

血脳関門破壊時と glucocorticoid による修復時の カテコラミン動態に関する蛍光顕微鏡的研究

成瀬 昭二・小竹 源也

Histochemical Study of Dynamics of Brain Catecholamines in Blood-Brain-Barrier Damage and Its Change following Glucocorticoid Treatment

SHOJI NARUSE and GENYA ODAKE

Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Summary

Histochemical examinations of the cerebral cortex of rats were performed using the Falck-Hillarp method, to observe an enzymatic blood-brain barrier mechanism of intracerebral capillary endothelium and a repair-mechanism of damaged blood-brain barrier with glucocorticoids.

After depletion of the endogenous monoamines with a large dose of reserpine, dopamine and trypan blue were given intraperitoneally to the three groups of rats; control group, cold injury group, and cold injury group treated with dexamethazone.

In the control group, dopamine and trypan blue remained in the capillary lumen and had no penetration into the cerebral parenchyma.

In the cold injury group, dopamine and trypan blue penetrated into cerebral parenchyma freely through the endothelium in the edematous regions. Dopamine was uptaken into neurons and astrocytes, and trypan blue penetrated into neuropil in the edematous regions.

In the cold injury group treated with dexamethazone, dopamine was uptaken into the capillary endothelium in the edematous regions. Trypan blue was not found in the capillary endothelium.

From these findings, it is concluded that the capillary endothelium loses an enzymatic barrier mechanism by the cold injury, but that dexamethazone restores the protective function of the capillary endothelium to dopamine-penetration into the cerebral parenchyma. It is suggested that dexamethazone activates an enzymatic reaction in the endothelium or produces a structural repair of the endothelial basement membranes and astrocytic feet.

Key words: blood-brain barrier, endothelium, catecholamine, dexamethazone

I はじめに

血液脳関門(B-B-B)の破綻にて生じる脳浮腫は、臨床医にとって常に大きな問題となっている。そのため、B-B-Bの機構に関する研究が種々の方面からなされているにもかかわらず、いまだ十分な結論が得られていない。しかし近年、電顕の発達により、その存在部位と

して脳内血管内皮細胞が注目されている。また組織化学の面からも、脳内血管内皮細胞にはいろいろな酵素が存在して、物質の出入りに対し活発な働きをしていることが証明されている。

一方、脳浮腫の治療法として glucocorticoid が広く用いられているが、作用機序はいまだ明らかでない。特に、glucocorticoid の B-B-B 修復作用に対する形態学的

京都府立医科大学脳神経外科

〔連絡先：〒602 京都市上京区河原町広小路、京都府立医科大学脳神経外科、成瀬昭二〕

1978年5月31日 受稿

な研究では、脳浮腫による変化を軽減するだけという定量的所見のみしか捉えられていない¹¹⁾。

そこで、今回著者らは、酵素活動の活発なこの内皮細胞に注目し、その機能および形態変化を知るため、catecholamine (今回の報告では dopamine を用いた) を tracer として、その動態の観察を Falck-Hillarp 法⁵⁾にて行った。さらに、glucocorticoid がこれにどのように作用するかをも研究し、若干の興味ある結果が得られた。Dopamine を tracer に用いるこの研究法は、tracer 自体が神経細胞に含有される生理的物質であるため、horseradish peroxidase を tracer とする電顕による形態学的研究よりも、実際の病態に近い状態を観察できる利点があり、脳浮腫研究法としてはユニークなアプローチと考える。

Ⅱ 方 法

100～120 gr のウィスターラット 50匹を以下の群に分けた。①第1群：B-B-B 破壊群20匹、②第2群：B-B-B 破壊し、glucocorticoid を投与した群20匹、③第3群：対照群10匹。これら3群のすべてに後記薬剤を投与して、脳内毛細血管内皮細胞における dopamine の捕捉を比較検討した。

1. B-B-B 破壊作成法

ラットの右頭頂骨に直径3mmの骨窓をあけ、dry ice と iso-pentane で -60°C に冷却した銅柱を硬膜上から30秒間当てて、凍結損傷を作成した。

2. Glucocorticoid 投与方法

凍結損傷直後より、dexamethazone 2 mg/kg を1日3回 (合計 6 mg/kg/day) 腹腔内投与し、48時間後の屠殺まで続けた。全投与量は12 mg/kgである。

3. 各種薬剤投与方法

前述の3群の各々について、屠殺18時間前に reserpine 2.5 mg/kgを投与し (これは、正常の脳内 catecholamine を消去する目的である)、6時間前に1% trypan blue 1.5 ml を投与し (B-B-B 破壊範囲を、肉眼的および蛍光顕微鏡的に知る目的である)、30分前に dopamine 50 mg/kg を投与した。これら薬物はすべて腹腔内投与した。

4. Falck-Hillarp 法による蛍光組織観察法⁵⁾

屠殺後ただちに大脳を摘出し、dry ice + iso-pentane (-60°C) に入れて瞬間凍結させ、 -35°C 5日間、 -20°C 24時間、 $+35^{\circ}\text{C}$ 12時間、 60°C 1時間で真空乾燥させた後、 80°C で、paraformaldehyde のガスに1時間さらし、無蛍光パラフィンに真空包埋して、ブロックを作成した。次いで6 μ の切片を切り、オリンパス製蛍光顕微鏡 model FLMを用い、410 m μ の光で excite し、組織より



Fig. 1 Cerebral cortex of the control group of rats.

Faintly green, varicose fluorescence of dopamine are seen sparsely along the nerve fibers (arrows). Neuropils shows faintly green fluorescence. No extravascular red fluorescence of trypan blue is demonstrated. ($\times 200$)

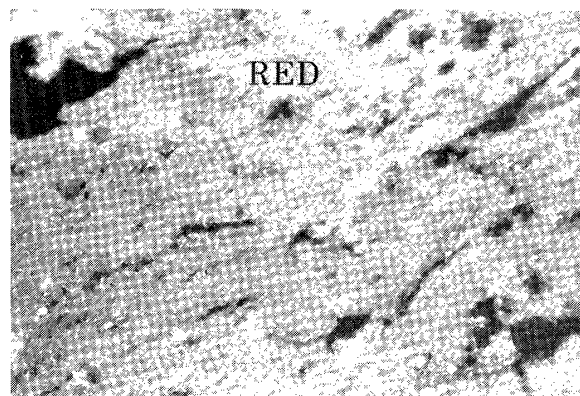


Fig. 2 Central area of the cold injured lesion.

No histological architecture is identified and only intense red fluorescence of trypan blue (RED) is diffusely seen. ($\times 200$)

発する二次蛍光を Y-50 フィルターを通して観察するとともに、ASA 100昼光用リバーサルカラーフィルムに記録した。

Ⅲ 所 見

1. 対照群

大脳皮質には (Fig. 1), 小さな varicosities を有する細い緑色の catecholamine 含有線維が散在性に認められるのみで、neuron, glial cell, 毛細血管内皮細胞内には蛍光は認められず、dopamine の進入はないといえる。Trypan blue は血管内に留まり、赤色の蛍光を呈している。

2. B-B-B 破壊, glucocorticoid 非投与群

④ 損傷中心部の大脳皮質は強い破壊巣を呈し、正常の構造は崩れ、trypan blue の発する赤色蛍光がび慢性に認められるのみである (Fig. 2)。対照群でみられたcate-

choline 含有線維をはじめ, neuron や glial cell は認められない。

② 損傷の周辺部の皮質では, trypan blue はほとんどが血管内に留まっているか, 進入しても neuropil にみられるのみである。しかし, dopamine は脳実質内に取り込まれ, glial cell, neuron の細胞体や線維に緑色の蛍光が認められる (Fig. 3 a, b)。また損傷にて切断された線維に, 軸索流で貯留された dopamine が認められる部分もある (Fig. 3 c)。内皮細胞体内には trypan blue, dopamine の蛍光は認められない。

③ 凍結損傷の反対側の皮質は対照群と同様の所見で, 微細な蛍光繊維の散在が認められるのみで, neuron, glial cell はもとより, 内皮細胞にも蛍光は認められず, trypan blue, dopamine は脳実質内へ進入していない (Fig. 4)。

3. B-B-B 破壊群 + glucocorticoid 投与群

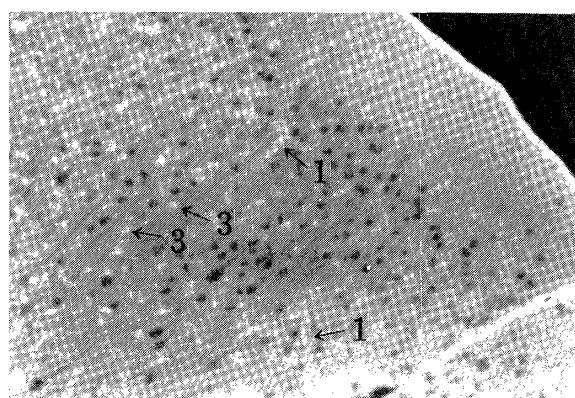
① 損傷中心部の皮質では, glucocorticoid 非投与群と同様に組織の破壊が強く, neuron, glial cell, 血管等の正常構造の存在は認められず, trypan blue の赤色の蛍光がび慢性に認められるのみである (Fig. 5)。

② 損傷周辺部の皮質では, glucocorticoid 非投与群と所見が異なる。すなわち, 毛細血管内皮細胞内に dopamine が発する緑色の蛍光が認められ, 脳実質内の neuron, glial cell にはほとんど取り込みが認められない (Fig. 6)。Trypan blue は neuropil にわずかに進入が認められ, 背景を少し赤色に染める位で, glucocorticoid 非投与群との差は明確には認められない。この内皮細胞に認められる dopamine の蛍光は, 損傷周辺部のみに特異的で, 遠く隔たるにしたがって認められなくなり, 対照のそれと同様の所見を呈するようになる。

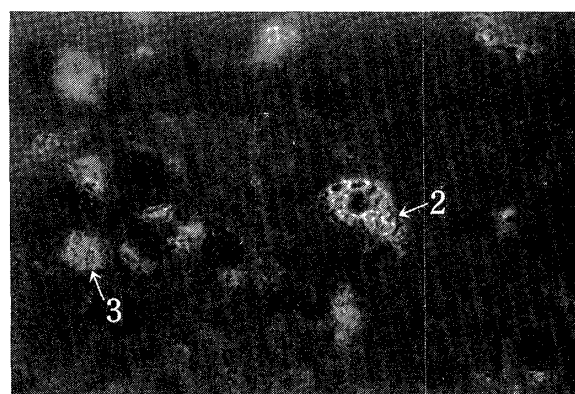
③ 損傷と反対側の皮質では対照群と同様で, 内皮細胞には蛍光は認められず, neuron や glial cell にも dopamine や trypan blue の進入が認められない (Fig. 7)。

4. 以上の所見のまとめ

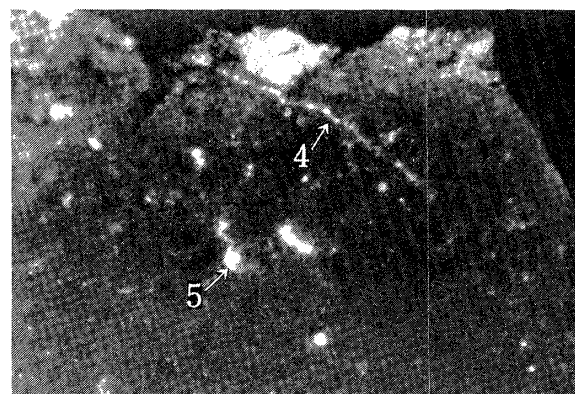
正常の場合, 大脳皮質では, dopamine, trypan blue は脳実質内へ進入せず, 毛細血管内皮細胞にも取り込みは認められない。凍結損傷をおこすと, 損傷の強い中心部では組織が強く破壊されて, trypan blue の進入のみが認められる。この所見は glucocorticoid を投与しても変化が認められない。損傷の周辺部において, glucocorticoid 非投与群では dopamine は neuron や glial cell に取り込まれているが, glucocorticoid 投与群では dopamine が毛細血管内皮細胞内に留まり, それより先の脳実質内進入の程度が非常に軽くなっている。



a



b



c

Fig. 3 Peripheral area of the cold injured lesion.

a) and b) Red fluorescence of trypan blue is seen in the capillary lumen (arrows 1) and very faintly in neuropil. Green fluorescence of dopamine is diffusely demonstrated in the neurons (arrow 2) and glial cells (arrows 3).

a) $\times 100$ b) $\times 400$

c) Nerve fibers with intense green fluorescence of dopamine is observed (arrow 4), suggesting that these fibers were transected near by the cold injured lesion and dopamine was stored at their proximal stump by axoplasmic flow (arrow 5).

($\times 100$)

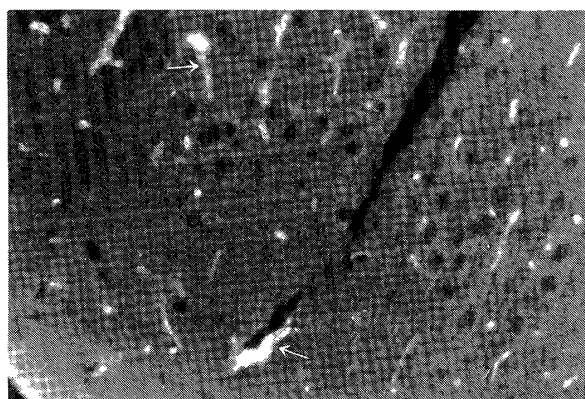


Fig. 4 Cerebral cortex of the uninjured hemisphere. No intense green fluorescence of dopamine is demonstrated in the cerebral parenchyma and capillary endothelium. Red fluorescence of trypan blue is seen in the capillary lumens (arrows). ($\times 200$)

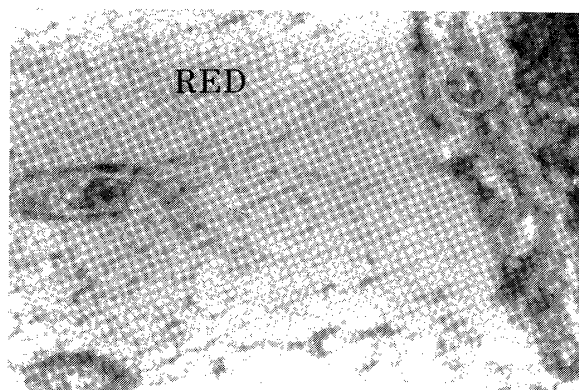
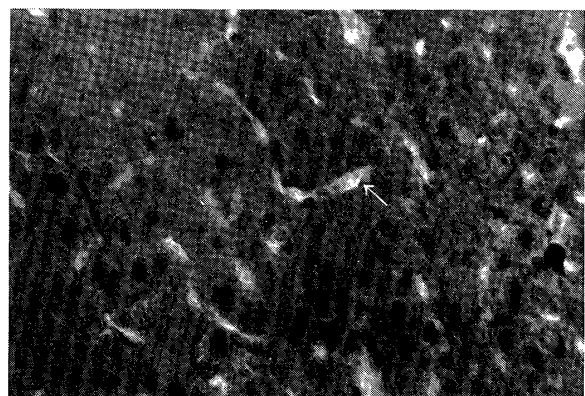
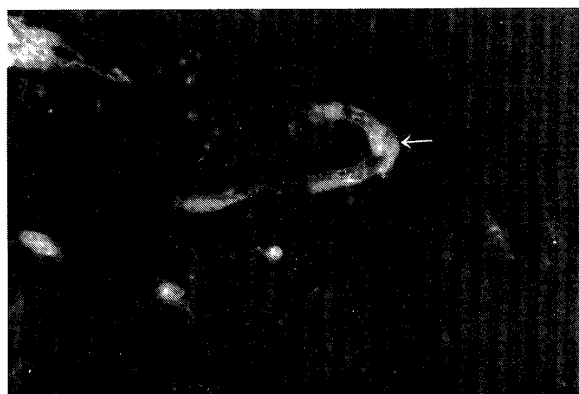


Fig. 5 Central area of the cold injured lesion, treated with dexamethazone. No architecture is identified and intense red fluorescence of trypan blue (RED) is seen diffusely. These findings are almost same as in non-treated lesions demonstrated on Fig. 2. ($\times 200$)



a



b

Fig. 6 Peripheral area of the cold injured lesion, treated with dexamethazone.

Green fluorescence of dopamine is seen in the capillary endothelium (arrows). No intense fluorescence of dopamine is seen in the neurons and glial cells, that is found in non-treated lesion on Fig. 3. Red fluorescence of trypan blue is seen in the capillary lumens. a) $\times 200$ b) $\times 400$

Ⅳ 考 察

B-B-B の形態学的研究は、電顕で著しい進歩を遂げた。すなわち、脳内の毛細血管内皮細胞の構造が他の組織のそれと異なることが明らかにされ、ここに B-B-B の存在が示唆されている。Reese, T. S. と Karnovsky, M. J.²⁰⁾ によると、脳内血管内皮細胞は、隣接する内皮細胞間に tight junction を有すること、pinocytic vesicle が非常に少ないこと、pore や fenestration のような構造がないこと、内皮細胞基底膜が astrocyte の foot で取り囲まれており、間隔が狭いことなどの特長があり、物質透過を困難ならしめているとしている。また平野⁹⁾ は、horse-radish peroxidase を tracer として用いた実験的脳浮腫の電顕所見から、B-B-B 破壊時の内皮細胞の形態学的変化

をまとめている。それによると、第 1 に tight junction が開くこと、第 2 に pinocytic vesicle ができて tracer を運ぶようになること、第 3 に内皮細胞に不規則な突起ができ、大量の液を取り込むこと、第 4 に細胞膜が透過性を増し、拡散現象で物質が通ようになること、第 5 に fenestration が新生されること、などの変化が認められている。この結果から、脳血管内皮細胞に形態学的な B-B-B の機構が存在していると考えられている。しかしこの実験では、tracer として、非生理学的物質で、しかも高分子量の物質を用いているため、実際の B-B-B の機構が現れているとは必ずしも言えない点がある。理想的には、水、糖、各種イオンのような生理的物質の動態を形態学的に捉えることができれば良いと思われるが、現実には技術上困難な問題である。

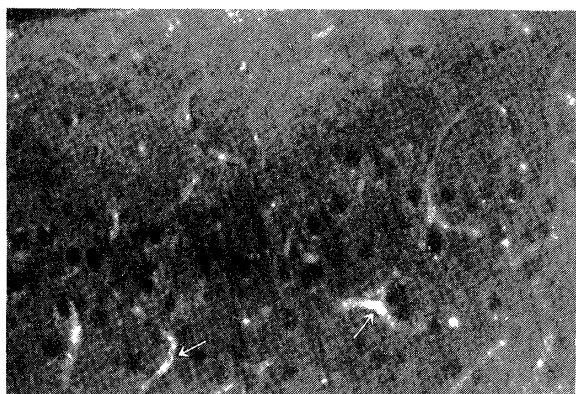


Fig. 7 Cerebral cortex of the uninjured hemisphere, treated with dexamethazone.

No intense green fluorescence of dopamine is seen in the cerebral parenchyma and capillary endothelium. Red fluorescence of trypan blue is shown in the capillary lumens (arrows). ($\times 200$)

一方、生化学的方面からみて、脳血管内皮細胞は代謝的に非常に活発な組織で、多くの酵素が含まれていることが説明されている¹⁹⁾。そしてこれらの酵素が、血管内腔と脳実質との間の物質移動を control し、機能的な B-B-B の働きをしていると考えられる。その中でも、L-dopa や 5-hydroxytryptophan 等の monoamine 前駆物質に対する代謝学的、機能的 B-B-B の存在は、すでに Bertler, Å. ら¹⁾, Owman, Ch. と Rosengren, E. ¹⁶⁾, de la Torre, J. C. ⁴⁾, Hardebo, J. E. ら⁸⁾によって報告されている。すなわち L-dopa の場合を例にとると、これが毛細血管内皮細胞内に取り込まれ、dopa decarboxylase によって dopamine に代謝され、さらに dopamine は monoamine oxydase (MAO) にて分解されて脳内進入が阻止されることが明らかにされている。この所見は、Svendgaard, N. -Aa. ら²²⁾の脳と虹彩の相互移植による研究や、Björklund, A. ら²⁾の新生血管での研究等により、脳血管に特有なもので、修復可能な B-B-B 機構であることが知られている。これらの研究は主として Falck-Hillarp 法による観察からなされており、脳の生理的物質である catecholamine およびその前駆物質を、形態学的にきわめて鋭敏にとらえる利点がある。そのため、前述のごとく生理的物質を tracer に用いられる点で、より理想的な研究方法の一つと言える。

さて、今回の我々の研究は、前駆物質に対して存在する B-B-B が dopamine そのものの投与の場合どうか、また glucocorticoid 投与にてどのように変化をうけるかを観察したものである。前者の研究は、すでに Hamberger, A. と Hamberger, B. ⁷⁾, 大森¹⁴⁾によって報告されており、今回報告の glucocorticoid 非投与群にお

ける観察とほぼ同じ結果を得ている。すなわち正常の場合、area postrema 等のいわゆる B-B-B の存在しない部位を除くと、dopamine は脳実質内にはもちろん、血管内皮細胞にも取り込まれないが、B-B-B 破壊時には脳実質中に取り込まれ、trypan blue は neuropil に、dopamine は neuron に認められるとしている。我々の実験からは、脳実質内進入した dopamine の存在部位が少し異なる結果が得られ、neuron のみならず glial cell にも認められる。この所見は、内皮細胞→astrocyte→neuron という物質の移動ルートの可能性を示唆しており、Vise, W. M. ²³⁾の言うごとく、astrocyte そのものが物質移動路になっているとする説と一致する。

以上の実験結果を踏まえて、glucocorticoid 投与にて、dopamine に対する血管内皮細胞、neuron および astrocyte 態度がいかなる影響をうけるかについて検討した。

一般に glucocorticoid は、少量で効果を及ぼす薬理作用と、大量で効果を示す抗炎症作用や、免疫抑制作用があると言われ、このうち標的細胞に及ぼす薬理作用と免疫抑制作用は、最近のレセプター説にて説明されつつある¹⁰⁾¹⁵⁾。すなわちその機序は、標的細胞質中に存在するレセプターと結合して核内に入り、核内でクロマチンと結合し、DNA を活性化して作用蛋白を誘導するのであるとされている。しかし、抗炎症作用に関しては現在のところまったく不明で、その一部である脳浮腫改善作用との関係も明らかでない。

このように、不明である glucocorticoid の脳浮腫に対する作用を電顕を用いた形態学的変化から捉えようとする試みは、Long, D. M. ¹¹⁾, Maxwell, R. ¹²⁾によってなされている。それによると、glucocorticoid 投与時には白質における脳浮腫液の占める面積が小さいこと、astrocyte の腫張が少ないこと、neuron の破壊が軽いことなどの所見が認められるが、すべて定量的変化にすぎないとしている。そしてその作用機序として、glucocorticoid は、1)血管透過促進物質である histamine に拮抗する、2)非特異的に細胞膜を安定させ、膜輸送に影響を及ぼす、3)筋組織におけるよりも 5～10倍も多く含まれる脳内毛細血管内皮細胞のミトコンドリアを保護する、4) Lysosome を安定化して組織構造の維持を行う、5)細胞内のセメント物質を安定化し、物質の通過を低下せしめる、などの可能性を挙げている。

我々の実験をまとめ図示すると Fig. 8 のようになる。正常の場合、dopamine は血管内腔に留まっている(1)。しかし B-B-B 破壊時には毛細血管壁を素通りして、neuron や astrocyte に取り込まれる(2)。このルートには、astrocyte 内を通る場合と、astrocyte 同志の間隔を通る場

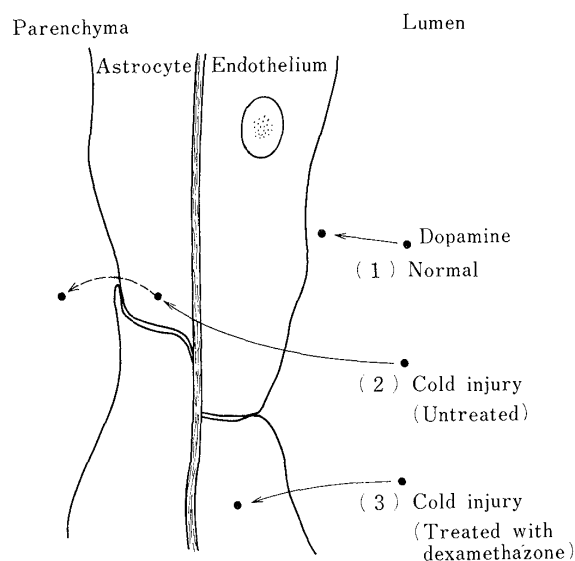


Fig. 8 Schematic representation of capillary endothelial function after injection of dopamine under several conditions.

In normal condition, dopamine does not penetrate into the endothelium and stays in the capillary lumen. (1)

In the cold-induced edema, dopamine enters the cerebral parenchyma freely through the endothelium and is uptaken into neurons and glial cells. (2)

In the cold-induced edema treated with dexamethazone, dopamine enters the endothelium and stays there without further entrance into the cerebral parenchyma. (3)

合とが考えられる。Glucocorticoid の投与の場合、dopamine は内皮細胞体に取り込まれるが、脳実質内には進入し難い(3)。

これらの結果から、glucocorticoid は dopamine が内皮細胞内から脳実質内へ進入するのを防ぐと言えるが、その作用機序に関して次の二つが考えられる。すなわち、1)内皮細胞体内で、酵素系に働きかけ、dopamine 代謝を高揚し、脳内進入を阻止するのか、2)内皮細胞基底膜や astrocyte の foot などを構造的に補修して、脳内進入を妨げるのかである。最近でも、Goldstein, G. W. と Diamond, I.⁶⁾ は脳血管内皮細胞は代謝的に active であると報告しており、この点からは前者の可能性が示唆される。しかし、代謝を高揚すると言っても、実際にはどのような酵素に働くかはわからず、また dopamine を速やかに分解させるのか、それとも単に MAO 活性を下げるだけのため、見かけ上 dopamine が蓄積されたように見えるのか、まったく不明である。この MAO 活性が glucocorticoid により低下する事実は Parvez, H. と Parvez, S.¹⁷⁾¹⁸⁾ により報告されており、さらに虚血脳で

も MAO 活性が下ると言われている¹⁹⁾ため、内皮細胞体内に dopamine が認められるのは、単に分解遅延のためにすぎないのかもしれない。しかしこの場合でも、dopamine は内皮細胞の基底膜をこえて、脳実質内へ進入していないのは事実で、これを考えると基底膜か astrocyte の foot が構造上の補強をうけたという可能性が高くなってくる。しかし今回の結果からのみでは決定的なことは言えず、他の方面からの検討が必要と思われる。さらにまた正常の場合でも、前駆物質である L-dopa は毛細血管内皮細胞体に進入できるが、dopamine の場合、内皮細胞膜を越えて細胞体内へ入れない理由は不明で、これの解明も必要と考えられる。

B-B-B 機構および glucocorticoid による、その修復作用の機序を追究するには、今後とも脳血管内皮細胞を中心に観察し、その働きを各方面から総合的に検討する必要があると思われる。

V 結 論

血液脳関門破壊時および、glucocorticoid によるその修復時のラットの脳内毛細血管内皮細胞の働きをみるため、dopamine を tracer に用いて Falck-Hillarp 法による形態学的観察を行い、次の所見が得られた。

1. 正常時には dopamine は毛細血管内腔に留まり、内皮細胞内には取り込まれない。

2. 凍結損傷による血液脳関門破壊時には、dopamine は内皮細胞を自由に通過し、脳実質内の astrocyte や neuron に取り込まれる。

3. 凍結損傷 + glucocorticoid 投与の場合には dopamine は内皮細胞内に留まり、脳実質内進入が阻止される。

以上の結果および、現在までに明らかになっている L-dopa に対する内皮細胞の enzymatic blood-brain barrier の存在を考慮に入れると、次のような結論が得られる。すなわち、内皮細胞に存在する enzymatic barrier は凍結損傷にて破壊されるが、glucocorticoid はこの内皮細胞の働きを活性化するか、または、内皮細胞基底膜の機械的補修を行うかのどちらかで、破壊された血液脳関門を修復すると考えられる。

本論文の要旨は、第36回日本脳神経外科学会総会(1977年、大阪)において発表した。

本研究は、昭和52年度文部省科学研究費補助(奨励研究A)から助成をうけた。

文 献

- 1) BERTLER, Å., et al.: The localization of monoaminergic blood-brain barrier mechanisms. *Pharmacol Rev* 18: 369-385, 1966
- 2) BJÖRKLUND, A., et al.: An enzymatic barrier mechanism for monoamine precursors in the newly-forming brain capillaries following electrolytic or mechanical lesions. *J Neurochem* 16: 1605-1608, 1969
- 3) DE LA TORRE, J. C.: Dynamics of brain monoamines. Plenum Press, New York, 1972, pp 87-106
- 4) DE LA TORRE, J. C.: Localization of dopamine in brain following administration of L-dopa and a decarboxylase inhibitor. *Adv Neurol* 2: 59-77, 1973
- 5) FALCK, B., et al.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem* 10: 348-354, 1962
- 6) GOLDSTEIN, G. W. & DIAMOND, I.: Transport properties of capillary isolated from the brain. pp 7-10, In Pappius, H. M. & Feindel, W. (eds): Dynamics of brain edema, Springer-Verlag, Berlin, 1976
- 7) HAMBERGER, A. & HAMBERGER, B.: Uptake of catecholamines and penetration of trypan blue after blood-brain barrier lesions. A histochemical study. *Z Zellforsch* 70: 386-392, 1966
- 8) HARDEBO, J. E., et al.: Experimental models for histochemical and chemical studies of the enzymatic blood-brain barrier for amine precursors. pp 233-244, In Cervos-Navarro, J., et al. (eds): The cerebral vessel wall. Raven Press, New York, 1976
- 9) 平野朝雄: 神経病理を学ぶ人のために. 医学書院, 東京, 1976年, pp 191-205
- 10) 河野 剛: ステロイドホルモンの Receptor, コルチコイド. *日本臨床* 32: 3288-3295, 1974
- 11) LONG, D. M.: The effects of glucosteroids upon cold induced brain edema. II. Ultrastructural evaluation. *J Neuropathol Exp Neurol* 30: 680-697, 1971
- 12) MAXWELL, R., et al.: The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema. Gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg* 34: 477-487, 1971
- 13) MOSKOWITZ, M. A. & WURTZMAN, R. J.: Acute stroke and brain monoamines. pp 153-166, In Scheinberg, P. (ed): Cerebrovascular diseases. Raven Press, New York, 1976
- 14) 大森祥司: アミンとその前駆物質に対する血脳関門の蛍光顕微鏡的研究. *京府医大誌* 82: 168-176, 1973
- 15) 大沢伸昭: ステロイドホルモンレセプター, コルチコステロイド. *総合臨床* 25: 2131-2136, 1976
- 16) OWMAN, CH. & ROSENGREN, E.: Dopamine formation in brain capillaries.—An enzymic blood-brain barrier mechanism—. *J Neurochem* 14: 547-550, 1967
- 17) PARVEZ, H. & PARVEZ, S.: The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical steroid. *Acta Endocrinol* 73: 509-517, 1973
- 18) PARVEZ, H. & PARVEZ, S.: The effects of metopirone and adrenalectomy on the regulation of the enzymes monoamine oxidase and catechol-o-methyl-transferase in different brain regions. *J Neurochem* 20: 1011-1020, 1973
- 19) RAPOPORT, S. I.: Blood-brain barrier in physiology and medicine. Chap. III., Raven Press, New York, 1976, pp 43-86
- 20) REESE, T. S. & KARNOVSKY, M. J.: Fine structural localization of blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 34: 207-217, 1967
- 21) STENEVI, U.: Regenerative properties of central monoamine neurons. Studies in the adult rat using cerebral iris implants as targets. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 51: 1-77, 1975
- 22) SVENDGAARD, N.-AA., et al.: Axonal degeneration associated with a defective blood-brain barrier in cerebral implants. *Nature* 255: 334-337, 1975
- 23) VISE, W. M.: Astrocytic processes: A route between vessels and neurons following blood-brain barrier injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 34: 324-334, 1975