um Capillarwandungen ließ sich die Speicherung eines kontrastreichen stark elektronenstreuenden Materials innerhalb umschriebener, gegen das Cytoplasma meist durch Membranen abgegrenzter Körper nachweisen. Gleichartige rundliche Gebilde mit einem gegenüber dem Grundcytoplasma dichteren homogenen Inhalt wurden von RHODIN (1954), GANSLER u. ROULLIER (1956), ROULLIER u. BERNHARD (1956) als „Mikrobodies“ bezeichnet und als Vorstufen von Mitochondrien aufgefaßt. SCHULZ (1958) hat für diese, offenbar in verschiedener Variation auftretenden cytoplasmatischen

Körper den Sammelbegriff Cytosomen geprägt. Im Cytoplasma normaler Nervenzellen des Goldhamsters kommen Cytosomen nur ganz vereinzelt vor, spärlich finden sich in ihm stärker osmiophile Einschlüsse, die vielfach randständige Vacuolen enthalten („Liposomen“).

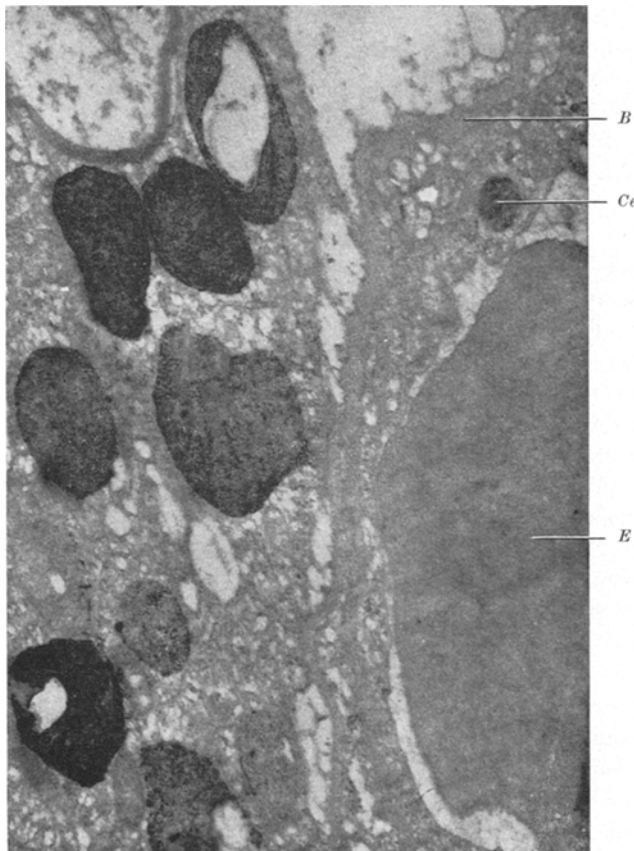


Abb. 6. Tellurdepot 1600 mg. Überlebenszeit 29 Tage. Kleines speicherndes Cytosom (*Ce*) im Endothelcytoplasma einer Capillare. Häufung von großen Cytosomen in perikapillären Cytoplasma-bereichen, die feingranuläres Material, zum Teil in dichtester Packung, enthalten. *B* Basalmembran, *E* Erythrocyt. 21 600:1

Das vermehrte Auftreten von Cytosomen im Cytoplasma von Nervenzellen im Rahmen der Speicherung einer körperfremden Metallverbindung ist bemerkenswert. Zur Frage der formalen Entstehung dieser Organellen ist bisher wenig Gesichertes bekannt geworden. Ursächlich wurde das Auftreten der Cytosomen ganz allgemein mit einem Reizzustand der Zellen in Verbindung gebracht (SCHULZ 1958). Das Phänomen der „granulären Speicherung“ wurde seinerzeit im Rahmen des Problems der

vitalen Färbung tierischer Zellen eingehend diskutiert (MÖLLENDORF 1926). Elektronenmikroskopisch ist bisher verschiedentlich die Aufnahme von feinpartikulärem Material in die Zelle untersucht worden. Es wurde dabei zum Teil eine vacuoläre Speicherung vorgefunden. Häufiger wurde jedoch Stoffspeicherung und -anreicherung in Cytosomen beobachtet. (Organische Eisenverbindungen: SCHULZ 1956, RICHTER 1957; kolloidales Siliciumdioxid: POLICARD, COLLET 1957; kolloidales Gold: HARFORD, HAMLIN u. PARKER 1957). Innerhalb dieser Körper scheinen ganz allgemein Stoffverarbeitungs- bzw. Abbauvorgänge weiter fortzuschreiten. Hierfür sprechen unter anderem die Beobachtungen, die an Alveolarmakrophagen der Lunge von SCHULZ (1958) sowie von KARRER (1958), an Makrophagen der Milz von STOEKENIUS (1957) getroffen wurden. Ihre offenbare Fähigkeit zur Stoffspeicherung und Stoffverarbeitung läßt daran denken, daß Enzyme an der stofflichen Zusammensetzung der Cytosomen wesentlichen Anteil haben. Vielfach neigte man dazu, diese Körper als speichernde Mitochondrien aufzufassen, die durch diese Funktion eine strukturelle Veränderung erfahren hätten. Für solche Annahmen sind keine überzeugenden Befunde beigebracht worden. Sowohl der Feinbau der Mitochondrien als auch ihre Natur als Multi-enzymssystem und ihre Funktion im Metabolismus der Zelle sprechen dagegen (MILLER 1958).

Es ergibt sich aus unseren Befunden, daß die Aufnahme und Ablagerung in Cytosomen ausschließlich das feinstrukturelle Korrelat der granulären Tellurspeicherung darstellt. Das Tellur scheint in Form eines seiner leicht löslichen Verbindungen, eventuell eines Tellurites, die Zellmembran zu passieren, wird dann schnell aus dem Grundcytoplasma eliminiert und in unlöslicher Form innerhalb von membranbegrenzten Speicherorten abgeschieden. PENTSCHEW hat auf Grund einer makroskopischen Verfärbung bei fehlender „granulärer Speicherung“ im Zentralnervensystem der Katze eine diffuse Durchtränkung der Zellen mit kolloidalem Tellur angenommen. Wir konnten weder in frühen noch in späten Stadien der cytosomaren Speicherung eine diffuse feinste Präcipitation oder andere Spuren des Metalls im Grundcytoplasma der Nervenzellen feststellen. Es ist leicht einzusehen, daß die beginnende, auf die Cytosomen beschränkte Ablagerung lichtmikroskopisch noch nicht als granuläre Speicherung zu imponieren braucht, wenn sie sich auch makroskopisch schon in einer deutlichen Verfärbung der grauen Substanz des Zentralnervensystems ausdrücken kann.

Die Form, in der das stark elektronenstreuende Material auftrat war nicht einheitlich. Eine feinkörnige „amorphe“ wechselnd dichte Verteilung von Einzelpartikeln, die eine Größe von etwa 50–80 Å haben, überwog. Nicht selten waren neben der feinkörnigen Ablagerungsform das Auftreten von locker und regellos in der cytosomaren Grund-

substanz verteilten Stäbchen bzw. von nadelförmigen Gebilden zu beobachten. Die Abmessungen waren in gewissen Grenzen einheitlich und betrugen in der Längsachse um 1000 Å und in der Querachse 100–200 Å. Für ihre Kristallnatur sprechen Formregelmäßigkeit, lineare Begrenzung und scharfwinkelige Spitzen.

PENTSCHEW hat hervorgehoben, daß zwischen der Ausbreitung der Tellurspeicherung im Zentralnervensystem und dem Verhalten basischer Farbstoffe gewisse Ähnlichkeiten bestehen, während sich das Metall und saure semikolloidale Farbstoffe im Tierexperiment gegensätzlich verhalten. Es ist gewiß naheliegend, Beziehungen zu den bei Vitalfärbung des Zentralnervensystems festgestellten Gesetzmäßigkeiten zu suchen. Doch sind die dabei zu berücksichtigenden Probleme zu vielschichtig und zu wenig geklärt, als daß ihre Erörterung zur Deutung unserer feinstrukturellen Befunde beitragen würde. Erwähnt sei jedoch, daß DEMPSEY u. WISLOCKI (1955), die am Zentralnervensystem eine „Vitalfärbung“ durch langzeitige orale Zufuhr von Silbernitrat erreichten, eine Reduktion und Ablagerung des in ionaler Form applizierten Silbers lediglich in den auch mit Trypanblau färbbaren Örtlichkeiten des Zentralnervensystems und zwar vornehmlich im Bereich der sogenannten Basalmembran der Capillaren fanden. Sie nahmen an, daß diese Barriere reduzierbare toxische Substanzen ausfiltert und ausfällt. Wir haben beim Tellur eine Reduktion bzw. Ausfällung innerhalb der Basalmembran der Hirncapillaren jedoch nicht feststellen können. Auch der extracelluläre Raum, der in der Großhirnrinde durch ein wahrscheinlich Mucopolysaccharide enthaltendes Interzellularfugensystem gebildet wird (HAGER 1959; HORSTMANN u. MEVES 1959), blieb frei von den Ablagerungen.

Aus der Feststellung, daß sich Tellur in Endothelzellen, im Cytoplasma von Astrocyten, stellenweise in pericapillären Cytoplasmabereichen, in großer Regelmäßigkeit und Häufung aber in den Perikarien der Nervenzellen nachweisen ließ, ergeben sich nur wenige Hinweise auf Weg und Veränderung des Metalls vom Depot zu den intracellulären Ablagerungsstätten. JAHNEL, PAGE u. MÜLLER nahmen an, daß das metallische Tellur am Depotort ganz allmählich zu telluriger Säure, vielleicht auch zu Tellursäure oxydiert wird und daß diese leicht resorbierbaren Verbindungen auf dem Blutweg in die Organe gelangen, um dort wieder zu Tellur oder zu einem seiner Oxyde reduziert zu werden. In welcher chemischen Zustandsform das Metall intracellulär zur Ablagerung kommt, konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Die genannten Autoren kamen jedoch auf Grund von Experimenten mit frischen Hirnstückchen *in vitro* zu dem Schluß, daß die Reduktion von tellursauerm Natrium zu Tellur im Hirngewebe wohl nicht durch Stoffwechselprodukte wie etwa Milchsäure erfolgt, sondern in Form einer fermentativ gesteuerten Reaktion stattfindet. Gewisse Hinweise auf die Art dieser Reaktion ergeben

sich aus enzymhistochemischen Untersuchungen, die in jüngerer Zeit von BARNETT u. PALADE (1957, 1958) durchgeführt wurden. Diese hatten zum Ziel, die Aktivität des Dehydrogenasesystems feinstrukturellen Bereichen innerhalb der Zelle zuzuordnen. Frisches Gewebe (unter anderem Herzmuskel) wurde mit Natriumtellurit inkubiert, das als Wasserstoff-acceptor dienen sollte. Elektronenmikroskopisch wurden als vorwiegend in enger örtlicher Beziehung zu Mitochondrienstrukturen stehende Reaktionsprodukte feinkörnige Partikel und nadelförmige Kristalle festgestellt. Letztere stimmen in Dimension und Form mit den von uns in Cytosomen nachgewiesenen Kristallen überein. Die amorphen feingranulären Präcipitate wurden als Tellurmonoxyd, die Kristallnadeln als Tellur angesprochen. Es ist daher in Betracht zu ziehen, daß bei dem von uns in Nervenzellen beobachteten cytosomaren Speicherungsphänomen Tellur in Form von sich chemisch unterscheidenden Produkten zur Ablagerung gelangt. BARNETT u. PALADE führen im Rahmen ihrer enzymhistochemischen Arbeiten ältere Beobachtungen über die leichte Reduzierbarkeit des Tellurits durch lebende Bakterien, Hefezellen und Pflanzenzellen zu schwarzen unlöslichen Verbindungen an. WACHSTEIN (1949) rief den Gebrauch des Natriumtellurits als Reagens wieder ins Leben, indem er seine Verwendbarkeit für den Nachweis der endogenen Dehydrogenase am lebensfrischen tierischen Gewebe hervorhob. Ob an der in der lebenden Zelle innerhalb der Cytosomen stattfindenden Reduktion von Tellurverbindungen ausschließlich das Dehydrogenasesystem beteiligt ist, läßt sich jedoch nicht entscheiden. Doch bietet die Fähigkeit der Zellen zur Eliminierung der Tellurverbindungen aus dem Cytoplasma, sowie zur offenbar unter Enzymwirkung innerhalb der Cytosomen ablaufenden Reduktion der Tellurite zu unlöslichen Verbindungen bzw. zum elementaren Metall für die von PENTSCHEW hervorgehobene Widerstandsfähigkeit der Nervenzellen bei der experimentellen chronischen Tellurvergiftung eine gewisse Erklärung.

Zusammenfassung

Goldhamstern wurde Tellur als subkutan Depot in Dosen von 100 bis 1600 mg verabreicht. Nach Überlebenszeiten von Wochen bis Monaten war am Zentralnervensystem makroskopisch eine Verfärbung der grauen Gebiete, lichtmikroskopisch eine celluläre Speicherung tiefdunkler Granula zu erkennen, an der vornehmlich die Nervenzellen beteiligt waren. Im Elektronenmikroskop ließ sich im Cytoplasma von Nervenzellen, glösen Elementen und in Capillarendothelzellen eine Vermehrung von Cytosomen erkennen. Nur innerhalb dieser Körper war eine dichte Speicherung von teils in feingranulärer, teils in kristalliner Form vorliegenden kontrastreichen Substanzen nachzuweisen. Das Grundcytoplasma und die übrigen Zellorganellen blieben frei. Das Metall

scheint am Depotort nach Oxydation zu einem Tellurit in die Blutbahn zu gelangen. Nach Aufnahme durch die Zellen dürfte eine schnelle Eliminierung der Tellurverbindungen aus dem Grundcytoplasma und Anreicherung in Cytosomen erfolgen. Dort läuft offenbar unter Enzymwirkung eine Reduktion der Tellurite zu unlöslichen Verbindungen oder zum elementaren Metall ab. Für diese Deutung sprechen verschiedene, von anderer Seite beim histochemischen Dehydrogenasenachweis mit Natriumtellurit sowie bei Einwirkung von Tellurit auf Bakterien und lebensfrische pflanzliche und tierische Zellen und Gewebe getroffene Feststellungen.

Literatur

- BARNETT, R. J., and G. E. PALADE: Histochemical demonstration of the sites of activity of Dehydrogenase system with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 577 (1957).
- BARNETT, R. J., and G. E. PALADE: Applications of histochemistry to electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.* **6**, 1 (1958).
- DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: The use of silver nitrate as a vital stain, and its distribution in several mammalian tissues as studied with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 111 (1955).
- GANSLER, H., et C. ROUILLER: Modifications physiologiques et pathologiques du chondriome. *Schweiz. Z. Path.* **19**, 217 (1956).
- HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur der sogenannten Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetieres. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 574 (1959).
- HARFORD, C. G., and A. HAMLIN: Electron microscopy of hela cells after the ingestion of colloidal gold. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 749 (1957).
- HORSTMANN, E. u. H. MEVES: Die Feinstruktur des molekularen Rindengraues und ihre physiologische Bedeutung. *Z. Zellforsch.* **49**, 569 (1959).
- JAHNEL, F., I. H. PAGE u. E. MÜLLER: Über die Beziehungen des Tellurs zum Nervensystem. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **142**, 214 (1932).
- JAHNEL, F., I. H. PAGE u. E. MÜLLER: Über die Speicherung eines antisiphilitischen Heilstoffes (des Tellurs) in der Hirnsubstanz. *Naturwissenschaften* **1933**, 416.
- KAREER, H. E.: The Ultrastructure of Mouse Lung: The Alveolar Macrophage. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 693 (1958).
- MILLER, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **42**. Tagung geh. in Wien vom 22. bis 26. April 1958.
- MÖLLENDORF, W. v.: Vitale Färbung. In: *Enzyklopädie der mikroskopischen Technik*. Hrsg. R. Krause, S. 697. Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg 1926.
- PALADE, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. *J. exp. Med.* **95**, 285 (1952).
- PENTSCHKEW, A.: Die vitale Tellurfärbung und Speicherung sowie ihre Bedeutung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **102**, 749 (1934).
- POLICARD, A., et A. COLLET: Etude au microscope électronique du granulome pulmonaire silicotique experimental. *Presse méd.* **65**, 121 (1957).
- RHODIN, J.: Correlation of Ultrastructural Organization and Function in normal and experimentally Changed Proximal Convoluted Tubule Cells of the Mouse Kidney. Thesis, Karolinska Institutet Stockholm, Aktiebolaget Godvil 1954.

- RICHTER, G. W.: A Study of Hemosiderosis with the aid of Electron microscopy. *J. exp. Med.* **106**, 203 (1957).
- ROUILLER, C., and W. BERNHARD: „Microbodies“ and the Problem of Mitochondrial Regeneration in liver cells. *J. biophys. biochem. Cytol. Suppl.* **2**, 355 (1956).
- SCHULZ, H.: Vergleichende elektronenmikroskopische Beobachtungen zur intracellulären Eisenablagerung. *Exp. Cell Res.* **11**, 651 (1956).
- SCHULZ, H.: Die submikroskopische Pathologie der Cytosomen in den Alveolar-makrophagen der Lunge. *Beitr. path. Anat.* **119**, 71 (1958).
- STOECKENIUS, W.: Morphologische Beobachtungen beim intracellulären Erythrocytenabbau und der Eisenspeicherung in der Milz des Kaninchens. *Klin. Wschr.* **1957**, 760.
- WACHSTEIN, M.: Reduction of potassium tellurite by living tissues. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **72**, 175 (1949).

Dr. med. et rer. nat. H. HAGER, München 23, Kraepelinstraße 2