

## Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen im Pigmentepithel der menschlichen Retina\* \*\*

W. Lerche

Universitäts-Augenklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Sautter)

Eingegangen am 12. Oktober 1973

### Electron-Microscope Studies of Structural Changes in the Pigment Epithelium of the Human Retina

*Summary.* Examination of the pigment epithelium of older men reveals various changes within the cell which should be regarded as degenerative. The morphologic changes consist of:

1. different-sized vesicles or vacuoles, which occur in groups or throughout the cytoplasm of the cell;
2. phagosomes, phagocytized parts of the outer segments;
3. giant membrane structures which sometimes show a continuous transition into the lateral cell membrane;
4. conglomerations of the long lamellae of ergastoplasm covering a huge area of the cell, and
5. round, homogeneous electron-dense bodies resembling the lipid bodies in the normal pigmented epithelial cell of the rabbit.

*Zusammenfassung.* Im Pigmentepithel älterer Menschen lassen sich verschiedene Strukturen nachweisen, die als degenerative Zeichen aufzufassen sind. Hierbei handelt es sich um

1. verschieden große Bläschen und Vacuolen, die einzeln oder zu Gruppen zusammengeschlossen im Cytoplasma der Zelle vorkommen,
2. sog. Phagosomen, phagocytisierte Abschnitte ehemaliger Außenglieder,
3. auffallende Membraneinfaltungen, die mit den seitlichen Zellmembranen in Zusammenhang stehen,
4. ausgeprägte Ergastoplasmalamellen, die große Areale der Zellen einnehmen,
5. homogene, rundliche, elektronendichte Körperchen, die den Lipoidablagerungen im normalen Pigmentepithel der Kaninchenretina ähneln.

Das Pigmentepithel steht in enger Beziehung zu den Rezeptorenaußengliedern und spielt wegen seiner Funktion im Vitamin A-Stoffwechsel beim Sehvorgang eine wichtige Rolle (Meier-Ruge, 1968). Darüberhinaus kommt den Pigmentepithelzellen auch bei der Ernährung der Netzhaut eine große Bedeutung zu, da nach Friedman, Kopald und

\* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

\*\* Auszugsweise vorgetragen auf dem 4. Kongreß der Europäischen Gesellschaft für Ophthalmologie, Budapest 1972.

Smith (1964) etwa 73% der gesamten Blutversorgung der Retina die Gefäße der Choriocapillaris übernehmen und der Stoffwechsel durch Diffusion über das Pigmentepithel vonstatten geht. Schließlich besitzen die Epithelzellen die Fähigkeit zur Phagocytose (Meier-Ruge, 1968; Spitznas und Hogan, 1970; Young und Bok, 1969) und sind an der Bildung von Mucopolysacchariden und Proteinen beteiligt (Young und Bok, 1970; Hogan, 1972).

Trotz zahlreicher elektronenoptischer Beobachtungen am Pigmentepithel bei Tieren (Yamada, Tokuyasu und Iwaki, 1958; Porter und Yamada, 1960; Yamada, 1961; Dowling und Gibbons, 1962; Matsusaka, 1967; Leure-du-Pree, 1968; Cohen, 1969; Marshall und Ansell, 1971) und beim Menschen (Becher, 1960; Fine, 1961; Bairati und Orzalesi, 1963; Garron, 1963; Lerche, 1963; Lerche und Wulle, 1964; Nakao, 1968; Spitznas und Hogan, 1970; Spitznas, 1971; Farkas, 1971) bereitet es noch immer Schwierigkeiten, spezifisch pathologische Veränderungen der Zellen von solchen zu trennen, die im Laufe des Lebens auftreten und als altersbedingt anzusehen sind. Friedman und Ts'o (1968) haben in mehreren histopathologischen Studien versucht, den Aufbau der Pigmentepithelzellen bei Erkrankungen von demjenigen im Alter abzugrenzen und dabei u. a. das Aussehen der von der Norm abweichenden Größen und Formen der degenerativen Zellen beschrieben.

Ziel der vorliegenden Abhandlung soll sein, die Struktur der Pigmentepithelzellen am menschlichen Auge in verschiedenen Altersstufen aufzuzeigen und untereinander zu vergleichen, um im Alter auftretende Veränderungen von pathologischen Prozessen unterscheiden zu können.

### Material und Methode

Untersucht wurden insgesamt 8 Augen; ein Auge eines Embryo mit einer Scheitelsteißlänge (SSL) von 4,5 cm, ein Auge eines 23jährigen, je ein Auge eines 40jährigen, 44jährigen, 48jährigen und 65jährigen Menschen. Die Augen des Embryos stammen von einer 6 Wochen alten Frucht, die unmittelbar nach einem Abort zur Untersuchung gelangte. Die Augen der Erwachsenen mußten wegen eines Melanoblastoms der Aderhaut enucleiert werden. Verwendet wurde solches Material, das weit vom Tumor entfernt im gesunden Bereich des hinteren Augenabschnittes lag. Die Fixierung des Gewebes erfolgte in Osmiumtetroxyd, die Einbettung in Epon. Die Dünnschnitte wurden am Mikrotom von Reichert hergestellt, die elektronenmikroskopischen Aufnahmen am Elmiskop II der Firma Siemens.

### Befunde

Im Cytoplasma des Pigmentepithels *embryonaler Zellen* findet man ein Netzwerk von feinen Lamellen und runden Bläschen, das sog. endoplasmatische Reticulum. Es enthält kleine osmiophile Granula, die sog. Ribosomen, sowie dünne Membranen oder Bläschen, die mit diesen feinen

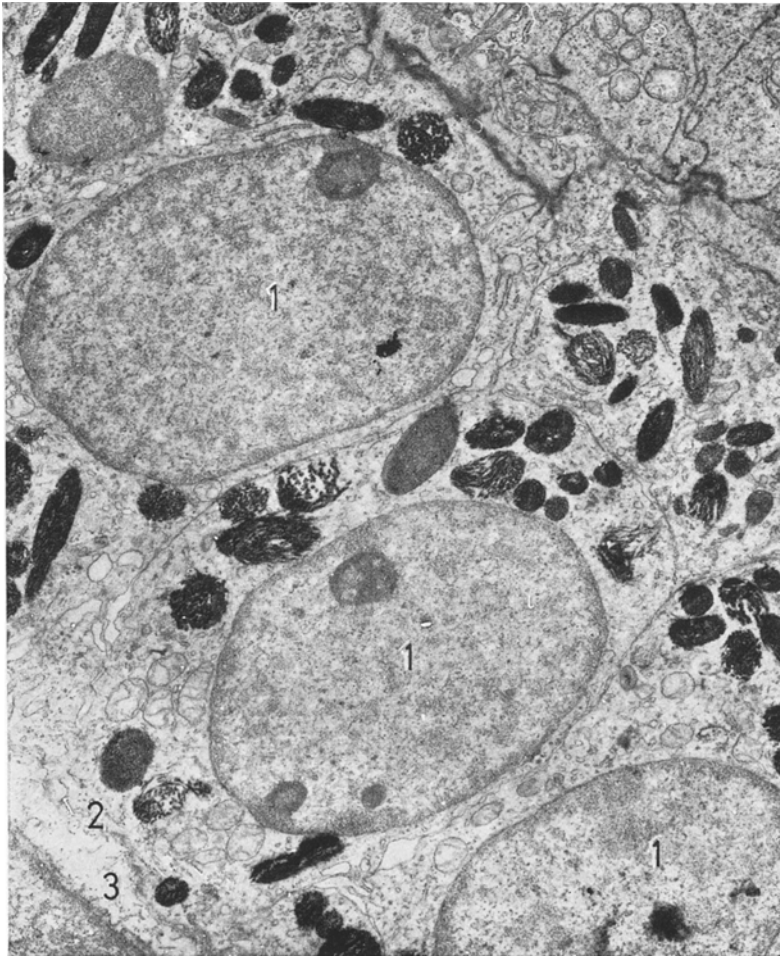


Abb. 1. Ausschnitte aus dem Pigmentepithel eines menschlichen Embryo mit einer SSL von 4,7 mm. Elektr. Opt. Vergr. 8000fach. 1 Kernanschnitt einer Pigmentepithelzelle, 2 Basalmembran des Pigmentepithels, 3 Kollagene Fasern in der Bruchschen Membran

Körnchen besetzt sind und als Ergastoplasmalamellen bezeichnet werden. Die Mitochondrien lassen noch keine wohlgeordnete Struktur erkennen. Innerhalb der Pigmentepithelzellen sind auch bei Embryonen drei Zonen zu unterscheiden: eine Basalzzone, eine Nuklearzone und eine apikale Zone (vgl. Becher, 1960). In der Basalzzone kommen sowohl Pigmentgranula als auch zahlreiche Bläschen vor (Abb. 1), die sich zum Teil von der Basalmembran abschnüren und für eine Pinocytose oder

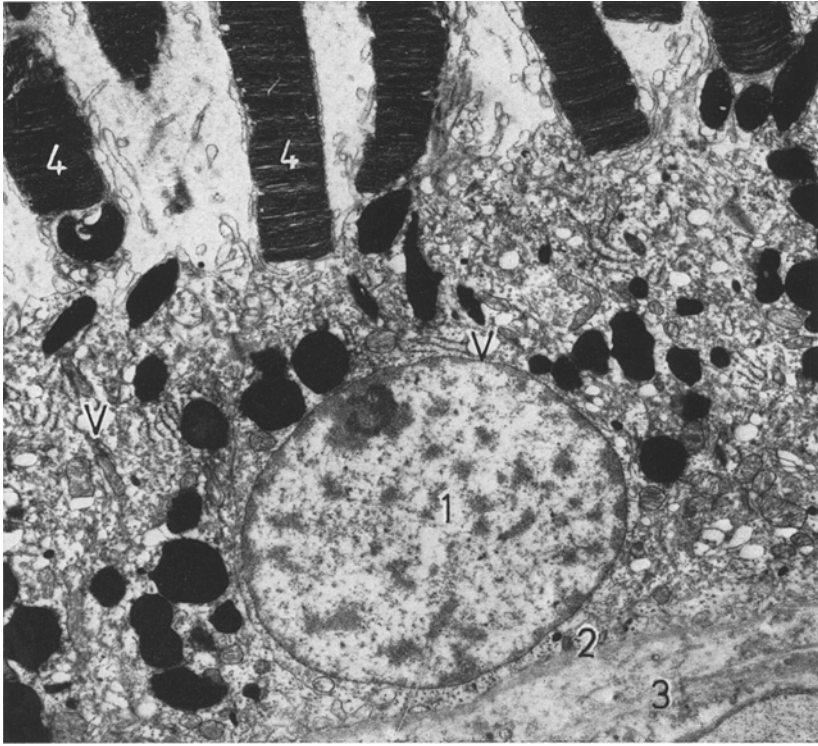


Abb. 2. Pigmentepithel eines 44jährigen Menschen. Elektr. Opt. Vergr. 8200fach. 1 Kernanschnitt einer Pigmentepithelzelle mit Vacuolen, 2 Basalmembran der Epithelzelle, 3 Bruchsche Membran, 4 Außengliederung der Receptoren

Membranvesikulation sprechen. Die Kernzone ist durch den Kern gekennzeichnet. In der apikalen Zone finden sich vorwiegend Ergastoplasmalamellen sowie feine Pigmentgranula mit ihrem typischen Aufbau (Moyer, 1963; Lerche und Wulle, 1965; Breathnach und Wyllie, 1966).

Bei Jugendlichen sind ebenso wie bei Erwachsenen in mittlerem Alter im normalen Cytoplasma der Pigmentepithelzellen sowohl in den basalen als auch in den mittleren und apikalen Abschnitten einzelne kleine Vakuolen nachweisbar. Diese Bläschen und cystischen Erweiterungen nehmen im Alter zu und können in unterschiedlich starker Ausprägung vorkommen. Kleinere Bläschen haben einen Durchmesser von 500—1 500 Å, die größeren Hohlräume können einen Durchmesser bis zu 0,75  $\mu$  erreichen (Abb. 2).

Einzelne Pigmentepithelzellen heben sich mitunter von ihrer Umgebung dadurch ab, daß der apikale Zellanteil konvex in Richtung auf

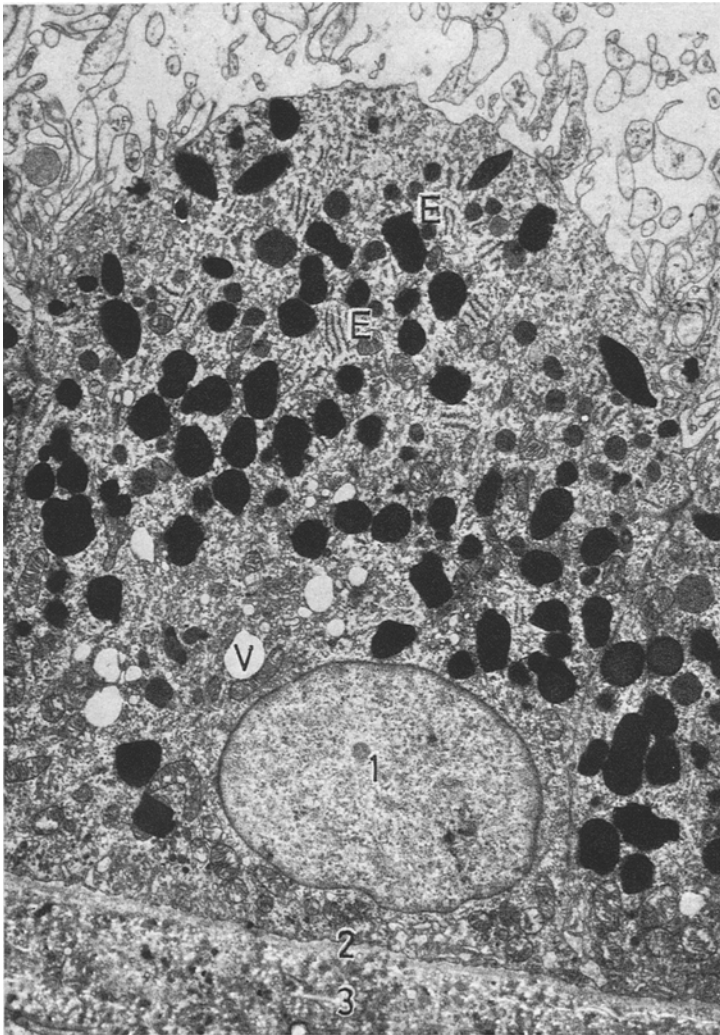


Abb. 3. Pigmentepithelzelle eines 65jährigen Menschen mit konvexer Vorwölbung im apikalen Zellbereich. Elektr. Opt. Vergr. 6000fach. 1 Kernanschnitt einer Pigmentepithelzelle mit Vacuolen und Ergastoplasmalamellen E, 2 Basalmembran der Epithelzelle, 3 Bruchsche Membran

die Außenglieder vorgewölbt ist (Abb. 3). Die Zelle, die dadurch etwa um ein Drittel höher als die Nachbarzelle ist, enthält in diesem Bereich zahlreiche kleine Ergastoplasmalamellen, die in Gruppen zu dritt oder viert hintereinander gelagert sind.



Abb. 4. Anschnitt einer Pigmentepithelzelle eines 48jährigen Menschen mit Bläschenstruktur und größeren Hohlräumen. Elektr. Opt. Vergr. 16000fach

Relativ häufig lassen sich im Alter in den basalen oder mittleren Zellabschnitten der Pigmentepithelzellen Bezirke nachweisen, die eine Anhäufung kleinster Bläschen in dichter und wahlloser Anordnung zeigen und an einer Stelle größere Auftreibungen oder Hohlräume besitzen. Diese Hohlräume haben ein ovales oder rundliches Aussehen, sind mitunter zu eigenartig blattförmigen Figuren zusammengeschlossen und lassen eine netzförmige Innenstruktur erkennen (Abb. 4).



Abb. 5. Anschnitt aus der Basis einer Pigmentepithelzelle eines 48jährigen Menschen mit phagozytierten Membranstrukturen. Elektr. Opt. Vergr. 24000fach

Vereinzelte beobachtet man innerhalb der Pigmentepithelzellen älterer Menschen zwischen den Vakuolen ovale bis rundliche Gebilde, die sich aus unregelmäßig angeordneten Lamellensystemen und Bläschen zusammensetzen und von Garron (1963) als lamellierende Figuren, von Dowling und Gibbons (1961), Young und Bok (1969), Spitznas und

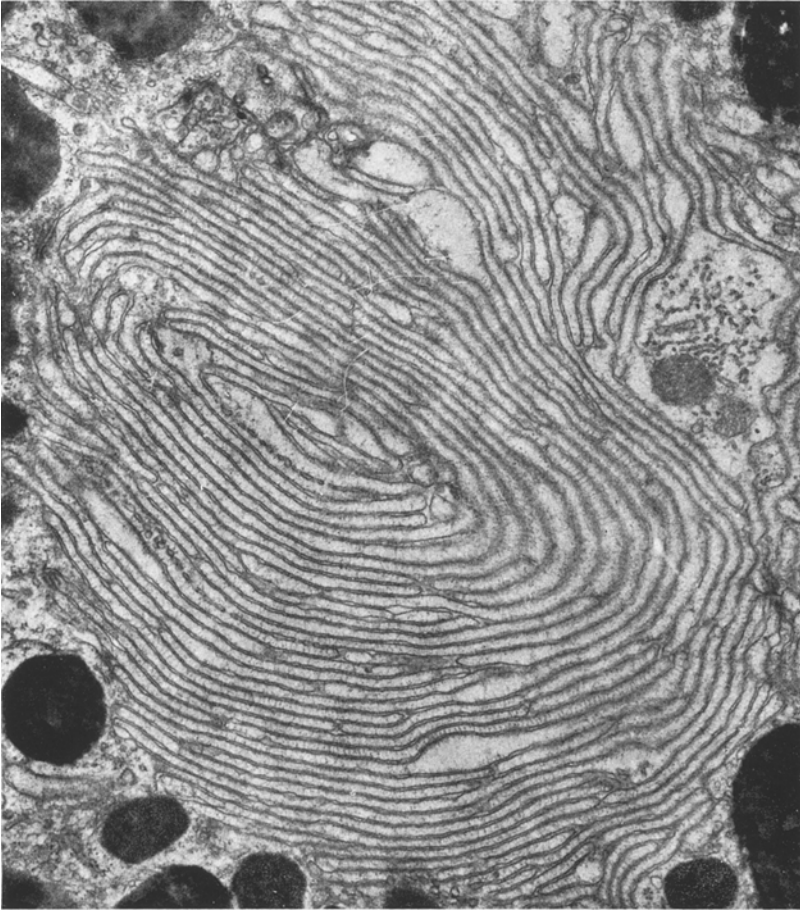


Abb. 6. Membraneinfaltungen im Pigmentepithel eines 77jährigen Menschen. Elektr. Opt. Vergr. 24000fach

Hogan (1970) sowie von Marshall und Ansell (1971) als sog. lamelläre Körperchen oder Phagosomen bezeichnet werden. Sie liegen in den apikalen und auch basalen Anteilen der Zelle, sind teilweise von einer Membran umgeben und weisen Verbindungen mit dem endoplasmatischen Reticulum auf (Abb. 5).

Als weitere auffällige Strukturveränderung im Pigmentepithel älterer Menschen imponieren pigmentfreie Bezirke, in denen bogenförmig; teilweise fast konzentrisch angeordnet, Membransysteme verlaufen (Abb. 6). Sie bestehen aus einer Doppelmembran, die feine Cytoplasmainseln umgeben. Bei diesen Veränderungen dürfte es sich um cytoplasmatische



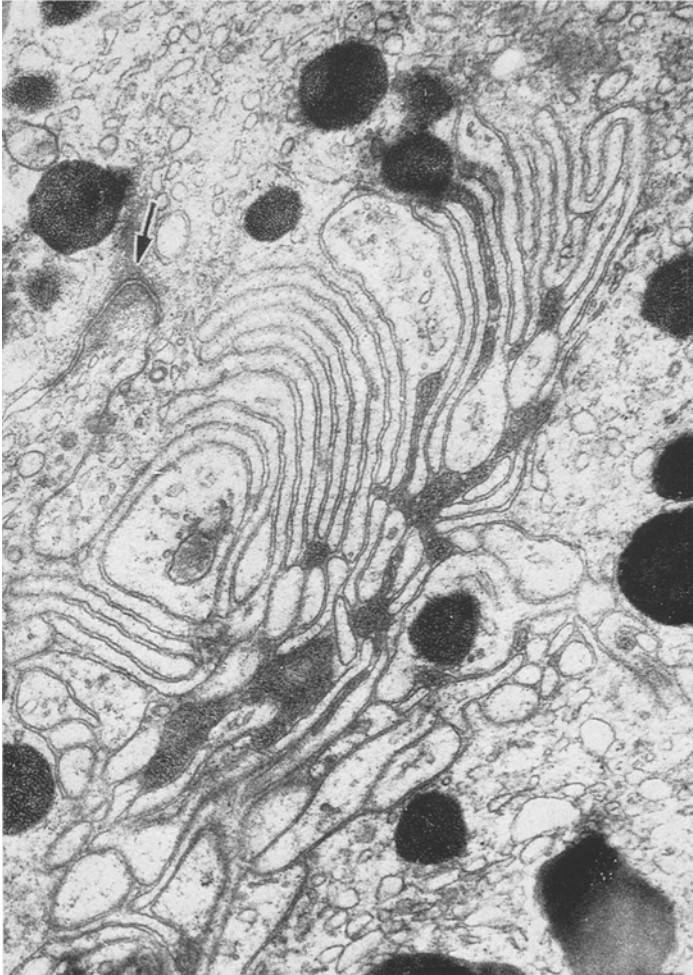


Abb. 7. Membranbildungen im Pigmentepithel eines 77jährigen Menschen. Die seitliche Zellbegrenzungsmembran läßt sich in diese Membraneinfaltungen verfolgen. Elektr. Opt. Vergr. 30000fach

Einfaltungen handeln, die die Oberfläche der Zelle erheblich vergrößern. Oft erkennt man kleinste Bläschen, die zu Reihen oder Ketten hintereinander angeordnet sind und Vorstufen zur Doppelmembran darstellen. Eine Beziehung zur Zellmembran ist nicht auf allen Bildern nachweisbar. An einigen Stellen jedoch kann ein kontinuierlicher Übergang der Membran in die seitlichen Zellen der Begrenzungsmembran einwandfrei festgestellt werden (Abb. 7). Mitunter besitzen die zwischen den unge-

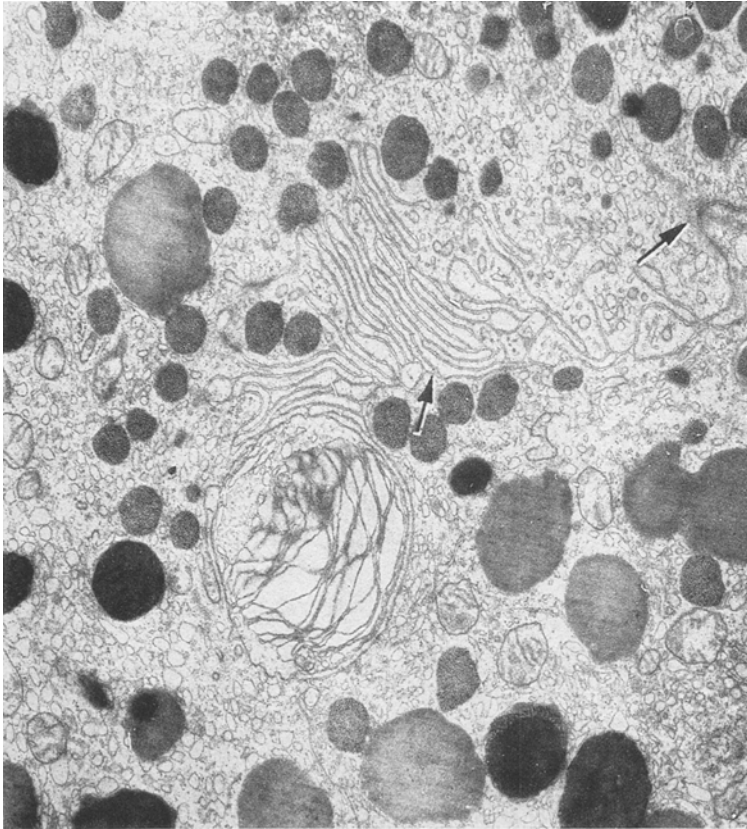


Abb. 8. Membranbildungen im Pigmentepithel eines 77jährigen Menschen. Elektr. Opt. Vergr. 7600fach

ordnet verlaufenden Doppelmembranen liegenden Cytoplasmabestandteile ein elektronendichtes, feinkörniges Material.

Daneben können im Pigmentepithel älterer Personen in unmittelbarer Nähe dieser Membraneinfaltungen rundliche Bezirke vorkommen, die ebenfalls von einer Doppelmembran umgeben sind und sowohl mit diesen Membranbildungen als auch mit der seitlichen Zellmembran in Verbindung stehen (Abb. 8). Im Innern weisen diese Regionen unregelmäßig angeordnete Membranen sowie Cytoplasmainseln mit optisch leeren Räumen auf.

In Epithelzellen älterer Menschen lassen sich auch Ergastoplasmlamellen beobachten, die bis zu 30 Lamellen untereinander geschichtet sind und eine auffallende Länge zeigen. Diese Strukturen verlaufen gewellt oder bogenförmig und nehmen einen großen Teil der Zelle ein. An

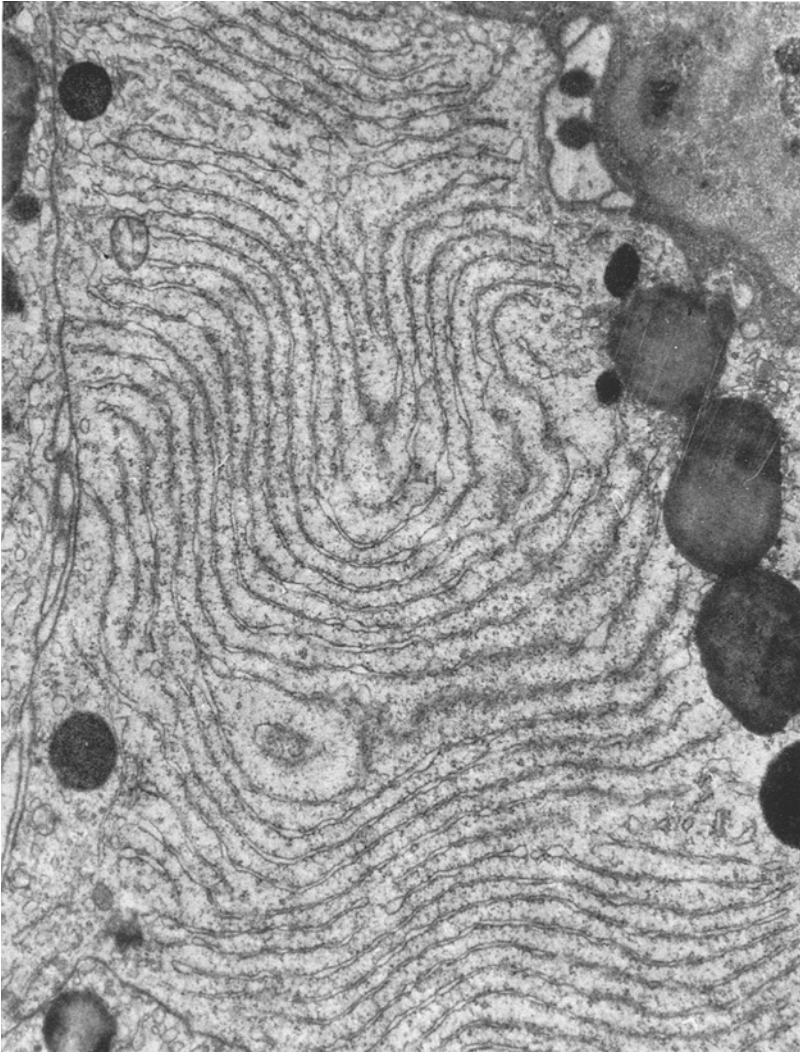


Abb. 9. Ausgeprägte Ansammlungen von parallel zueinander angeordneter Ergastoplasmalamellen im Pigmentepithel eines 77jährigen Menschen. Elektr. Opt. Vergr. 24000fach

den Enden weisen diese Lamellen oft feine Auftreibungen auf. Die großen Lamellen entstehen wahrscheinlich durch die Verbindung kleinerer, hintereinanderliegender Abschnitte von Ergastoplasmalamellen (Abb. 9).

Eine weitere intracelluläre Strukturveränderung läßt sich im Pigmentepithel bei älteren Menschen nachweisen. Es handelt sich um

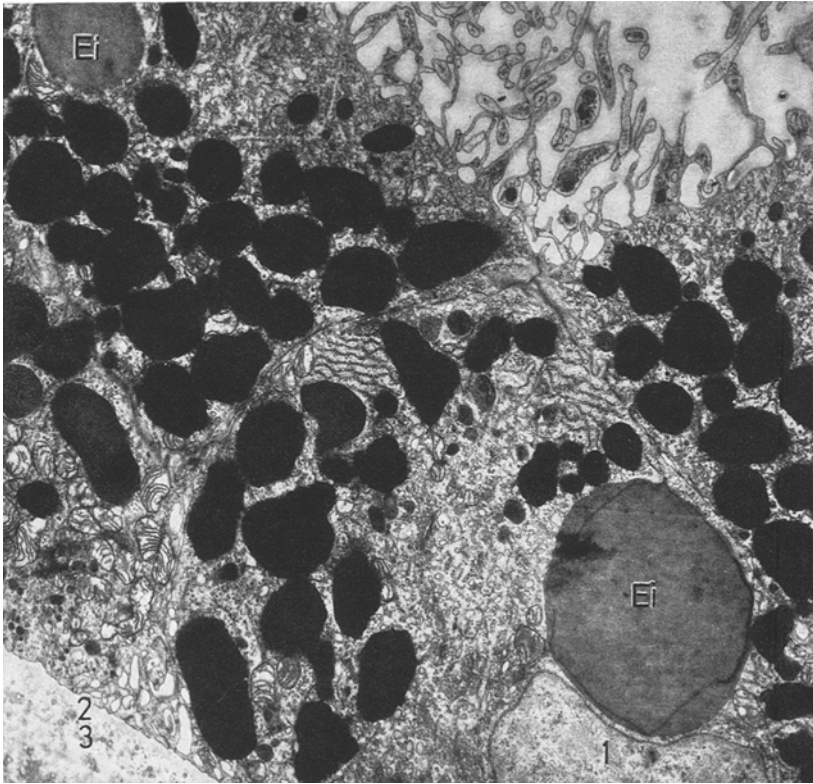


Abb. 10. Anschnitt aus einer Pigmentepithelzelle eines 73jährigen Menschen mit einem dunklen homogenen Einschuß. Elektr. Opt. Vergr. 6900fach. 1 Kernanschnitt einer Epithelzelle mit Einschußkörperchen *Ei*, 2 Basalmembran der Epithelzelle, 3 Bruchsche Membran

elektronendichte, runde Gebilde unterschiedlicher Größe, die innerhalb der Zellen, mitunter eng an den Kern angeschmiegt, liegen. Ihr Durchmesser kann bis zu  $3\ \mu$  betragen. Sie sehen homogen dunkel aus und lassen im Innern hin und wieder dunkle Linien erkennen (Abb. 10). Eine Umgebungsmembran ist nicht vorhanden.

#### Diskussion

Aus unseren Befunden am Pigmentepithel erwachsener Augen geht hervor, daß im Alter verschieden anzutreffende Strukturen regelmäßig zu beobachten sind. Es handelt sich hierbei um

1. Vacuolen und Bläschenbildungen
2. phagozytierte Anteile ehemaliger Außenglieder (Phagosomen)

3. auffallende Membraneinfaltungen
4. ausgeprägte Ergastoplasmalamellen sowie
5. homogene, rundliche, elektronendichte Körperchen.

*Zu 1.* Bereits bei Jugendlichen und Erwachsenen im mittleren Lebensalter kommen im Pigmentepithel normaler Augen einzelne Vacuolen vor, die unterschiedliche Größen besitzen und nicht nur an den basalen Anteilen, sondern auch im Cytoplasma verteilt anzutreffen sind. Bei den an der Basis sich befindenden Vesikeln dürfte es sich um sog. pinocytotische Bläschen handeln, die beim Zelltransport durch die Zelle von großer Bedeutung sind und von Marchesi und Barnett (1963) sowie von Hammersen (1966) im Endothel von kleinen Blutgefäßen beobachtet wurden. Die mitunter vorhandene konvexe Vergrößerung der Epithelzellen im apikalen Bereich in Richtung auf die Stäbchen- und Zapfenaußenglieder und die in diesem Abschnitt vermehrte Ansammlung von Ergastoplasmalamellen und von Lysosomen spricht ebenfalls für eine vermehrte Zellaktivität. Nach Nakao (1968) stehen die Bläschen innerhalb des Cytoplasmas eng mit dem Golgiapparat in Verbindung und spielen bei der Synthese des Proteins eine wichtige Rolle. Über die Funktion der in einigen Augen vorkommenden Ansammlungen von dicht aneinander gelagerten Bläschenstrukturen, die im Innern größere Hohlräume aufweisen und das normale endoplasmatische Reticulum der Epithelzellen ersetzen, können nur Vermutungen angestellt werden. Möglicherweise handelt es sich auch hier um Zeichen einer gestörten Diffusion.

*Zu 2.* Die im Pigmentepithel des menschlichen Auges von Bairati und Orzalesi (1963) beschriebenen Lamellenkörperchen stellen phagocytierte Anteile der Außenglieder dar, die nach Young und Bok (1969) sowie nach Spitznas und Hogan (1970) als Phagosome bezeichnet werden. Dabei werden die phagocytierten Außenglieder innerhalb der Epithelzelle verdichtet und zu homogen aussehenden Körperchen umgewandelt. Ähnliche aus Membranen aufgebaute Gebilde erwähnten auch Dowling und Gibbons (1962) im Pigmentepithel der weißen Maus. Diese als Lamellenkörperchen definierten Strukturen hatten jedoch keine Verbindung zum endoplasmatischen Reticulum der Epithelzellen und dürfen daher nicht mit den sog. Myloidkörperchen verwechselt werden, die direkt mit dem endoplasmatischen Reticulum zusammenhängen und beim Frosch von Porter und Yamada (1960) im Pigmentepithel der Netzhaut beobachtet wurden. Phagosomen sind daher nicht als Altersveränderungen anzusehen, sondern treten bei erwachsenen Augen normalerweise als Abbauprodukte der Außenglieder im Pigmentepithel auf.

*Zu 3.* Auffallend waren bei unseren Untersuchungen im Pigmentepithel des alternden Menschen die zahlreichen Membranstrukturen, die sich in einigen Zellabschnitten wiederholt in konzentrischer Anlagerung

nachweisen ließen. Diese Membranen, die sich teilweise wahrscheinlich aus feinen, hintereinandergelagerten Bläschen zusammensetzen und später zu kontinuierlichen Membranen verschmelzen, lassen sich an einigen Stellen direkt in die seitliche Zellbegrenzungsmembran verfolgen. Damit handelt es sich um sog. Membraneinfaltungen, die die Zelloberfläche erheblich vergrößern und für eine vermehrte Stoffwechselaktivität sprechen. Garron konnte 1963 ähnliche Membraneinfaltungen im Pigmentepithel des menschlichen Auges beschreiben, fand sie jedoch hauptsächlich im Bereich sog. lamellierter Figuren.

*Zu 4.* In den Pigmentepithelzellen kommen normalerweise vor allem in den apikalen Anteilen feine, mit Ribosomen besetzte Tubulusstrukturen vor, die Ergastoplasmalamellen. Sie liegen parallel nebeneinander in Gruppen von 3 oder 4 Schläuchen, ihre Länge beträgt etwa 1  $\mu$ . Im Pigmentepithel älterer Menschen konnten wir jedoch auffallend große, z.T. wellig verlaufende Ergastoplasmalamellen erkennen, die innerhalb der Zelle einen relativ großen Bezirk einnehmen. Das gehäufte Auftreten dieser Ergastoplasmalamellen kann ebenfalls als Zeichen einer starken Stoffwechselaktivität der Zelle gedeutet werden.

*Zu 5.* Eigenartigerweise beobachteten wir in einzelnen Epithelzellen größere, rundliche, homogen aussehende Körperchen, die in unmittelbarer Nähe des Zellkerns liegen. Sie ähneln denjenigen, die auch im Kaninchenauge physiologischerweise in den Epithelzellen anzutreffen sind und bei denen es sich um sog. Lipoidkörperchen handelt. Auf Grund unserer morphologischen Befunde allein ist es nicht möglich, diese Körperchen näher zu analysieren. Dazu wären weitere histochemische und biochemische Untersuchungsmethoden erforderlich.

### Literatur

- Bairati, A., Orzalesi, N.: The ultrastructure of the pigment epithelium and of the photoreceptor—pigment epithelium junction of the human retina. *J. Ultrastruct. Res.* **9**, 484—496 (1963)
- Becher, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Pigmentepithel der menschlichen Retina. In: IV. Int. Kongr. Elektronenmikroskopie, Bd. II, S. 452—455. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960
- Breathnach, A. S., Wyllie, L. M.: Ultrastructure of retinal pigment epithelium of the human fetus. *J. Ultrastruct. Res.* **16**, 584—597 (1966)
- Cohen, A. J.: On the confusion between "myeloid bodies" and "phagosomes" in the pigment epithelium of the frog and other vertebrates. *Vision Res.* **9**, 1403—1404 (1969)
- Dowling, J. E., Gibbons, J. R.: The fine structure of the pigment epithelium in the albino rat. *J. Cell Biol.* **14**, 459—479 (1962)
- Farkas, T. G., Sylvester, V., Archer, D.: The ultrastructure of drusen. *Amer. J. Ophthal.* **71**, 1196—1205 (1971)

- Fine, B. S.: Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol.* **66**, 847—860 (1961)
- Friedman, E., Kopald, H. K., Smith, T. R.: Retinal and choroidal blood flow determined with Krypton-85 anesthetized animals. *Invest. Ophthalmol.* **3**, 539—547 (1964)
- Friedman, E., Ts'o, M. O. M.: The retinal pigment epithelium. II. Histologic changes associated with age. *Arch. Ophthalmol.* **79**, 315—320 (1968)
- Garron, L. K.: The ultrastructure of the retinal pigment epithelium with observations on the choriocapillaris and Bruch's membrane. *Tr. Amer. Ophthalmol.* **61**, 545—583 (1963)
- Hammersen, F.: Poren- und Fenster-Endothelien der Kapillaren in der Skelettmuskulatur der Ratte. *Z. Zellforsch.* **69**, 296—310 (1966)
- Lerche, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Differenzierung des Pigmentepithels und der äußeren Körnerzellen (Sinneszellen) im menschlichen Auge. *Z. Zellforsch.* **58**, 953—970 (1963)
- Lerche, W., Wulle, K. G.: Ultramikroskopische Befunde am Pigmentepithel des menschlichen Auges nach perforierenden Verletzungen. *Ophthalmol. Additamentum* **158**, 376—383 (1969)
- Leure-du Pree, A.: Ultrastructure of the pigment epithelium in the domestic shaps. *Amer. J. Ophthalmol.* **65**, 383—398 (1968)
- Marchesi, V. T., Barnett, R. T.: The demonstration of enzymatic activity in pinocytotic vesicles of blood capillaries with the electron microscope. *J. Cell Biol.* **17**, 547—556 (1963)
- Marshall, J., Ansell, P. L.: Membranous inclusions in the retinal pigment epithelium: phagosomes and myeloid bodies. *J. Anat. (Lond.)* **110**, 91—104 (1971)
- Matsusaka, T.: The intracytoplasmic channel in pigment epithelial cells of the chick retina. *Z. Zellforsch.* **81**, 100—113 (1967)
- Meier-Ruge, W.: The pathophysiological morphology of the pigment epithelium and its importance for retinal structures and functions. *Mod. Probl. Ophthalmol. (Basel)* **8**, 32—48 (1968)
- Moyer, F.: Electron microscopic observations on the origin, development and genetic control of melanin granules in the mouse eye. In: Smelser, Structure of the eye, pp. 469. New York: Academic Press 1961
- Nakao, F.: Electron microscopic studies of the retinal pigment epithelium. Part 1. "Coated vesicles" in the retinal pigment epithelial cells and the Bruch's membrane of the human eyes. *Acta Soc. ophthalm. jap.* **72**, 221—231 (1968)
- Porter, K. R., Yamada, E.: Studies on the endoplasmic reticulum. V. Its form and differentiation in the pigment epithelial cells. *J. biophys. biochem. Cytol.* **8**, 181—205 (1960)
- Spitznas, M.: Morphogenesis and nature of the pigment granulas in the adult human retinal pigment epithelium. *Z. Zellforsch.* **122**, 378—388 (1971)
- Spitznas, M., Hogan, M. J.: Outer segments of photoreceptors and the retinal pigment epithelium. Interrelationship in the human eye. *Arch. Ophthalmol.* **84**, 810—819 (1970)
- Yamada, E.: The fine structure of the pigment epithelium in the turtle eye. In: Smelser, The structure of the eye, p. 73—84. New York: Academic Press 1961
- Yamada, E., Tokuyasu, K., Iwaki, S.: The fine structure of retina studied with electron microscope. II. Pigment epithelium and capillary of the choriocapillary layer. *J. Electronmicroscopy* **6**, 42—46 (1958)

- Young, R. W., Bok, D.: Participation of the retinal pigment epithelium in the outer segment renewal process. *J. Cell Biol.* **42**, 392—403 (1969)
- Young, R. W., Bok, D.: Autoradiographic studies on the metabolism of the retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalm.* **9**, 524—536 (1970)

Priv.-Doz. Dr. W. Lerche  
Universitäts-Augenklinik  
D-2000 Hamburg 20  
Martinstraße 52  
Bundesrepublik Deutschland