

(Aus der Privaten Nervenheilanstalt Wyss, Münchenbuchsee, Bern.)

Beitrag zur Frage der „Bluthirnschranke“.

Von
Dr. H. Schmid.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juni 1931.)

Die Beantwortung der Frage, wo, wie und unter welchen Umständen Substanzen aus dem Blut ins Zentralnervensystem überreten, unterliegt, und nicht mit Unrecht, in der letzten Zeit einer sehr intensiven Bearbeitung. *L. Stern* und ihre Schüler haben in einer Reihe von Arbeiten den Beweis zu erbringen versucht, daß Substanzen, die aus dem Blut ins Zentralnervensystem überreten, notwendigerweise den Weg über den Liquor zu nehmen hätten und stützen sich auf folgende von ihnen gefundenen Tatsachen: 1. sind sämtliche aus dem Blut in den Liquor übergetretenen Substanzen auch im Hirn nachweisbar, 2. finden sich alle, das Gehirn vom allgemeinen Kreislauf aus pharmakologisch beeinflussenden Substanzen auch im Liquor wieder; umgeht 3. man den Kreislauf unter intraventrikulärer Applikation der zu untersuchenden Stoffe, so finden wir sie im Zentralnervensystem wieder, während 4. in den Subarachnoidalraum gebrachte Substanzen nur dann im Gewebe des Zentralnervensystems zu finden sind, wenn sie auch im Ventrikelliqor nachweisbar sind. Daraus schließen sie, daß für das Eindringen von (kolloiden) Substanzen in das Parenchym des Zentralnervensystems deren Anwesenheit im Ventrikelliqor Vorbedingung sei.

Die klassischen Versuche *Goldmanns*, hundertfach wiederholt und nachgeprüft, haben immer wieder ergeben, daß das Zentralnervensystem bei intravenöser Applikation kolloider Farbstoffe ungefärbt bleibt, während *alle* anderen Organe sie mehr oder weniger intensiv speichern. Auch im Liquor lassen sich, trotz starker Anfärbung der Meningen und Plexus, unter normalen Verhältnissen die injizierten Farbstoffe nicht oder nur spurenweise nachweisen. Dieser Versuch ist das klassische Experiment zum Nachweis einer Schranke zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper.

Für Substanzen, die ins Zentralnervensystem eingebracht werden sollen, gibt es normalerweise 2 Wege: Einmal den vom Blut direkt ins Parenchym des Zentralnervensystems, und dann den indirekten über den

Liquor. Hypothetisch hätten wir also, wenn schon ganz allgemein die Existenz einer Schranke zwischen Zentralnervensystem und übrigem Organismus nachgewiesen ist, 2 solcher Schranken oder Barrieren anzunehmen: Bluthirn- und Blutliquorschranke. Daß auch eine solche zwischen Liquor und Hirn bestehen sollte, dafür haben wir meines Wissens keine Beweise, auch sprechen die Versuche der Autoren gegen die Annahme einer solchen.

Für die Anhänger von *Stern*, die annehmen, daß sämtliche Gefäße des Zentralnervensystems von einem Liquormantel umgeben seien, muß nach dem oben Gesagten die Bluthirnschranke mit der Blutliquorschranke identisch sein; dem gegenüber aber ist anzuführen, daß wir sehr gut den Gegensatz zwischen dem geringen Gehalt des Liquors an Fetten und Eiweißen und dem beträchtlichen der nervösen Substanz an diesen Stoffen kennen. Zur Erklärung dieses Gegensatzes bleibt uns nichts anderes möglich, als einmal anzunehmen, daß das Gehirn seine grob-dispersen Fett- und Eiweißkolloide aus einer anderen Quelle als dem Liquor bezieht, und diese andere Quelle kann in diesem Falle nur das Gefäßsystem sein. Denn die Annahme einer so auffallend selektiven Schrankentätigkeit, die wohl verschiedene Stoffe mit sehr hohem Molekulargewicht durchläßt, andere aber mit relativ viel geringerer, an der Grenze zwischen Kolloiden und Krystalloiden stehender Teilchengröße zurückhält, ist doch sehr gewagt. Zudem haben *Schaltenbrand* und *Putnam* mit Hilfe von intravenösen Fluoresceineinspritzungen nachgewiesen, daß man am lebenden Tier unter dem Mikroskop direkt den Austritt des Farbstoffes aus den Gefäßen der Leptomeningen sehen kann, und daß bei stärkerer Fluoresceinkonzentration eine leichte Anfärbung der grauen Substanz des Zentralnervensystems stattfindet. Dabei ist die Konzentration des Farbstoffes, verglichen mit der im Blute, auffallend gering. Wichtig erscheint mir bei diesen Versuchen einmal der in vivo aus den Meningealgefäßen direkt nachgewiesene Austritt von Farbstoff und 2. die elektive, wenn auch leichte Anfärbung der grauen Substanz. Es spricht dies nicht direkt gegen die von *Stern* und ihren Schülern aufgestellte Hypothese, daß Stoffe nur dann in das nervöse Parenchym eintreten, wenn sie auch im Ventrikelliquor nachgewiesen sind, weil wir ja auch in ihm Farbstoff feststellen können, wohl aber gegen ihre Annahme, daß nur der Weg über den Liquor ins zentral-nervöse Gewebe hineinführe. Die Beobachtungen zeigen doch mit zwingender Deutlichkeit, daß auch der Subarachnoidalraum, daß die Pialgefäße, aus denen die kleinen Cortexarterien entspringen, die prinzipiell den gleichen Bau wie die Pialgefäße aufweisen, durchlässig wenigstens für gewisse Stoffe sind.

Daß unter unphysiologischen Verhältnissen, bei Verletzungen, Entzündungen, Tumoren und auch unter der Einwirkung von therapeutischen Eingriffen die „Schranke“ umgangen werden kann oder aus irgendeinem Grunde durch Steigerung ihrer Permeabilität illusorisch wird, ist schon

seit einiger Zeit bekannt. Alle diese Dinge finden sich in der letztes Jahr erschienenen Monographie über die „Blutliquorschranke“ von *Walter* zusammengestellt, für die *Plexus chorioidei* speziell in der Arbeit von *N. Zand*. Nachdem schon früher nachgewiesen wurde, daß Verletzungen des Zentralnervensystems in ihrer Umgebung Anfärbung mit intravenös injizierten Farbstoffen zeigten, wurde der Frage u. a. auch von *C. C. und F. Macklin*, *Behnson* und *Mendel* nachgegangen. Die Befunde gleichen sich naturgemäß stark, in der Deutung derselben ist aber *Mendel* insofern einen Schritt weiter gegangen, als daß er die verschiedenen Stadien und Formen der Vitalfärbung in der Umgebung der verletzten Stellen nicht als Folge der gestörten Schrankenfunktion ansieht, sondern als Folge der durch die Verletzung gesetzten Veränderungen in der Zellpermeabilität überhaupt. Daß es nicht nur eine Folge der Verletzung ist, wenn die Zelle den Farbstoff aufnimmt, sondern, daß auch das noch wachsende unreife Zentralnervensystem sich vital färben läßt, geht auch aus gewissen Befunden von *Behnson* und *Stern* und *Peyrot*, *Stern* und *Rapaport* hervor, die eine ausgedehntere Anfärbung bei jungen wachsenden als bei erwachsenen Tieren fanden. *Stern* und *Peyrot* fanden, daß die „Schranke“ bei Neugeborenen nur dann gleich den Erwachsenen funktionierte, wenn die Jungen ein reifes Zentralnervensystem, als dessen Kriterium sie offene Augen betrachten, haben. Allerdings bezogen sich ihre Versuche nur auf Krystalloide. *Stern* und *Rapaport* fanden unter gleichen Verhältnissen die „Schranke“ für Kolloide nicht, wohl aber für Krystalloide durchgängig. *Zylberlast-Zand* findet, daß die Beschützerrolle nicht den Epithelien des *Plexus chorioideus* zukomme, wohl aber der *Pia*. Entfernte sie aber an circumscripten Stellen der Hirnoberfläche die *Pia*, so fand sich Vitalfärbung an den von der Haut entblößten Stellen. Sie deutet ihre Versuche in der Weise, daß durch Ausreißen der *Pia* eben die Schranke entfernt worden sei. Sicher leuchtet diese Deutung ein. Man muß sich aber weiter fragen, ob nicht die Anfärbung, wie dies *Mendel* versichert, eine Folge der Verwundung, der veränderten Zirkulationsverhältnisse durch das Ausfallen von mit der entfernten *Pia* ausgerissenen Gefäßen sein könnte. Ferner dürfen wir noch daran denken, daß bei solchen relativ groben Eingriffen nervöse Reizungen entstehen können, die ihrerseits physikalisch-chemische Zustandsänderungen im Nervengewebe hervorzurufen imstande sind. Wir wissen z. B. durch die Untersuchungen von *Asher* und *Garmus* schon seit 1911, daß Vitalfärbungen durch vegetativ-nervöse Reize beeinflußt werden können, wir wissen durch andere Autoren auch, daß sympathisches und parasympathisches System sich in dieser Richtung antagonistisch verhalten.

Durch *Flatau*, *Mogilnitzky* und *Podljaschuck*, *Zand*, *Kulkow*, *Schamburow* und *Garkawi*, *Schmid* wissen wir ferner, daß gewisse exogene Faktoren, wie Hyperthermie, Kälte, die Schrankendurchlässigkeit zum mindesten verändern können. Meist tritt eine Permeabilitätserhöhung auf, wie

dies auch ganz allgemein für semipermeable Membranen durch *Gellhorn* angegeben wird. Bei Erhöhung der Körpertemperatur findet *Walter*, daß 1. Fieber die Schranke durchlässiger macht, und 2. daß diese Veränderung auf dem Wege über eine Änderung der Plasmastabilität zu stande kommt. Ich habe kürzlich nachweisen können, daß unter dem Einfluß von Kopfdiathermie beim Kaninchen, das intravenös Trypanblau erhalten hat, gewisse Unterschiede in der Speicherung des Farbstoffs im Plexus chorioideus gegenüber dem nicht diathermierten Tier auftreten, und daß ein, wenn auch sehr geringer, Übertritt des Farbstoffs in den Liquor stattfinden kann.

Bei weiterer Verfolgung dieser Frage bin ich nun auf Tatsachen gestoßen, die mir, weil sie die Frage der Vitalfärbung des Zentralnervensystems resp. die Erreichung desselben mit körperfremden Stoffen auf dem Blutweg betreffen, von einiger Wichtigkeit zu sein scheinen. Es ergab sich nämlich (die Versuche wurden immer an erwachsenen Kaninchen angestellt), daß bei einigen Tieren, bei denen die durch die Diathermie erreichte Temperatur besonders hoch war (53°), ohne klinische Schädigungen und ohne nennenswerten Farbstoffübertritt in den Liquor das Zentralnervensystem sich weitgehend dunkelblau angefärbt hatte. Wie bereits gesagt, zeigten die Tiere keine Zeichen einer weitergehenden Schädigung des Zentralnervensystems, sie starben auch nicht am Eingriff, bloß bei der Diathermierung stellten sich zwar ganz unregelmäßig und durchaus nicht nur bei denjenigen, die später eine Blaufärbung im Zentralnervensystem aufwiesen, Krämpfe klonischer Natur ein, von denen nicht sicher zu entscheiden war, ob es sich um solche vom Charakter der Hyperventilationsepilepsie handelte oder thermisch oder toxisch bedingte. Bei der Autopsie zeigte es sich, daß die Gegend, wo die Elektroden aufgesetzt worden waren, subcutan eine starke Hyperämie und Blutungen, die bis unter das Periost reichten, zeigte. Der Schädel erwies sich ebenfalls stark bluthaltig. Die Diploëvenen waren zum Teil thrombosiert und beim Öffnen des Schädels und der Herausnahme des Gehirns zeigte sich eine sehr intensive, bis tief ins Marklager reichende blaue Verfärbung der Hemisphärenrinde des Großhirns. Das Kleinhirn und der Hirnstamm, sowie die ovaleren Teile des Großhirns, die außerhalb der direkten Einwirkung der durch die Diathermie erzeugten hohen Temperaturen lagen, waren ungefärbt. Verwachsungen zwischen den Meningen und den letzteren und der Hirnsubstanz wurden keine gefunden, trotzdem sehr sorgfältig präpariert wurde.

Ehe ich auf die Besprechung der mikroskopischen Befunde eingehe, möchte ich nicht unterlassen, noch ein anderes Experiment zu erwähnen, das mir nicht minder wichtig erscheint. Durch Dr. *Steinmann* wurde ich auf einen neuen zur Vitalfärbung, wenigstens für Würmer und niedere Vertebraten (Triton, Axolotl) sehr geeigneten Farbstoff (Prune pure) aufmerksam gemacht. Dieser soll sich besonders zur elektiven Darstellung

von Zellen eignen, die irgendwie mit Regenerationen zu tun haben, und ich versuchte probeweise bei Kaninchen eine intravenöse Injektion von 10 cem einer 2%igen Lösung. Nach 1 cem traten heftige klonische Krämpfe mit ausgesprochenem Opisthotonus ein, die aber bald vorübergingen. Bei weiterer Injektion traten wieder Krämpfe auf und nach einigen Kubikzentimeter im ganzen verendete das Tier unter ausgesprochen cerebralen und vasculären Symptomen, unter denen besonders ein akutes, abundantes Lungenödem mit schiefergraublau gefärbter, in Massen zutage tretender Ödemflüssigkeit bemerkenswert erscheint. Es war immer das genau gleiche Bild. Bei der Autopsie ergab sich, daß der Farbstoff sehr wahrscheinlich, trotz der kurzen Zeit, die ihm zur Reaktion mit dem Körper zur Verfügung stand, zur Leukobase reduziert worden war; erst, als die Organe mit der atmosphärischen Luft in Berührung kamen, wurden sie sehr rasch, im Verlaufe ganz weniger Minuten tief dunkelblau, und zwar auch, was mich aber nach den heftigen zerebralen Erscheinungen nicht wunderte, das ganze Zentralnervensystem. Selbstverständlich wurde nach Eröffnung der Membrana atlantooccipitalis der Liquor abgesogen; mit ihm getränkete und der Luft ausgesetzte Wattebäuschen färben sich zwar auch blau, aber bedeutend schwächer als etwa das nervöse Parenchym. Leider war es mir nicht möglich, genauere Daten über die Gruppenzugehörigkeit des neuen Farbstoffes zu erhalten, auch nicht über seine Reaktion. Um nun wenigstens über seine Teilchengröße ein approximatives Urteil bilden zu können, verglich ich seine Diffusionsfähigkeit in 25% Gelatine mit den folgenden Farbstoffen, die ja, zum Teil wenigstens, auch vital gebraucht werden: Fluorescein, Eosin, Trypan-, Methylen- und Toluidinblau. Es ergab sich im 24 Stundenversuch folgende Reihe: Fluorescein, Eosin, Methylenblau, Prune pure, Toluidinblau, Trypanblau mit folgenden Zahlen: 10, 7, 4, 3,5, 3, 1 mm Diffusionshöhe. Wir erschen daraus, daß der Farbstoff wahrscheinlich größere Teilchen hat als z. B. das Semikolloid Fluorescein, aber kleinere als das Trypan- oder Toluidinblau. Worauf die foudroyante Giftwirkung zurückzuführen ist, ist mir bis heute unbekannt. Weitere Untersuchungen haben mir gezeigt, daß der Farbstoff wahrscheinlich nicht als chemisches Individuum angesehen werden kann, sondern als Gemisch, von dem die blaue Komponente beim Ausschütteln der 1%igen wässerigen Lösung in Chloroform, Benzol, Äther, Lösung von Cholesterin in Olivenöl in die lipoidlösende Phase übergeht, während die rote im Wasser verbleibt.

Die mikroskopischen Befunde bei den diathermierten Tieren, die aber außer am Plexus und Meningen keine Blaufärbung, mit Ausnahme am Tuber und der Hypophyse, aufwiesen, wie wir ja schon durch Gärtners Befunde unterrichtet sind, unterscheiden sich in nichts von denjenigen, wie sie bereits Goldmann und viele andere Untersucher vor uns gefunden und beschrieben haben. Der Einfachheit halber werde ich erst die Trypanblaubilder und dann die mit Prune pure besprechen.

Wie bereits oben erwähnt, zeigte es sich auf dem Hirndurchschnitt makroskopisch, daß die Blaufärbung bis in die Tiefe des Hemisphärenmarklagers reichte. Sie ging unscharf in das nicht gefärbte Gewebe über; immerhin zeigt die Form der Blaufärbung die eines kurzen breiten Kegels, dessen Basis an der Hirnoberfläche und dessen Spitze im Marklager liegt.

Im Nisslpräparat ergibt sich folgendes Bild: An von der blauen Stelle weiter entfernten Hirnpartien zeigen sich, was Nervenzellen und Glia angeht, keine Veränderungen. Jedoch sind die Gefäße auch schon da hyperämisch, wenn auch nicht so stark wie an den blauen Stellen. Diapedesisblutungen fehlen. Die Pia ist normal. Rücken wir in die peripheren Zone der blaugefärbten Anteile, so zeigen sich, je weiter zentral

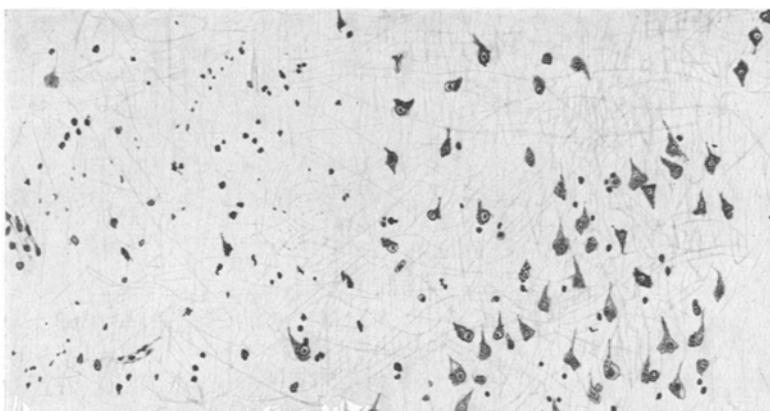


Abb. 1. Trypanblaudiathermiekaninchen 6. Übersichtsbild vom Rande der Partie mit dem zentralen Zellausfall. Rechts im Bilde sind die Ganglienzellen noch erhalten, in der linken Hälfte ist der Schwund bereits deutlich ausgeprägt. Nisslthionin. Leitz 4/II.

wir kommen, immer ausgesprochenere Veränderungen, die sich am auffallendsten erst an der Glia zeigen, die deutlich Tendenz zur progressiven Umwandlung aufweist. Hier und da finden sich auch echte neuronophagische Bilder (Abb. 1), besonders in den mittleren Rindenschichten. Die Ganglienzellen zeigen zum Teil Inkrustationen der Golginetze, Auflösung und Verstaubung des Tigroids, starke An- bis Dunkelfärbung des Kerns, auch Formveränderungen der Ganglienzelle, wie wir sie bei der Zellsklerose finden. Im ganzen aber imponiert in diesen, nicht mehr peripheren, aber noch nicht zentralen Teilen der vitalgefärbten Partien das Bild der schweren Zellerkrankung nach *Nissl*. Diese Bilder sind auch im Zusammenhang mit starker Erwärmung schon bekannt und von *Omorokow* beschrieben worden. Viel schwerer wird aber das Bild in den am tiefsten gefärbten, zentralsten Partien der vitalgefärbten Herde. Während in den äußeren Schichten das zentralnervöse Parenchym und der mesenchymale Apparat wenn auch deutliche und zentralwärts schwerer werdende

Veränderungen zeigen, ist im Zentrum der Herde das Gewebe nicht mehr deutlich zu erkennen. Schon bei den schwächsten Vergrößerungen fällt die weitgehende Strukturveränderung insofern auf, als das Gewebe viel kernärmer geworden ist (Abb. 1). Der Hauptgrund dazu liegt im vollständigen Fehlen der Nervenzellkerne, der Weg dazu führt über den Zustand der Karyorrhexis. Die Nervenzellen präsentieren sich hier als homogene, unscharf begrenzte, ab und zu noch Kernreste enthaltende, mattblau angefärbte, ihre ursprüngliche Form noch annähernd wiedergebende Gebilde (Abb. 2). Die Dendriten, die in den peripheren Teilen oft, fast wie bei der akuten Schwellung, sehr weit verfolgbar sind, sind zentral nicht mehr zu erkennen und zum großen Teil abgeschmolzen. Im

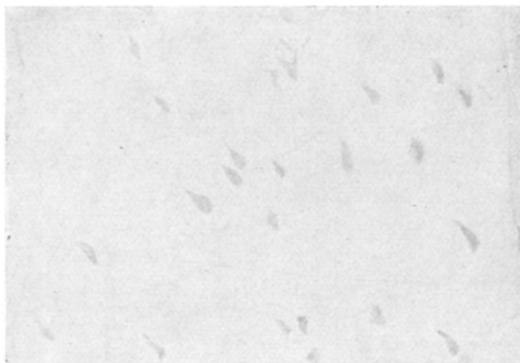


Abb. 2. Trypanblaudiaethermeikaninchen 5. Als Zellschatten angefärbte Ganglionzellen aus dem Zentrum der blaugefärbten Stellen. Präparat nicht nachgefärbt, Alkoholfixation.
Leitz 6/11.

Fibrillenbild ergibt sich, daß diese kaum oder nur noch andeutungsweise nachweisbar sind, am ersten noch in teilweise erhaltenen Spitzenfortsätzen, im Zelleib selber sind sie nicht mehr zu erkennen. Die Gliazellen zeigen ebenfalls hochgradige Veränderungen: Kernpyknose, wabiges Plasma, und haben ebenfalls den Farbstoff mehr oder weniger diffus angenommen.

Wichtig erscheinen mir im Zusammenhang mit der Fragestellung der Arbeit die Veränderungen der Gefäße. Daß wir eine starke, schon peripher angedeutete, zentralwärts immer zunehmende Hyperämie feststellen können, wurde bereits erwähnt. Im Zentrum finden wir ausgedehnte, zylinderförmig die Gefäße umgebende Diapedesisblutungen. Das Gefäßendothel erscheint in allen Gefäßzweigen stark geschwollen und zeigt öfters körnige, allgemein leichte diffuse Farbstoffaufnahme. Im Fibrillenbild nach *Weigert* finden wir, sowohl perivasculär als scheinbar frei im Gewebe (Tangentialschnitte?) häufige Fibrinablagerungen, die ihr Maximum unter der Pia finden (Abb. 3). Im intravasculären Blut finden

sich sehr viele Leukocyten, so daß man von einer lokalisierten Leukostase sprechen kann. Blutungen en masse finden sich, ausgenommen ein kleines subpiales Hämatom, keine. Bei Gliapräparaten nach *Cajal* zeigten sich, besonders in den tieferen Rindenschichten, nicht selten Gliazellen, die in ihren in der Gefäßwand resp. Limitans gliae perivascularis eingehafteten Füßchen und Fortsätzen deutliche Farbstoffgranula aufwiesen (Abb. 4). Daß Gliazellen nach Trypanblauspeicherung Farbstoff-

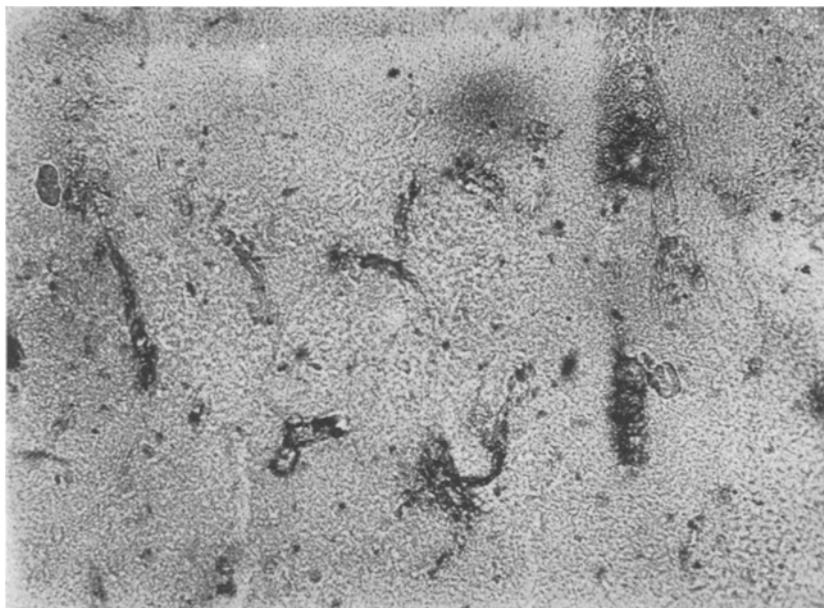


Abb. 3. Kaninchen 6, Fibrinablagerungen im Gebiete der gefärbten Partien. *Leitz* 6/II.

granula aufweisen, hat schon *Gärtner* sehr schön gezeigt; nur nimmt er an, daß der Farbstoff nicht weiter als bis hier komme, und bezeichnet deshalb die obengenannte Membran als Blutliquorschranke. Wir werden später noch auf die Besprechung dieser Dinge zurückkommen.

Einzelne Befunde, die mir aber mehr theoretisches als praktisches Interesse zu haben scheinen, habe ich noch anzufügen. Es handelt sich nämlich um in den zentralen Gebieten vorkommende, sehr vereinzelte Ganglienzellen, die nicht der allgemeinen, schweren Zellerkrankung anheimgefallen sind und nun nur noch als mattblaue, diffus angefärbte kern- und strukturlose Scheibchen imponieren, sondern bei relativem Erhaltensein des Kerns den Farbstoff in kleinkörniger Form gespeichert haben. Besonders deutlich werden diese Zellen natürlich nicht im Nisslbild, wo sie ja immer blau oder (Thionin, Kresylechtviolett) violett sind,

hervortreten, sondern wenn man, was erlaubt ist, da es ja nicht auf die Darstellung des Äquivalentbildes ankommt, andere Farbstoffe wählt, z. B. Safranin. Wir sehen hier im Präparat natürlich viel eindrucksvoller als in der Photographie, den intensiv rot gefärbten Kern inmitten der blau gespeicherten Zelle. Da zugleich das Safranin ziemlich elektiv Chromatin färbt, geben diese Bilder einen guten Anhaltspunkt für die Beurteilung des funktionellen Kernzustandes. Es zeigt sich nun, daß

auch in diesen Zellen, was a priori zu erwarten war, der Kern nicht mehr die normale Struktur aufweist, sondern ziemlich weitgehend verändert



Abb. 4.

Abb. 4. Trypanblau diathermickaninchen 6. Gliapräparat nach *Cajal* aus dem Hemisphärenmark an der geblüten Stelle. Man sieht, wie links unten an der Capillare Farbstoffspeicherung vorhanden ist, und wie eine daselbst liegende Gliazelle in ihren Ausläufern und zum Teil auch im Zelleib Farbstoffgranula führt. *Leitz* 6/11.

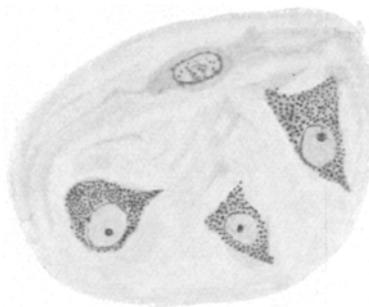


Abb. 5.

Abb. 5. Trypanblau diathermickaninchen 6. Vereinzelt, in kleiner Gruppe liegende Ganglienzellen aus dem Zentrum der verödeten Partie mit körnig gespeichertem Farbstoff und relativ erhaltenem Kern. *Leitz* hom. Imm. $\frac{1}{12}$ /III.

erscheint und Anfärbung des Kernsaftes, Maulbeerform des Nucleolus und Kernwandhyperchromatose aufweist (Abb. 5).

Die Bilder bei der Prune-pure-Färbung zeigen nun ganz andere Charakteristica. Obschon hier keine Diathermierung, die eine lokale oder allgemeine Gewebssehädigung hätte hervorrufen können, und obschon der Farbstoff quantitativ in bedeutend geringerer Menge vorhanden war als in den ziemlich hoch gespeicherten Trypanblautieren, und obschon die Tiere bereits der ersten Injektion unmittelbar erlagen, finden wir hier eine diffuse, immerhin die grauen Partien deutlich bevorzugende, äußerst intensive Blaufärbung des ganzen Zentralnervensystems, einschließlich des Rückenmarks. Bei der Sektion fanden sich überhaupt keine nicht gespeicherten, resp. nicht gefärbten Organe. Am tiefsten gefärbt waren schon, sobald das Abdomen geöffnet und sie freigelegt waren, die Nieren, besonders in ihrem Markanteil. Es zeigen sich makroskopisch, außer der bereits erwähnten geringeren Intensität der

Färbung der weißen Substanz, keine Farbintensitätsunterschiede in den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, das Ganze hat einen kräftigen Ultramarinton angenommen. Obgleich sich, wie erwähnt, eine mehr lipoidlösliche rote neben einer wasserlöslichen blauen Komponente im Farbstoff gemischt finden, zeigt das vitalgefärbte Gehirn, wie gesagt, einen tiefen, reinen Ultramarinton.

Mikroskopisch lassen sich folgende Befunde — am nicht nachgefärbten Präparat — erheben: Die Schnitte — Gefrier- und Celloidinschnitte — zeigen eine ihrer Dicke angepaßte Blaufärbung, ohne, wie

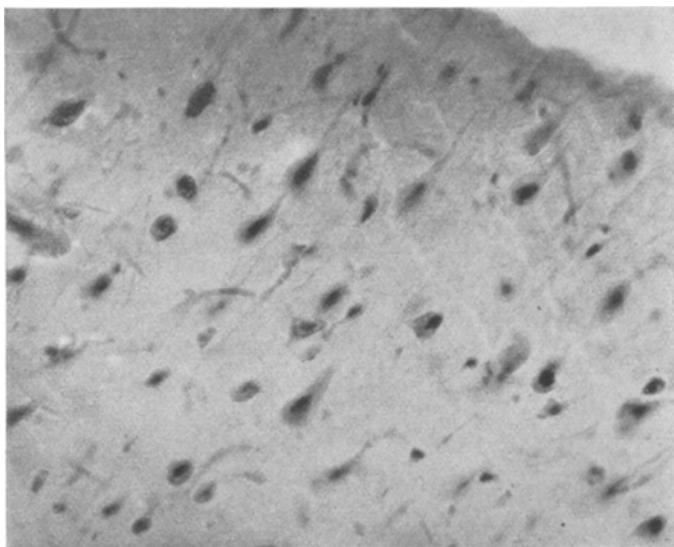


Abb. 6. Kaninchen 9. Mit „Prune pure“ in vivo angefärbte Ganglienzellen. *Leitz 6/III.*

z. B. das Nisslpräparat, bereits makroskopisch deutliche Differenzierungen aufzuweisen. Gefärbt sind besonders die Randpartien der Schnitte, insbesondere die größeren Pyzellen der mittleren Rindenschichten, und zwar eigentümlicherweise nicht in der Art, wie wir sonst Vitalfärbungen vorfinden. Es sind, wie dies aus Abb. 6 sehr deutlich hervorgeht (es handelt sich um ein nicht nachgefärbtes Präparat), in einzelnen Zellen in der Rinde die Zellkerne dunkel, etwa wie bei einer schlechten Hämatoxylinfärbung dargestellt, das Zellplasma selbst ist blaßblau, ziemlich deutlich abgegrenzt und zeigt keinerlei Differenzierungen; etwa angefärbte Tigrisubstanz habe ich nie gesehen. Der Zellkern selber ist in seiner Form verändert, schmal und dunkel geworden, aber nicht aus seiner Stelle verrückt. Die Dendriten sind nicht dargestellt. Das Verhalten der Glia zeigt keine bestimmten Formen; ab und zu, besonders im Mark, zeigen sich ebenfalls gefärbte, zum Teil hyperchromatische Kerne.

In anderen Präparaten, z. B. Nissl am Celloidinschnitt, zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen, außer daß der Kern in toto gefärbt erscheint und die Tigroidssubstanz nicht deutlich dargestellt ist. Markscheiden-, Glia- und Fettpräparate ergaben keine Besonderheiten, auch im Fibrillenbild zeigte sich nichts Besonderes.

Das Gefäßsystem zeigt auch hier bemerkenswerte Eigentümlichkeiten; es besteht eine ganz allgemeine Hyperämie, die Capillaren sind fast durchwegs mit Blut vollgepfropft. Die perivasculären Räume sind zum Teil erweitert. In den Gefäßendothelen finden sich fast regelmäßig auch die Zellkerne intensiver gefärbt als das Zellplasma. Dabei lassen sich aber eigentliche intranucleäre Strukturen nicht nachweisen. Perivasculär findet sich, was sich aber photographisch nicht wiedergeben läßt, ein ganz feiner, zartblauer Hauch, der sich ganz unscharf in das umgebende Gewebe verliert. Irgendwelche Zeichen von pro- oder regressiver Gewebsveränderung vermissen wir, was ja zu erwarten ist, da die Tiere der ersten Injektion unmittelbar erlagen.

Kommen wir, nach der Darstellung der Befunde, auf die uns interessierende Frage der Bluthirnschranke, d. h. einer zwischen das Blut und die nervöse parenchymatöse Substanz eingeschaltete, morphologisch oder funktionell speziell strukturierte Instanz zurück. An der Tatsache, daß eine Blutliquorschranke besteht, ist nicht zu rütteln, sie ist in jeder Hinsicht zu sicher begründet. Es fragt sich nun, ob die Blutliquorschranke die einzige Schutzvorrichtung des Zentralnervensystems sei oder ob ein Weg unter Umgehung des Liquors aus dem Blut direkt ins Zentralnervensystem führe oder nicht. Morphologisch allein läßt sich bei dem speziellen Bau der Hirngefäße mit ihren Pialcheiden und der gliosen Grenzmembran das nicht entscheiden, denn schlußendlich würde die Frage, ob alles, was ins eigentliche Parenchym des Zentralnervensystems eintritt, über den Liquor oder ohne dessen Vermittlung direkt vom Blut in das Nervengewebe gehe, auf einen Streit um des Kaisers Bart hinauslaufen, weil man in der Frage, ob die Limitans gliae noch zur Blutliquorschranke gehöre oder nicht, noch nicht endgültig entschieden hat. Ob die perivasculären Adventitalscheiden zum Liquor- oder zum Gefäßsystem gehören, darüber läßt sich natürlich streiten, bis jetzt scheint mir diese Frage noch nicht endgültig entschieden. Schon aus physikalischen Gründen ist nicht anzunehmen, daß in den engen kapillaren Spalten der Perivasculäräume, auch unter der Voraussetzung, daß sie wirklich kontinuierlich mit den an der Hirnoberfläche mündenden Pialtrichtern zusammenhängen, eine auch nur einigermaßen bedeutende Liquorzirkulation herrsche. Dabei dürfen wir auch nicht vergessen, daß im Präparat, das doch immer gegenüber der lebenden Substanz nicht unbedeutlich geschrumpft ist, diese Räume beträchtlich weiter sein können als im Gehirn. Es kann deshalb praktisch diese Spalte den Lymphspalten der anderen Organe zur Seite gesetzt werden. So viel mir bekannt ist,

hat noch niemand den Austritt von Farbstoffen aus diesen Spalten in den subarachnoidealen Raum festgestellt. Wäre dies der Fall gewesen, so hätten es *Schaltenbrand* und *Putnam* sicher erwähnt. Aus diesem Grunde ist noch die Frage, ob überhaupt eine Bluthirnschranke bestehe, strittig.

Es scheint mir nun eine heuristisch sehr wertvolle Idee, die *Mendel* ausgesprochen hat, wenn er auf Grund seiner Resultate der Fragestellung von einer ganz andern Seite zu Leibe rückt und annimmt, daß Vitalfärbung im Zentralnervensystem überhaupt nicht durch den Ausfall einer Schrankenfunktion, sondern durch Änderung der Adsorptionsverhältnisse des Nervengewebes zurückzuführen sei. Damit kommen wir aber auf einem andern Wege zu der allgemein biologisch sehr wichtigen Frage nach der Veränderung der Zellmembranpermeabilität und die so viel umstrittene „Schrankenfunktion“ verliert dadurch einen großen Teil ihrer bisherigen Bedeutung. Ich komme hier auf die bereits erwähnten selteneren Befunde bei meinen Diathermietieren zurück, wo sich mitten im zerstörten Gewebe einzelne relativ gut erhaltene Zellen zeigten. Wir fanden bei Erhaltensein des Kerns eine feinkörnige plasmatische Speicherung, während überall da, wo der Kern gänzlich zerstört ist, die Speicherung eine diffuse ist. Wir dürfen hier wohl annehmen, daß in diesen Elementen, die offenbar resistenter als die andern waren, auch eine aktivere Tätigkeit bei der Speicherung stattgefunden hat als bei den andern. Auffällig bleibt immerhin, daß analoge Befunde sich in den peripheren Partien nicht zeigten. Wenn man die Arbeiten von *Stern* und ihren Schülern genau studiert, so findet man auch bei ihr eine nicht mehr einheitliche Auffassung des Schrankenbegriffs; bald wird er in die Gefäßwand, bald aber wieder, z. B. in die Plexusepithelien, verlegt. Wenn wir aber keine einheitliche morphologische Fassung des Begriffes finden können, so dürfte auch die funktionelle Definition auf etwelche Schwierigkeiten stoßen, bis in allen Lagern Einigkeit über diese Frage erzielt wäre. Dem geht nun *Mendels* Auffassung elegant aus dem Wege, und ich glaube, daß seine Auffassung durch meine Befunde, wie sie hier vorliegen, doch etwelchermaßen gestützt werden kann.

Nehmen wir den Befund mit dem Farbstoff Prune pure als den eindrucksvolleren vorweg. Wir finden hier zweierlei, das von vornehmlich gegenüber den bisherigen Vitalfärbungsversuchen absticht: 1. einmal die offenbar hohe Toxicität des Farbstoffs, das Tier erliegt unmittelbar der Injektion und 2. seine Veränderung in einen Leukokörper, über dessen Natur nichts mitgeteilt werden kann, als daß er sehr rasch entstehen muß und bei Luftzutritt sofort wieder in einen Farbstoff verwandelt wird.

Ferner ist noch eines auffallend, nämlich die außerordentlich kurze Zeit, die genügt, um das ganze Zentralnervensystem diffus zu färben. Wenn wir uns der Ansicht von *Gärtner* erinnern, so hätten wir, falls der Farbstoff doch die Blutliquorschranke passiert haben sollte, besonders

intensive Färbung in der Gegend des Hypophysenstiels finden sollen, was aber durchaus nicht der Fall war. Von der Injektion bis zur Fixation des Gehirns vergingen knapp 15 Minuten, wobei das Gehirn etwa 12 Minuten p. m. eingelegt wurde. Wie bereits erwähnt, war dabei der Liquor kaum blau gefärbt, und zufällig aufgehobene, mit ihm getränktes Wattebäuschchen wiesen lange nicht eine so intensiv blaue Farbe wie die Gehirn-, überhaupt Organstücke, auf, auch nicht als sie, um sie dicht zu machen, ausgedrückt wurden. Diese Tatsache, ferner, daß zwar die Plexus chorioidei auch, aber ebenfalls deutlich weniger angefärbt waren als das übrige Gehirn, drängt einem, meine ich, direkt den Gedanken auf, daß hier zum mindesten der Farbstoff nicht über den Liquor ins Zentralnervensystem gelangt sei. Dazu führt auch noch eine andere Beobachtung, die mir für die Mendelsche Ansicht direkt zu sprechen scheint, die ja die veränderte Zellpermeabilität direkt objektiv demonstriert, und das ist die in Abb. 5 wiedergegebene deutliche und distinkte Anfärbung der Ganglienzellkerne. Wenn er sagt, daß durch das Experiment z. B. bei seinen Versuchen der Wundreiz, die Adsorptionsfähigkeit, mithin auch die Permeabilität und wahrscheinlich auch das pH der Zellen verändert werde, so haben wir hier einen sprechenden Beweis dafür, daß auch durch eine Giftwirkung, denn um eine solche handelt es sich zweifellos, ein gleiches Resultat erzielt werden kann. Wie ich bei der Besprechung des Sektionsbefundes erwähnte, finden wir eine sehr starke allgemeine Vaso-dilatation mit Durchlässigkeitssteigerung der Capillarwände vor uns, als deren klinischer Ausdruck das sofort auftretende, abundante Lungenödem anzusehen ist, ferner mikroskopisch der die Gefäße begleitende, unscharf begrenzte, zartblaue Streifen. Ferner haben wir anzunehmen, daß der in Frage stehende Farbstoff ein starkes Zellgift ist, denn sonst bekämen wir nicht, und dazu noch in der äußerst kurzen Zeit, eine Anfärbung von Endothel- und Ganglienzellkernen. Wissen wir doch durch Fischels klassische Versuche, daß eine Zelle nur dann sich „vital“ im Kerne färben läßt, wenn ihre Vitalität schon sehr herabgesetzt erscheint. Daß diese Herabsetzung hier der Fall war, geht am besten aus dem sofortigen Tode des Tieres hervor. Diese Herabsetzung der Gewebsvitalität durch den Farbstoff scheint mir nun wieder ein Beweis für Mendels Annahme einer Änderung der aktuellen Gewebsreaktion zu sein.

Fr. K. Walter weist jüngst auf interessante Versuche Sterns und ihrer Schüler Kassil und Lockchina hin, bei denen durch wiederholte Injektion artfremden Eiweißes bei Kaninchen ein anaphylaktischer Shock provoziert wurde. Die injizierten Farbstoffe, Trypanblau und Kongorot, ließen sich zwar nicht im Liquor, wohl aber in einem sehr großen Prozentsatz der Fälle im Hirn nachweisen. Daraus geht zum mindesten hervor, daß wenigstens unter pathologischen Bedingungen das Hirngewebe direkt vom Blut aus erreichbar ist. Genau wie diese, so zeigt auch mein Experiment, daß dieser Weg gangbar ist, nur mit dem vielleicht

wesentlichen Unterschied, daß hier Noxe und Farbstoff vereinigt sind. Es zeigt aber auch die von *Walter* postulierte Notwendigkeit der Trennung von Blutliquor- und Bluthirnschranke. Seinen Ausführungen, daß bei bloßer Änderung der Permeabilität diese wohl bei beiden angenommenen Schranken die gleiche sein müsste, wenn es sich nicht um funktionell verschiedene Dinge handelt, kann ich nur beipflichten.

Schwieriger und nicht so eindeutig scheinen mir die Dinge bei meinen mit Diathermie behandelten und vital mit Trypanblau gespeicherten Kaninchen zu liegen. Schon früher konnte ich nachweisen, daß durch Diathermie eine Änderung, wahrscheinlich Auflockerung, der Blutliquorschranke zu erzielen ist. Dies zeigte sich nicht nur darin, daß im Liquor nur bei den Diathermietieren geringste Mengen von Farbstoff sich nachweisen ließen, sondern morphologisch in einer mikroskopisch feststellbaren Veränderung des Speicherungstypus. Daß durch Temperaturerhöhung ganz allgemeine Schädigungen in der Substanz des Zentralnervensystems, und zwar sowohl am ganglionären als gliösen Apparat gesetzt werden können, die zum Teil so schwer sind, daß dadurch ein Weiterleben unmöglich ist, geht zur Genüge aus *Omorokows* bekannten Untersuchungen hervor. Leider hat sich dieser Autor noch nicht der Vitalfärbung bedient.

Unsere Versuche zeigen in Analogie mit denen von *Macklin*, *Evans* und *Mac Curdy*, *Mendel* u. a. (*Zylberlast-Zand*), im Gegensatz zu *Omorokow*, eine partielle Gehirnschädigung, es ist mithin möglich, am gleichen Hirn die Verschiedenheiten an gesunden und affizierten Partien zu vergleichen. Aber eines zeigt sich, sehr auffällig, auch hier wieder. Obschon eine nennenswerte Schädigung dessen, was wir als Blutliquorschranke bezeichnen, nicht eingetreten ist, denn wir finden im Liquor sozusagen keinen Farbstoff, *so hat doch ein Übertritt von solchem an den Stellen stattgefunden, an denen durch die Erwärmung eine Veränderung im funktionellen Geschehen und zum Teil der anatomischen Struktur stattgefunden hat*. Daß diese Veränderung in der Richtung einer Schädigung gegangen ist, scheint mir bei unserer Fragestellung von weniger prinzipieller Bedeutung als die Tatsache, daß es, unabhängig von tiefgreifender Veränderung der sog. Blutliquorschranke, gelingt, Stoffe, die durch sie vom Liquor ferngehalten werden, doch ins nervöse Parenchym zu bringen. Dies scheint mit stark dafür zu sprechen, daß neben der Blutliquorschranke noch das besteht, was *Fr. K. Walter* unter der Bezeichnung Bluthirnschranke zusammenfaßt. Ob nun dies eine spezielle morphologisch definierte Instanz ist, oder ob sie bloß funktionell existiert, auch dies ist, glaube ich, von sekundärer Bedeutung. Es genügt, wenn wir sie negativ, d. h. nur wenn sie funktionell ausgefallen oder geschädigt ist, nachweisen können. Wenn wir die Geschichte der Pathophysiologie des Zentralnervensystems durchgehen, so stoßen wir ja sehr oft auf

Erkenntnisse von weittragender Bedeutung, die auf dem Wege über den Ausfall gewonnen worden sind.

Wir müssen uns klar sein, daß alle diese Experimente und Untersuchungen eigentlich unendlich rohe und grobe Eingriffe in das biologische Geschehen innerhalb des Zentralnervensystems darstellen. Aber wir dürfen doch nicht vergessen, daß sich diese Eingriffe auf ungefähr dieselbe Größenordnung stellen lassen wie viele unserer modernen therapeutischen Anwendungen. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, gewinnen Experimente in dieser Richtung doch eine gewisse Bedeutung. Daß durch die verschiedensten physikalischen Prozesse, Hypo- und Hyperthermie, Blockade des reticulendothelialen Systems, z. B. durch chinesische Tusche usw. (*Stern* und *Schüler*) die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke verändert werden kann, ist längst bekannt. Immerhin genügt diese Steigerung oft nicht, um genügend starke Konzentration von Medikamenten im Liquor hervorzurufen. Sonst müßte z. B. *Gennerichs* Methode der intralumbalen Salvarsaneinverleibung viel bessere therapeutische Resultate erzielen als die Fieberbehandlung, was sie aber, z. B. nach *Kihn*, nicht tut. Für die Fieberbehandlung mit nachfolgender Salvarsankur können wir nun vielleicht auch annehmen, daß nicht nur die Blutliquor-, sondern auch die Bluthirnschranke, und zwar eventuell in noch höherem Maße, wie das aus meinen Trypanblaudiathermieversuchen hervorzugehen scheint, durchlässig wird. In diesem Fall würden dann bedeutend größere Mengen von Pharmacis, z. B. Salvarsan, an das nicht nur durch die physikalische Einwirkung, sondern auch durch das Virus veränderte zentralnervöse Gewebe herangebracht werden können. Daß das „Heilfieber“ nicht nur durch seine „allgemeine Plasmaaktivierung“, durch biochemische Veränderungen, sondern sicher auch durch die Hyperthermie an sich wirksam sein *kann*, halte ich durch die bis jetzt mit Temperaturerhöhung in dieser Hinsicht gemachten Versuche für ziemlich erwiesen. Außerdem ist, wie ich selber gesehen habe, und wie mir Kollegen, die ich darauf aufmerksam gemacht hatte, bestätigt haben, eine deutliche Wirkung der Kopfdiathermie bei cerebraler Arteriosklerose festzustellen, besonders wenn angiospastische Symptome vorhanden sind. Nun kann man hier einfach auf die krampflösende Wirkung der Wärme zurückgreifen, die ja täglich angewendet wird. Immerhin zeigt Gehirndiathermie nicht nur lokale, sondern auch wohl charakterisierte Allgemeinwirkungen, wie ich es für Puls, Blutdruck und Pulsvolum kürzlich nachgewiesen habe. Und ich glaube, daß die günstige Wirkung bei der Arteriosklerose nicht nur auf die spasmolytische Komponente, sondern auch auf einer besseren Ernährung der nervösen Elemente infolge einer leichteren Durchgängigkeit der Bluthirnschranke beruhen könnte.

Daraus ergeben sich für mich, besonders für die Therapie der luetischen und degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wenn auch noch viel Arbeit geleistet werden muß, ehe wir vielleicht so weit

kommen, doch einige Gesichtspunkte, die eventuelle Berücksichtigungen finden könnten, und zwar die, daß es versucht werden sollte, die doch nicht ganz ungefährlichen Fieberbehandlungen durch lokale Diathermie zu ersetzen. Natürlich wird dadurch nicht das gleiche wie im Fieber erzielt, aber doch aller Wahrscheinlichkeit nach eine Öffnung der Türen an und in das nervöse Gewebe. Sind diese Türen offen, so können wir unsere Medikamente mit mehr Gewähr für Wirksamkeit dahin kommen lassen, wo wir sie haben wollen. Wenn wir, wie dies möglich zu sein scheint, durch Diathermie diese Schranken öffnen, so besteht die Möglichkeit, sofort die wirksamen Medikamente nachzuschicken. Bei der infektiösen Fieberbehandlung, wie sie jetzt geübt wird, müssen wir warten, bis das Fieber künstlich kupiert wird oder spontan erloscht, und erst dann können wir z. B. Salvarsan oder andere Chemotherapeutica geben, weil wir sonst Gefahr laufen, die Infektionserreger und damit die Fiebererzeugung zu vernichten. Zudem haftet all diesen Methoden der mögliche Nachteil an, daß zur Zeit, wo wir mit spezifischen Medikamenten eingreifen können, die durch die Hyperthermie erzeugte Schrankendurchlässigkeitserhöhung bereits abgeklungen ist. Leider ist es mir bei meinem kleinen Krankenmaterial nicht möglich, Reihenversuche in der vorgeschlagenen Richtung zu machen, besonders auch deshalb, weil die luetischen Gehirnkrankheiten in der Schweiz relativ selten sind.

Zusammenfassung.

Es konnte am Kaninchen gezeigt werden, daß neben der Blutliquorschranke mit großer Wahrscheinlichkeit noch eine andere Instanz besteht, die den Übertritt von Stoffen aus dem Blut direkt ins Parenchym des Zentralnervensystems regelt. Dabei ist aber noch nicht entschieden, ob es sich hier um ein morphologisch differenziertes oder differenzierbares Gebilde handle, oder um eine funktionelle Besonderheit in den zu durchdringenden ekto- und mesodermalen Gewebsanteilen. Mit dem von *Walter* aufgestellten Begriff der Bluthirnschranke sollte aber in Zukunft gerechnet werden, weil er heuristisch wertvoll zu sein scheint, besonders wenn man sich an die von *Mendel* propagierten Anschauungen hält.

Literaturverzeichnis.

Behnsen: Über die Durchlässigkeit der Gehirngefäße bei jungen und alten Mäusen. Anat. Anz. 61. — Erg. Anat. 4, 179 (1926). — *Flatau:* Recherches expérimentales sur la perméabilité de la barrière nerveuse centrale. Rev. neurol. 1926. — *Garmus:* Die Permeabilität und das Scheidevermögen der Drüsenzellen für Farbstoffe und eine neue Methode vitaler Beobachtung. Z. Biol. 58 (1912). — *Gärtner:* Die Blutliquorschranke. Z. Biol. 86, H. 2 (1927). — *Gellhorn:* Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — *Goldmann:* Beitrag zur Physiopathologie des Plexus chorioideus. Baden-Baden 1912. — Vitalfärbung am

Zentralnervensystem. Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1913. — *Kihn*: Die Behandlung der quartären Syphilis. Leipzig: Georg Thieme 1928. — *Kulkow, Schamburow u. Garkawi*: Über den Einfluß einiger exogener Faktoren auf die Blutliquorschranke. Arch. f. Psychiatr. 91 (1930). — *Macklin, C. C. a. M. T.*: A Study of Brain repair in the rat by the use of trypanblue. Arch. of Psychiatr. 3 (1920). — *Mendel*: Versuche über das Eindringen intravenös injizierten Trypanblaues in das künstlich verletzte Großhirn. Z. Neur. 117 (1928). — *Mogilnitzky u. Podljaschuk*: Röntgenstrahlen und sog. hämatoencephalische Barrière. Fortschr. Röntgenstr. 41 (1930). — *Omorokow*: Über den Einfluß hoher Temperaturen auf das Zentralnervensystem des Kaninchens. *Nissl-Alzheimers* Arbeiten, Bd. 6. 1913. — *Schaltenbrand u. Putnam*: Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor cerebrospinalis mit Hilfe intravenöser Fluoresceineinspritzungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 96 (1927). — *Schmid*: Über physikalische Beeinflussung der vitalen Farbstoffspeicherung. Z. mikrosk.-anat. Forschg 23 (1930). — Über das Verhalten von Pulszahl . . . beim Normalen und Katatoniker. Arch. f. Psychiatr. 92 (1930). — *Steinmann u. Halik*: Von der elektiven Vitalfärbung. Rev. Suisse Zool. 37 (1930). — *Stern*: La Barrière Hématoencéphalique dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques. Schweiz. Arch. Psychiatr. 13 (1923). — *Stern et Peyrot*: Le Fonctionnement de la Barière hématoencéphalique aux divers stades de développement chez les divers espèces animales. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — *Stern et Rapaport*: La Résistance de la Barrière hématoencéphalique au passage des colloides du sang dans le liquide céphalorachidien aux divers stades du développement chez les divers espèces animales. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — A propos du mécanisme du passage de divers substances du sang dans le liquide céphalorachidien. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — *Stern, Rapaport et Kremlev*: Effet de la Thyroidectomie sur le fonctionnement de la Barrière hématoencéphalique. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — *Stern et Lockchina*: Effet de la grossesse sur le fonctionnement de la Barrière hématoencéphalique. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — La résistance de la Barrière hématoencéphalique vis-à-vis des colloides et crystalloïdes chez les nouveautés empoisonnés par l'alcool. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — Effet de l'empoisonnement par CO, H₂S, HCN sur le fonctionnement de la Barrière hématoencéphalique. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — *Stern, Kassil et Lockchina*: Effet de l'alcool et du CO sur le passage du bismuth dans le liquide céphalorachidien. C. r. Soc. Biol. Paris 93 (1927). — *Walter, Fr. K.*: Die Blutliquorschranke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — Die Bluthirnschranke. Z. Neur. 128 (1930). — *Zand*: Étude expérimentale sur la perméabilité méningée à l'état inflammatoire. Rev. neurol. 34 (1927). — Les plexus choroides. Paris: Masson & Co. 1930. — *Zylberlast-Zand*: Rôle protecteur de la pie-mère et des plexus choroides. Rev. neurol. 31 (1924).

Nachtrag bei der Korrektur.

Der in der Arbeit geäußerte Gedanke der physikalischen Fiebererzeugung muß offenbar in der Luft liegen. So finde ich in der Münch. med. Wschr. 1931, Nr 20, ein Referat der Versuche amerikanischer Autoren, nämlich *C. A. Neymann* und *S. L. Osborne*, die es nach einer im J. amer. med. Assoc. 96, 1 (1931), erschienenen Arbeit unternommen haben, Paralytiker mit einer durch Diathermie erzeugten Temperaturerhöhung zu behandeln. Sie berichten daselbst über ein kleines, 25 Fälle umfassendes Paralytikermaterial. Mit ihrer Behandlung

wollen sie frappant gute Erfolge erzielt haben, nämlich in 66 % klinische Remission und in 8% erhebliche Besserung. Obgleich man natürlich bei einem so kleinen Material noch keine bindenden Schlüsse ziehen kann, erscheint doch ihre Methode, sie verwandten Allgemeindiathermie mit ziemlich großen Stromstärken, bis 4000 Milliamperes, interessant und aussichtsreich. Mit dieser Strommenge erzielten sie Temperaturerhöhungen von der Größenordnung derjenigen, die wir mit der Malaria oder anderen pyrogenetischen Methoden auch erreichen und geben an, daß am besten eine fünfstündige Temperaturerhöhung auf 39,75° gewirkt habe. Leider geht aus dem Referat, das Original war mir nicht erreichbar, nicht hervor, ob sie mit einer einzigen oder mit mehreren Sitzungen gearbeitet haben oder in welcher Verteilung diese Strommenge angewendet wurde. Ganz analog, wie ich es seinerzeit für den Kataloniker und den Normalen festgestellt habe, konnten auch diese Autoren Veränderungen vegetativen Geschehens durch die Diathermie nachweisen.
