

(Aus den Abteilungen: der klinisch-diagnostischen und Pathologie des Nervensystems
des Staatlichen Instituts für neuro-psychiatrische Prophylaxe in Moskau.)
[Direktor: *L. M. Rosenstein*, beratender Professor: *L. S. Stern*.]

Über den Einfluß einiger exogener Faktoren auf die Blut-Liquor-Schranke. (Experimentelle Untersuchung.)

Von

**Priv.-Doz. A. E. Kulkow, Priv.-Doz. D. A. Schamburow und
Dr. N. L. Garkawi.**

(Eingegangen am 7. Juli 1930.)

Die Frage über die Blut-Liquor-Schranke wird gegenwärtig von verschiedenen Standpunkten, vom experimentellen, klinisch-diagnostischem und vom Standpunkte der Anwendung in der Therapie gewisser Erkrankungen, untersucht. Eine eingehende Untersuchung des Übertretens der im Blute zirkulierenden oder in dasselbe eingeführten Substanzen in die Cerebrospinalflüssigkeit finden wir besonders in dem letzten Jahrzehnt, dank der Arbeiten von *L. Stern* und ihrer Schule, welche in ihren wesentlichen Grundlagen die Lehre von der Blut-Liquor-Schranke ausgearbeitet hat.

Die Arbeiten betrafen folgende Momente:

1. Übertreten verschiedener Substanzen aus dem Blute in die Cerebrospinalflüssigkeit und in das Nervensystem unter physiologischen Bedingungen.
2. Übertreten der Substanzen durch die Schranke unter pathologischen Bedingungen (Nervenkrankheiten) und unter dem Einfluß verschiedener endogener und exogener Faktoren.
3. Untersuchung der Rolle der verschiedenen Elemente des Nervensystems und der Schrankenfunktion.

Die Arbeiten auf diesem Gebiete lieferten uns sehr zahlreiche und wertvolle Angaben über das Verhalten verschiedener in das Blut eingeführter Substanzen, bezüglich der Schranke, über den Einfluß pathologischer Momente auf den Permeabilitätsgrad der Schranke u. a. Ungeachtet dieser Ergebnisse ist der Begriff der Blut-Liquor-Schranke selbst, sein anatomisches Substrat noch nicht ganz klargelegt.

Stern und *Gautier* nehmen an, daß die Schrankenfunktion dem Plexus chorioideus, der Pia, der Neuroglia, dem Ependym, den Ventrikeln und

den Gefäßen zuzuschreiben ist — eine Ansicht, welche demnach nicht ein bestimmtes, sondern eine Reihe von Gebilden für diese Funktion verantwortlich macht und als die richtigste erscheint. Etwas anders behandelt die Frage über das anatomische Substrat der Schranke *Zylberlast-Zand*, welche nach Entfernung des Plexus chorioideus kein Übertreten des Farbstoffes in das Parenchym des Gehirns feststellen konnte, während die Schädigung der Pia regelmäßig von einem Eindringen des Farbstoffes in die Gehirnsubstanz an der Schädigungsstelle begleitet wurde; hieraus zieht Verf. den Schluß, daß der Plexus chorioideus bei den Schutzfunktionen im Gebiete des zentralen Nervensystems keine Rolle spielt und daß diese Funktion ausschließlich die Pia ausübt. Die histologische Untersuchung der gefärbten Stellen führte übrigens Verf. zur Erweiterung des morphologischen Begriffes der Schranke. Die Färbung des Gewebes hängt von speziellen Histiocytenzellen ab; sie finden sich in großer Zahl in der oberflächlichen Schicht der Pia, in den Gefäßwänden, in ihren äußersten Schichten, sowie im Nervengewebe zerstreut. Die Hystiocyten sind die Hauptelemente des reticulo-endothelialen Gewebes und erfüllen verschiedene Funktionen, nehmen an den Ernährungsprozessen teil, an der Bildung von Antikörpern und an anderen Schutzfunktionen im zentralen Nervensystem: *Zylberlast-Zand* gibt eine ziemlich genaue morphologische Definition der Schranke, scheinbar vereinigt jedoch diese Verfasserin nicht ganz richtig die verschiedenen morphologischen Elemente des reticulo-endothelialen Systems zu einer Gruppe der Histiocyten.

Eine Reihe von Verfassern schreibt die Schrankenfunktion ausschließlich den Gefäßwänden zu (*Cestan*, *Labord* und *Riser*, *Anitschkow*, *Birjukow* und *Morgenstern*). Da die Schlüsse dieser Verfasser sich auf genaue experimentelle und histologische Tatsachen gründen, so kann der Anteil der Gefäßwände an der Schrankenfunktion nicht bezweifelt werden. Der Schluß der somit aus den angeführten Angaben gezogen werden kann ist der, daß zu den Elementen der Schranke nicht nur eine Bildung, sondern eine Reihe derselben gerechnet werden muß, und zwar: Plexus chorioideus, die Pia, die Gefäßwände und Elemente des Gliagewebes (*Mesoglia*, *Rio-Hortegasche Zellen*) (*Belezky* und *Garkawi*).

Wir stellten uns die Aufgabe, erstens den Einfluß einiger exogener Faktoren auf die Änderung der Schranke im Sinne ihrer Durchlässigkeit für Indicatorsubstanzen, und zweitens — durch histologische Untersuchungen — die Rolle der verschiedenen Elemente des Nervengewebes bei der Schrankenfunktion aufzuklären.

Als solche äußere Faktoren verwendeten wir die *Einführung von Salvarsan in den Cerebrospinalkanal und in das Blut, die Einführung von Urotropin auf denselben Wegen, Injektion verschiedener Vaccine in den subarachnoidalen Raum, Hyperthermie (im Thermostaten)*. Die Arbeit wurde an ungefähr 70 Kaninchen durchgeführt.

Als Kriterien der Durchlässigkeit, d. h. der Schranke verwendeten wir Trypanblau, Ferrocyannatrium, Ferr. oxyd. sacch. und Antikörper (Agglutinine und Hämolsine).

In der ersten Versuchsreihe wurden die Kaninchen im Thermostaten (50—60°) bis zu einer Temperatur von 41—42° erwärmt, wonach sofort die Indicatorsubstanz eingeführt wurde. In einigen Fällen wurde der Indicator unmittelbar vor der Erwärmung eingeführt.

Der Einfluß der hohen Temperatur auf die Schranke stellt sowohl praktisch als auch theoretisch eine der interessantesten Probleme. In der Arbeit von *Stern* finden wir folgende, in dieser Hinsicht äußerst interessante Angaben. Nach der Meinung von *Stern* ruft die Hyperthermie an und für sich keine Verminderung der Widerstandsfähigkeit der Schranke hervor, während Bakterientoxine (Diphtherie, Tetanus und Tuberkulin) ihre Durchlässigkeit steigern. Das Tuberkulin ruft jedoch die Änderung der Schranke in der Hyperthermieperiode hervor, während die Diphtherietoxine dieselbe Wirkung in der Hypothermieperiode des Tieres ausüben; folglich ist der wirkende Faktor, nach der Meinung von *Stern*, nicht allein die Hyperthermie, sondern auch der toxische Faktor. Bei Überhitzung wird eine Abschwächung der Schranke beim Kaninchen nur dann beobachtet, wenn die Körpertemperatur 42—43° erreicht und dann auch nur in bezug auf Wismut und Immunkörper (Hämolsine).

Wenn die Temperatur des Tieres wieder zur Norm zurückkehrt, wird auch die Schranke wieder normal. Wenn die Temperatur 42° nicht erreichte, so konnte keine Wirkung festgestellt werden. Eine Abkühlung des Körpers bis 34° rief eine Durchlässigkeit für Hämolysin und Wismut hervor, andere Substanzen dringen nicht durch. Folglich steht die Störung der Schrankenfunktion bei Infektionen nicht unbedingt mit der Hyperthermie in unmittelbarem Zusammenhange.

Auf Grund dieser Untersuchungen läßt sich somit eine gewisse auswählende Wirkung der Hyperthermie feststellen, nämlich eine Steigerung der Schrankendurchlässigkeit ausschließlich hinsichtlich des Wismuts und der Hämolsine und vollkommene Resistenz in bezug der übrigen Substanzen.

Von anderen Arbeiten über die Wirkung der Überhitzung weisen wir auf die Arbeit von *Sutkowaja* und *Guschtschin* hin, welche mit strahlender Wärme auf Kaninchen einwirkten (Temperatur des Kaninchens 41°), und zwar 4 Wochen bis 4 Monate hindurch täglich bis 2 Stunden, und folgende histologische Ergebnisse erhielten: vorwiegende Schädigung des Nervenparenchyms: der Ganglien- und Gliazellen, Vakuolisierung, Tygrolyse. Örtliche Hyperämie der Capillaren und kleiner Gefäße, sowie Blutergüsse in die Gehirnsubstanz und den Plexus chorioideus.

Lokalisation: 1. Hypothalamus, 2. Vierhügel, 3. Rinde, 4. P. Varolii und verlängertes Mark. Es kann eine gewisse auswählende Schädigung

des vegetabilen und sensiblen Systems festgestellt werden. Die Veränderungen der Glia haben einen progressiven Charakter.

In unseren Versuchen wurde die Erwärmung der Kaninchen (41 bis 43°) einmal oder 2—3 mal wiederholt vorgenommen, wobei der Indicator unmittelbar nach jeder Erwärmung eingeführt wurde. Die Durchlässigkeit der Schranke wurde, wie in allen übrigen Versuchen, auf histologischem Wege festgestellt.

Ergebnisse: In den Versuchen, in welchen Trypanblau als Indicator diente, waren die Ergebnisse negativ; der Farbstoff konnte im Gehirn weder nach einmaliger, noch nach wiederholter Erwärmung nachgewiesen werden. In den Versuchen mit Ferr. oxyd. sacch. wurden blaue Einschlüsse nach entsprechender Bearbeitung des Gehirns, in den Zellen (Histiocyten) des Gefäßknäuels und der zarten Hirnhaut nachgewiesen; in der Gehirnsubstanz wurde kein Blau gefunden.

Diese Untersuchungen, welche das Zurückhalten der in das Blut eingeführten Substanzen und das Nichteindringen derselben in die Gehirnschubstanz demonstrieren, sagen nichts über den Grad ihres Eindringens in die Flüssigkeit aus.

Unsere in dieser Hinsicht (mit Antikörpern) ausgeführten Versuche ergaben ein positives Resultat.

Beispiel: Kaninchen immunisiert gegen Bauchtyphusbacillus, Agglutinationstiter im Liquor 0, im Serum 1 : 4800.

Kaninchen erwärmt bis 40—41° 3 mal, wonach der Titer im Liquor 1 : 100, im Serum 1 : 5200.

Kaninchen noch 2 mal erwärmt, Titer im Liquor 1 : 200, im Serum 1 : 12 000.

Die erhaltenen Ergebnisse zusammenfassend können wir also sagen, daß *in bezug auf eine Reihe von Substanzen (Trypanblau und Ferr. oxyd. sacch.) die Erwärmung als solche keine Durchlässigkeit derselben in das Parenchym des Gehirns bedingt und diese Substanzen von den Elementen des Plexus chorioideus und besonders der Pia zurückgehalten werden.* Für das Übertreten der im Blute kreisenden Substanzen in die Cerebrospinalflüssigkeit spielt jedoch die Erwärmung anscheinend eine stimulierende Rolle. In dieser Hinsicht sind die Versuche von L. Stern für Hämolytine (bei Erwärmung bis 43°) positiv, so wie auch unsere Versuche mit Agglutininen positiv ausfielen.

Die bis zu einem gewissen Grade bestehende Unstimmigkeit der Ergebnisse zwingt uns zur Annahme, daß die Bedingungen des Eindringens in den Liquor und in die Gehirnschubstanz verschieden sind, daß, falls eine Schranke zwischen Blut und Liquor existiert, so auch eine solche zwischen Liquor und Gehirn vorhanden ist, was übrigens auch durch die anatomischen Verhältnisse der Gewebe im Gebiete des zentralen Nervensystems und durch die Rolle der Flüssigkeit bei den Stoff-

wechsellvorgängen des Nervengewebes und bei immunobiologischen Vorgängen bestätigt wird.

Die von uns erhaltenen Ergebnisse werfen auch ein gewisses Licht auf die Prozesse, welche sich in der Schranke abspielen und infolge welcher die Schutzfähigkeit der Schranke zum Vorschein kommt. Auf jede in das Blut eingeführte Substanz reagieren die Zellen der Schranke, oder sie reagieren nicht. Im Falle einer Reaktion wird diese Substanz zurückgehalten, aufgenommen, entgiftet und aus der Sphäre des zentralen Nervensystems entfernt, im Falle des Fehlens der Reaktion dringt sie sowohl in den Liquor, als auch in das Nervengewebe leicht ein. In diesem Sinne ist, wie wir sehen, die Reaktion der Schranke der immunobiologischen Reaktion des Organismus bei Infektionen analog. Was die Erwärmung betrifft, so steigert diese scheinbar die erwähnte Reaktion der Schranke. In dieser Hinsicht ist der Anstieg des Agglutinationstiters im Serum der Kaninchen nach Erhitzung (von 4800 stieg es auf 12 000) sehr überzeugend. Auch diejenigen Veränderungen, welche im Gehirn nach der Erwärmung histologisch nachgewiesen werden konnten, sind in dieser Hinsicht von Interesse.

In der folgenden Versuchsreihe wurde der Einfluß von Salvarsan auf die Schranke geprüft, wobei das Salvarsan (Neosalvarsan) subarachnoidal eingeführt wurde. Die Versuchsreihe umfaßt 20 Beobachtungen an Kaninchen. Die Indicatorsubstanz wurde in die Vene oder unmittelbar nach der Einführung von Salvarsan in die Cerebrospinalflüssigkeit (5—30 Minuten) oder aber nach 24 Stunden eingespritzt. Die Untersuchung des Gehirns wurde nach 1—2 Tagen vorgenommen.

Die erhaltenen Ergebnisse sind, nach dem histologischen Bild beurteilt, recht mannigfaltig.

So wurde bei einigen Kaninchen (Trypanblau eingeführt 5 Minuten nach Einspritzung von 0,0002 Salvarsan in den Duralsack — Untersuchung nach 24 Stunden) die Farbe in dem Plexus chorioideus, in der Pia gefunden; die Wände der großen Gefäße waren mit der Farbe diffus durchtränkt, in den kleinen Gefäßen wurde der Farbstoff in der Adventitia (in dem perivaskulären Raum) und in der Gehirnrinde nachgewiesen.

Bei spezieller Färbung konnte das Bild einer serösen, hämorrhagischen Meningitis (Meningo-Encephalitis) mit Proliferation der Ependymzellen und der Gliaelemente beobachtet werden.

In anderen Fällen (z. B. Kaninchen Nr. 300, Gewicht 2500,0 g. Eingeführt 0,0005 Salvarsan, in 10 Minuten 10 ccm Trypanblau intravenös eingespritzt, Untersuchung am folgenden Tag) wurde der Farbstoff im Plexus chorioideus, in der Pia, in der Adventitia der Gefäße gefunden. In der Gehirnsubstanz konnte er nicht nachgewiesen werden. Der am nächsten Tage entnommene Liquor war, ebenso wie im vorangehenden Falle, intensiv blau gefärbt.

In den dritten Fällen schließlich, wo sehr geringe Salvarsanmengen injiziert wurden (0,01—0,03 mg), konnte der Farbstoff nur in dem Plexus chorioideus und in der Pia nachgewiesen werden. Der Liquor war jedoch auch in diesen Fällen gefärbt.

Auf Grund dieser Versuchsreihe stellen wir somit fest, daß die subarachnoidale Einführung von Salvarsan zum Übertreten des Trypanblaus in den Liquor führt.

Was das Durchbrechen des Farbstoffes durch die verschiedenen Elemente der Blut-Liquor-Schranke anbetrifft, so konnten wir hier alle Übergangsstadien eines solchen Durchbrechens verfolgen: Durchdringen durch die Gefäßwände, wobei ein Teil des Farbstoffes von den Zellen der Gefäßwand abgefangen wurde; Abfangen des Farbstoffes durch die folgende Schutzschranke (aus den perivascularären Räumen und aus dem Liquor) durch Zellen der Pia, Membrana limitans und möglicherweise durch Zellen des Plexus chorioideus. In einigen Fällen ging die Sache nicht weiter, in anderen dagegen konnte aber das Durchbrechen auch dieser Schutzschicht und das Eindringen des Farbstoffes in die Gehirnsubstanz beobachtet werden, wo der Farbstoff von den beweglichen Elementen des Gehirns (Zellen der Mesoglia) aufgenommen wurde. Es muß erwähnt werden, daß dies letztere, d. h. das vollkommene Durchdringen des Farbstoffes durch die ganze Schranke nur in den Fällen beobachtet wurde, wo eine toxische Dose verwendet und eine bedeutende Schädigung der mesodermalen Elemente (Blutergüsse, starke Schwellung) beobachtet wurde. In denjenigen Fällen, in welchen die Dose wenig toxisch war, wurde das Eindringen des Farbstoffes in die Gehirnsubstanz kein einzigesmal beobachtet, im Liquor wurde es dagegen fast regelmäßig gefunden, begleitet durch gleichzeitiges Auftreten desselben in der Pia, Adventitia der Gefäße und im Plexus chorioideus.

In der eben besprochenen Versuchsreihe mit Einführung von Salvarsan riefen wir eine aseptische Meningitis hervor und untersuchten den Grad der Widerstandsfähigkeit der Schranke gegenüber Farbstoffen in diesem Zustande der Hirnhäute. In dieser Hinsicht ist diese Versuchsreihe der folgenden analog, wo den Kaninchen suboccipital Vaccine eingeführt, d. h. ebenso aseptische Meningitis hervorgerufen wurde, bloß mit anderen morphologischen Erscheinungen.

In der Versuchsreihe, in welcher den Kaninchen in den Duralsack Vaccine eingespritzt wurde, dienten als Indicator der Permeabilität Trypanblau, Eisensalze und Hämolysine.

Beispiel: Kaninchen Nr. 298, Gewicht 1650,0 g. 29. 3. 0,5 ccm Staphylokokken-Vaccine subarachnoidal.

Nach 15 Minuten 15 ccm Trypanblau intravenös.

1. 4. 8 ccm Trypanblau intravenös.

3. 4. Ebenfalls.

4. 4. Tier getötet.

Die mikroskopische Untersuchung ergab:

Die Gefäßwände mit dem Farbstoff diffus durchtränkt, Farbstoff in den perivaskulären Räumen. In den Gefäßknäueln Stroma und Gefäßwände mit Farbstoff durchtränkt. In den Zellen der Pia kleine Farbstoffkörnchen. *Im Gehirn wurde kein Farbstoff gefunden.*

Im analog durchgeführten Versuche mit gelbem Blutlaugensalz war das Ergebnis vollkommen negativ.

Somit konnte in diesen Versuchen, ebenso wie in denjenigen mit Salvarsan das Durchdringen des Farbstoffes (Trypanblau) durch die Gefäßwände in die perivaskulären Räume und in den Plexus chorioideus, sowie sein vollkommenes Aufhalten durch die folgende Schrankeninstanz, durch die zarte Hirnhaut und die Membrana limitans festgestellt werden. Die Versuche mit Eisensalz gaben ein negatives Ergebnis, möglicherweise war hier das Eisensalz so verändert, daß es durch die entsprechende Bearbeitung nicht sichtbar gemacht werden konnte.

Daß in solchen Fällen ein Übertreten von Substanzen aus dem Blute in den Liquor stattfindet, beweisen die Versuche mit dem Übertritt von Antikörpern.

Beispiel: Kaninchen Nr. 274, immunisiert mit Hammelblutkörperchen. Probetiter im Serum 1 : 8000, im Liquor 0.

19. 2. 0,5 Bauchtyphusvaccine subarachnoidal.

21. 2. Titer im Serum 1 : 8000, im Liquor 1 : 30.

Analoge Ergebnisse erhielten wir bei Kaninchen, welche gegen das *Eberthsche* Stäbchen immunisiert wurden und denen subarachnoidal Staphylokokkenvaccine eingeführt wurde (s. auch die Beobachtungen von D. A. Schamburow über subarachnoidale Immunisierung bei Kaninchen). Wenn jedoch die Untersuchung nach 5—7 Tagen vorgenommen wird, so können schon keine Antikörper in der Flüssigkeit nachgewiesen werden, zu dieser Zeit schwinden gewöhnlich auch die Entzündungsprozesse in den Hirnhäuten. (Der Liquor ist immer frei von zelligen Elementen, während er nach 2—3 Tagen eine bedeutende Pleocytose aufweist.) Es kann angenommen werden, daß zu dieser Zeit die in den Liquor eingedrungenen Substanzen aus demselben schon entfernt wurden.

Als Bestätigung der von uns erhaltenen Ergebnisse können auch die Beobachtungen anderer Verfasser dienen. So fand *Mutermilch* ein Eindringen von Antikörpern in den Liquor bei Kaninchen bei aseptischer Meningitis, hervorgerufen durch Einspritzung von Vaccine und Mehl-emulsionen in den Rückenmarkskanal (in letzterem Falle sehr ausgesprochen). *Zylbertast-Zand* fand bei chronischer Meningitis, hervorgerufen durch Einspritzung von Pneumokokkenkulturen in den Rückenmarkskanal, nach Einführung von Trypanblau in die Vene eine hellblaue Verfärbung der Flüssigkeit, wobei die Mononuclearen der Flüssigkeit Farbstoffkörnchen enthielten. Analoge Zellen, mit Einschlüssen von Körnchen fanden wir ebenfalls bei den mit Salvarsan bearbeiteten Tieren.

Diese Zellen sind vom Typus der Makrophagen und aller Wahrscheinlichkeit nach histiogenen Ursprungs. Analoge Zellen werden auch bei suboccipitaler Einführung der Farbe gefunden (*Schamburow*).

Zylberlast-Zand kommt bei ihren Beobachtungen zu dem Schluß, daß das Durchdringen des Farbstoffes in den Liquor durch den Plexus erfolgt, da sich letzteres früher färbt als der Liquor, und nicht in umgekehrter Richtung aus dem Liquor in den Plexus, und zweitens, der Farbstoff dringt in den Liquor nur bei chronischen Meningitiden ein.

Letzterer Schluß stimmt mit unseren Beobachtungen nicht überein: eine Verfärbung des Liquors fanden wir auch im akuten Stadium der aseptischen Meningitis bei Kaninchen (am folgenden Tage nach Einspritzung von Salvarsan), und unserer Meinung nach ist es äußerst schwierig zu entscheiden, wo der Farbstoff früher erscheint im Plexus oder im Liquor.

Der erste Schluß von *Zylberlast-Zand*, da der Farbstoff in den Liquor durch den Plexus eintritt, ist vollkommen zulässig und wird durch die Beobachtung von *Zylberlast-Zand* an gesunden Kaninchen bestätigt, denen der Farbstoff in die Vene eingeführt wurde und durch Beobachtungen von *Stern* über das Eindringen der in das Blut eingeführten Substanzen in die Flüssigkeit.

In unseren Versuchen jedoch stellten wir auch einen anderen Weg des Eindringens der Farbe in den Liquor fest; dieser ist der durch die Gefäßwände in die perivaskulären Räume, von wo aus der Farbstoff mit dem physiologischen Strom des Liquors in den subarachnoidalen Raum gelangt. Im ersten Falle muß der Farbstoff außer durch die Gefäßwände noch durch die dicke subepitheliale Schicht (im Plexus) durchdringen. Auf beiden Wegen trifft der Fremdstoff (Farbstoff) in seiner weiteren Bewegung auf die folgende, vielleicht wesentlichste Schutzschranke auf, die zarte Hirnhaut. Die Bedeutung dieser Schranke wird bestätigt durch unsere Beobachtungen, in welchen der in den Liquor und in die perivaskulären Räume eingedrungene Farbstoff in die Gehirns substanz nicht eindrang und vollkommen von den Zellen der Pia aufgefangen wurde (mit Ausnahme der Fälle von schwerer aseptischer Meningitis, wo die Hirnhäute nicht mehr unversehrt sind). Dasselbe wird auch durch die Beobachtungen von *Zylberlast-Zand* bestätigt, nach welchen die Entfernung des Plexus chorioideus nicht zum Eindringen des Farbstoffes in die Gehirns substanz führte, während die Beschädigung der Pia ein Eindringen des Farbstoffes in die Gehirns substanz bedingt.

Wenn wir alle oben erwähnten Versuche zusammenfassen, so kann folgender Schluß gezogen werden: *die Gefäße und der Plexus stellen die Schranke zwischen Blut und Liquor dar (das, was gewöhnlich als Blut-Liquor-Schranke bezeichnet wird), während die Pia gleichzeitig eine Schranke zwischen Liquor und Gehirns substanz darstellt. Die in das Blut eingeführten Substanzen müssen diese beiden Schranken durchdringen, um in die Gehirn-*

substanz zu gelangen, die in den Liquor eingeführten Substanzen durchdringen nur die letztere Schranke.

In der folgenden Versuchsreihe wurden die Gehirnhäute durch Einführung von Urotropin in den Duralsack gereizt bei denselben, in das Blut eingeführten Indicatoren.

In den Versuchen, wo die Untersuchung des Gehirns 6 Tage nach der Reizung und der Einführung des Indicators (Trypanblau) vorgenommen wurde, war das Ergebnis negativ: der Farbstoff konnte nirgends nachgewiesen werden.

In dem Versuch hingegen (mit Eisensalz), wo die Untersuchung nach 1—2 Tagen vorgenommen wurde, war das Ergebnis ein anderes.

Beispiel: Kaninchen Nr. 221.

5. 6. 0,5 ccm Urotropin subarachnoidal.

6. 6. 1 ccm 2%iges Blutlaugensalz intravenös.

7. 6. Kaninchen getötet.

Nach Bearbeitung des Gehirns wurde Blaufärbung in den Gefäßwänden des Knäuels und der Pia, in den Histiocyten der Pia und in der Gehirnrinde in Form von Schollen außerhalb der Zellen, sowie in den Zellen der Mesoglia nachgewiesen. Im Liquor einzelne Zellen mit Farbstoffeinschlüssen.

Kaninchen Nr. 279. 12. 4. 0,5 ccm 20%iges Urotropin subarachnoidal.

Nach einer Stunde 2 ccm Ferr. oxyd. sacchar. intravenös.

13. 4. Kaninchen getötet.

Histologisches Bild dasselbe wie beim Kaninchen Nr. 221. In der Gehirnrinde wurde das Eisen in der Mesoglia, hauptsächlich in den oberen Rindenschichten gefunden.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe unterscheiden sich eigentlich wenig von den vorangehenden: unter dem Einfluß der durch Urotropin hervorgerufenen Meningitis findet ein Eindringen der Indicatorensubstanzen sowohl durch die erste Schranke (in den Liquor), als auch durch die zweite (in die Gehirnssubstanz) statt.

Es kann nur erwähnt werden, daß die Urotropinmeningitis das Eindringen der Stoffe aus dem Blute in das Gehirn (im Vergleich mit der Vaccine) scheinbar erleichtert, dies muß aber damit erklärt werden, daß das Urotropin, in den Rückenmarkskanal eingeführt, eine äußerst starke Reizung der Hirnhäute und der Gefäße hervorruft, welche augenscheinlich von Blutungen in die Hirnhäute und in das Gehirn begleitet wird (beim Kaninchen Nr. 241 nach Einführung von 1 ccm 1%igen Urotropins).

In der letzten Versuchsreihe schließlich wollten wir den Einfluß verschiedener Substanzen auf die Schranke durch Einführung derselben in die Blutbahn prüfen. Wir verwendeten Mittel, welche eine breite praktische Anwendung haben, nämlich Salvarsan und Urotropin.

Beispiel: Kaninchen Nr. 213. Gewicht 1370,0 g.

30. 3. 10 ccm Urotropin in die Vene. Nach einer Stunde 10 ccm 1 $\frac{1}{10}$ iges Trypanblau intravenös.

1. 4. 8 ccm 20 $\frac{1}{10}$ iges Urotropin intravenös.

4. 4. 5 ccm 20 $\frac{1}{10}$ iges Urotropin intravenös.

Nach 30 Minuten 2 ccm 1 $\frac{1}{10}$ iges Trypanblau intravenös.

5. 4. Getötet.

Bei der Untersuchung wurde der Farbstoff in den Zellen des Plexus und in großer Menge in den Zellen der Pia gefunden. In der Gehirnschubstanz konnte kein Farbstoff nachgewiesen werden.

Das Vorhandensein des Farbstoffes in den Zellen der Pia ließ uns annehmen, daß ein Durchbrechen der ersten Schranke (in den Liquor) in diesem Falle stattgefunden hatte. Diese Annahme wurde durch Versuche, in welchen Antikörper (Hämolytine) als Indicator verwendet wurden, bestätigt.

Beispiel: Kaninchen Nr. 63. Immunisiert mit Hammelblutkörperchen. Probetiter: Serum 1 : 6000; Liquor 0.

Dem Kaninchen wurde intravenös jeden zweiten Tag 40 $\frac{1}{10}$ iges Urotropin in Dosen von 1,0, 1,5, 2,0, 2,0 ccm eingeführt und der Titer war nach einem Tage im Serum 1 : 9000, im Liquor 1 : 2.

Durch diese Versuche wird das Eindringen des Stoffes aus dem Blute in den Liquor unter dem Einfluß des in die Blutbahn injizierten Urotropins bewiesen, wir konnten jedoch das energische Übertreten, von welchem *Lefèvre, d'Arric et Millet* und *Mutermilch* sprechen, nicht feststellen.

Diese Verfasser fanden ein Übertreten der Antikörper in den Liquor (Agglutinine und Bakteriolytine) unter dem Einfluß intravenöser Urotropineinspritzung, in einem Titer $\frac{1}{400}$ — $\frac{1}{500}$, der dem Serumtiter gleich war. Bei uns fand, wie zu sehen ist, ein sehr minimales Übertreten der Antikörper in den Liquor statt. Was das Eindringen der Indicatorsubstanz (Farbstoff) in die Gehirnschubstanz betrifft, so ergab die histologische Untersuchung ein negatives Ergebnis, das Aufnehmen des Farbstoffes durch die Zellen der Pia und die Plexuszellen zeigt dagegen, daß das Einspritzen von Urotropin in die Blutbahn diese Elemente scheinbar aktiviert. Dieser Umstand wird bestätigt durch die beim Kaninchen beobachtete bedeutende Erhöhung des hämolytischen Titers im Serum, nach Einführung von Urotropin in das Blut (vor der Einführung Titer 1 : 6000, nach Einführung 1 : 9000). Das Urotropin verstärkt somit scheinbar die Gewebsreaktionen, welche bei den immuno-biologischen Vorgängen eine Rolle spielen.

Zusammenfassung.

1. In den Versuchen mit Überhitzung, wo Trypanblau als Indicator diente, konnte letzteres im Gehirn nicht nachgewiesen werden. In den

Versuchen mit Ferr. oxyd. sacch. als Indicator wurden Einschlüsse der blauen Farbe in den Zellen (Histocyten) des Plexus und der zarten Hirnhaut gefunden; in der Gehirnsubstanz konnte kein blauer Farbstoff nachgewiesen werden. Was das Durchdringen der Hämolytine und Agglutinine (nach vorangehender Immunisierung) aus dem Blute bei Überhitzung betrifft, so waren in dieser Hinsicht die Ergebnisse positiv.

2. In der Versuchsreihe mit subarachnoidaler Einführung von Neosalvarsan wurde ein Eindringen von Trypanblau in die Cerebrospinalflüssigkeit beobachtet, ungefähr dasselbe Ergebnis wurde bei suboccipitaler Einführung von Vaccine erhalten. Der Farbstoff wurde in den perivascularären Räumen des Plexus chorioideus, in den Zellen der Pia nachgewiesen. In einigen Fällen nach größeren Salvarsangaben wurde der Farbstoff auch in der Gehirnsubstanz gefunden. In den Versuchen mit Eisensalz war das Ergebnis negativ.

3. Bei Einführung von Urotropin in den Duralsack konnte Trypanblau im Gehirn (6 Tage nach Einführung des Indicators) nicht gefunden werden. In Versuchen mit Eisensalz (nach 1—2 Tagen) wurde der blaue Farbstoff in den Gefäßwänden des Plexus und in der Pia (in den Histocyten), in der Gehirnrinde in Form von Schollen außerhalb der Zellen und in den Zellen der Mesoglia gefunden.

4. In der letzten Versuchsreihe (Einführung von Urotropin und Salvarsan in die Blutbahn) konnte der Farbstoff in den Zellen des Plexus und in bedeutender Menge in den Zellen der zarten Hirnhaut nachgewiesen werden. In der Gehirnsubstanz wurde kein Farbstoff gefunden.

Literaturverzeichnis.

- Beletsky, W. u. Garkawi*: Die Blut-Liquor-Schranke und die Zellen der Mesoglia. Journ. Nevropatologii i Psichiatrit imeni Korsakowa 1930, Nr 4. — *Flatau*: Revue neur. 2 (1926). — *Monakow u. R. Mourque*: Introduction biologique à l'étude de la Neurologie et de la Psychopathologie, 1928. — *Riser*: Le liquide céphalo-rachidien, 1929. — *Schamburów, D.*: J. exper. Biologii i Medicini 1930, Nr 34. — *Stern*: Arch. Suisse de Neur. et Psychiatr. 13 (1923). — *Stern*: Ber. Physiol. 42 (1927). — *Stern, L.*: Med.-biol. J. 2 (1926). — *Stern, L., Kassil*: C. r. Soc. Biol. Paris 99, No 23 (1928). — *Stern, Kassil, Lokschina*: C. r. Soc. Biol. Paris 99, No 24 (1928). — *Stern u. Lokschina*: C. r. Soc. Biol. Paris 96 (1927). — *Sutkowaja u. Gouschin*: Gigiena Truda 1928, Nr 10. — *Walter, F. K.*: Die Blut-Liquor-Schranke, 1929. — *Zand, N.*: Revue neur. 1 (1927). — *Zeitlin*: Med.-biol. J. 1 (1929).