

Die Pathologie des Stoffaustausches zwischen dem Gehirn und dem übrigen Körper.

Von
V. Kafka, Hamburg.

Mit 14 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 8. März 1933.*)

Aus dem vorausgehenden Referate von Herrn *F. K. Walter* ist zu ersehen, wie schwierig und kompliziert heute noch das Gebiet der anatomischen und physiologischen Grundlagen des Stoffaustausches zwischen dem Gehirn und dem übrigen Körper ist. Wir werden uns aber, wenn wir in dieser Arbeit uns vor allem mit klinischen Fragen, nämlich der Pathologie des Stoffaustausches, zu beschäftigen haben, am besten an die Festlegungen von Herrn *Walter* halten und infolgedessen vorläufig als bewiesen annehmen, daß zur Bewältigung des Stoffaustausches zwischen dem Gehirn und dem übrigen Körper zwei Wege möglich sind, nämlich der Weg aus dem Blut in den Liquor, in dessen Zentrum die Blut-Liquorschranke mit seiner Fortsetzung, den Weg aus dem Liquor in das Gehirn (mit einer fraglichen Schranke) und zweitens der direkte Weg Blut Gehirn (Abb. I) mit einem elektiven Apparat für den Stoffaustausch. Es ist in Wirklichkeit also so, daß nur zwei prinzipiell voneinander zu trennende Straßen vorliegen, die eine, die vom Blut in den Liquor (Abb. I, I) und von da in das Zentralnervensystem (Abb. I, II) führt, die andere, die vom Blut direkt in das Gehirn leitet (Abb. I, III). Wie weit bei all diesen Austauschwegen Schrankenprobleme vorliegen, sei vorläufig nicht näher besprochen. Es sei auch nicht weiter auf das anatomische Substrat dieser Wege eingegangen, zumal wir uns diesbezüglich auf das von Herrn *Walter* Vorgetragene berufen können.

In den Abbildungen sind nun nicht nur die Richtungen der drei Wege nach dem Gehirn hin, sondern auch die entgegengesetzten berücksichtigt. Beziiglich der Umkehrung des Blut-Liquorweges wissen wir, daß hier kein Schrankenproblem vorliegt und die Stoffe, die in den Liquor eingeführt werden, sehr schnell im Blut und Urin erscheinen. So interessant dieser Weg des Stoffaustausches ist, so werden wir hier doch nicht weiter auf ihn eingehen können wegen der hier vorhandenen schwierigen physiologischen Probleme, vor allem aber deshalb, weil hier das noch sehr wenig nach dieser Richtung hin geklärte Gebiet der Liquorresorption

sehr stark berührt wird, ein Gebiet, das nicht in den engeren Kreis dieses Referates gehört. Die Umkehr des Gehirn-Liquorweges wird wegen ihrer praktischen und theoretischen Bedeutung hier erörtert werden, wenn auch *F. K. Walter* hier präformierte Bahnen annimmt und von efferenter Lymphe spricht. Die Umkehrung des Blut-Gehirnweges ist am wenigsten bekannt, muß aber aus einer Reihe von Tatsachen angenommen werden. Wir werden wegen der Unklarheit, die hier herrscht, auf den Gehirn-Blutweg nicht eingehen.

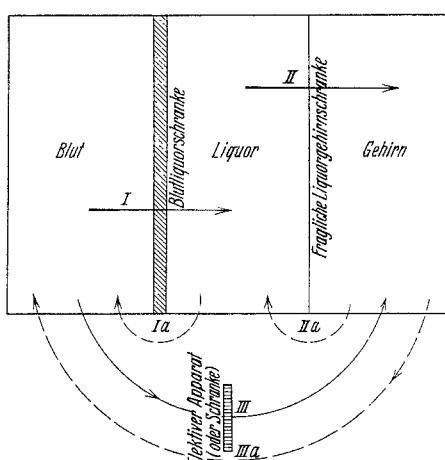
Unsere Aufgabe ist es nun, durch die Beobachtungen am Menschen und am Tier nachzuprüfen, wie die Funktion des Stoffaustausches auf diesen verschiedenen Wegen vor sich geht und daraus weitergehende Schlüsse zu ziehen. Dabei ist es klar,

daß wir, um eine Pathologie des Stoffaustausches darstellen zu können, von den normalen Verhältnissen ausgehen müssen.

Wenn wir uns nun dem *Blut-Liquorweg* zuerst zuwenden, so können wir seine Funktion auf verschiedene Art prüfen. Natürlich wird jene Methode vorzuziehen sein, bei der wir die Gegebenheiten möglichst voraussetzungslos beobachten können und keine komplizierten Versuchsbedingungen vorliegen, die imstande sind, das biologische Geschehen zu beeinflussen.

Abb. 1. Schema der Wege des Stoffaustausches.

Diese Bedingungen sehen wir am besten erfüllt, wenn wir die Befunde des Blutplasmas oder des Blutserums mit jenen der Cerebrospinalflüssigkeit unter verschiedenen Bedingungen vergleichen. Grundlage für ein solches Vorgehen würde natürlich eine sehr genaue Untersuchung beider Flüssigkeiten und eine sehr gründliche Kenntnis ihres Aufbaues sein. Wir werden im folgenden sehen, daß diese Voraussetzungen leider nicht in dem Maße erfüllt sind, daß diese so wichtige Methode des Forschens heute schon genügend weitgehende Ergebnisse zutage fördert. Eine zweite wichtige Art des Vorgehens ist im Gegensatz zu der eben erwähnten, bei der eine Beeinflussung von außen nicht stattfindet, die künstliche Methode, bei der Stoffe verschiedener Art in die Blutbahn des Menschen oder des Tieres eingeführt werden und nun die Bedingungen und die Stärke des Übertritts in die Cerebrospinalflüssigkeit studiert werden. Auf andere kompliziertere Formen der Beobachtung des Stoffaustausches sei hier nicht eingegangen, weil sie zu weit führen würden.



Gehen wir nun zu dem *Vergleich des Blutplasmas und der Cerebrospinalflüssigkeit unter normalen Verhältnissen* über. Hier wäre voranzustellen eine genaue Analyse des Blutplasmas und der Cerebrospinalflüssigkeit, die man dann als Grundlage für das Weitere benutzen könnte. Eine ausführliche Besprechung dieser Verhältnisse fällt nicht in die Zielsetzung unserer Arbeit, da hier Fragen der Produktion der Cerebrospinalflüssigkeit im Vordergrund stehen, die nicht das Thema unseres Aufsatzes bilden. Ich möchte hier gleich vorausschicken, daß wir in den späteren Auseinandersetzungen immer nur Beispiele, die besonders gut untersuchte Stoffe betreffen, erwähnen, daß also schon mit Rücksicht auf die Kürze des Referates keine Möglichkeit besteht, sämtliche in Frage kommenden Stoffe zu besprechen. Außerdem wird ja *Spatz* ausführlich über sämtliche Farbstoffversuche und *Steiner* über den Übergang von lebenden Erregern und Virusarten berichten. Ich werde also auf die Stoffe dieser Gebiete nur dort ganz kurz zu sprechen kommen, wo es dringend notwendig ist. Es sei auch gleich bemerkt, daß die Besprechung der Lipoidantikörper nicht in dieses Referat übernommen worden ist, weil der Nachweis dieser Körper in der Cerebrospinalflüssigkeit noch nicht klar genug herausgearbeitet worden ist. Wir werden uns daher der Frage zuwenden, wieweit physiologische Faktoren den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor beeinflussen können. Hier ist bereits ein großes Gebiet gegeben, das besonders in den letzten Jahren sehr ausführlich bearbeitet worden ist. Als *physiologische Faktoren* betrachten wir bei der Frau die Menstruation, ferner Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, bei beiden Geschlechtern das Säuglings- und Greisenalter, natürlich alle diese physiologischen Bedingungen nur insoweit, als sie nichts Pathologisches enthalten. Die über dieses Gebiet vorliegenden Arbeiten enthalten nun einen Fehler, der überhaupt erst in der neueren Forschung ausgemerzt worden ist, wofür wir besonders *F. K. Walter* und anderen Autoren zu Dank verpflichtet sind. Dieser Fehler besteht darin, daß man versäumt hat, den Liquoruntersuchungen die Blutanalyse gegenüberzustellen, so daß wir nach dieser Richtung hin nicht klar sehen. Wenn wir trotzdem diese Arbeiten zitieren, so tun wir das deswegen, weil sich nach den Angaben der betreffenden Autoren die Liquorbefunde von den normalen doch so deutlich zu unterscheiden scheinen, daß man wohl eine Veränderung des Stoffaustausches annehmen kann. Bezüglich der *Menstruation* liegt eine Arbeit von *Heilig* und *Hoff* vor, die während dieser physiologischen Phase ein Ansteigen der Zuckerwerte und ein Abfallen der Chlorwerte im Liquor beobachtet zu haben glauben. Die erwähnten Autoren führen diese Liquorercheinungen zum Teil auf eine Erhöhung der Permeabilität während der Menstruation zurück, zumal die Uraninmethode am ersten Tag der Menstruation ein 10mal so starkes Ergebnis bot als in der Zwischenzeit. Da aber keine Blutbefunde vorliegen, ist diese Frage schwer zu beantworten, und es haben *Walter*,

Jacobi und *Kolle*, sowie *Leipold* mit zum Teil anderen Methoden eine erhöhte Permeabilität während der Menstruation nicht beobachtet, während *Benda* die Ergebnisse von *Heilig* und *Hoff* bestätigt. Es wäre von großer Wichtigkeit, wenn solche Versuche auf breiter Basis fortgeführt werden könnten. Falls Liquorveränderungen während der Menstruation bestehen sollten, so dürfen wir nicht vergessen, daß während dieser Phase endokrine Umstellungen vor sich gehen können, die besonders deutlich sind bei Frauen mit labilem innersekretorischem Apparate. Da wir aber wissen und noch hören werden, daß die innere Sekretion auf die Permeabilität einen Einfluß haben kann, so wäre eine vorübergehende Veränderung des Liquorbefundes in dieser Zeit nicht unmöglich. Wenn wir nun zur Besprechung der *Schwangerschaft* übergehen, so hat *Benda* folgende diesbezügliche Versuche unternommen. Er hat mit Hilfe der Uraninmethode (*Kafka*), ferner mit Hilfe der Hämolsinreaktion (*Weil* und *Kafka*) und auch mit der *Walterschen* Brommethode die Cerebrospinalflüssigkeiten von Schwangeren untersucht. Die Uraninmethode wurde bei 20 Schwangeren angewendet. In einer Reihe von Fällen war die Uraninkonzentration im Liquor, die normalerweise 1 : 3 Millionen betrug, überschritten, indem ein Titer von 1 : 500 000 festzustellen war, der bei der Geburt in einigen Fällen bis auf 1 : 250 000 stieg. Im Wochenbett waren solche Veränderungen nicht nachzuweisen. Die Hämolsinreaktion wurde bei 55 Schwangeren vorgenommen. Sie zeigte sich in den letzten Wochen der Schwangerschaft in 54,8% der untersuchten Fälle positiv, während der Geburt sogar in 73,1%. Dabei kamen alle Übergänge in der Stärke der Reaktion vor. Im Wochenbett blieb der positive Ausfall noch relativ lange bestehen, so daß noch 4 Wochen nach der Geburt die Hämolsinreaktion in den vorher positiven Fällen unverändert war. Zur Ergänzung seien auch die Ergebnisse bei Schwangerschaftstoxikosen erwähnt. In 5 Fällen von *Eklampsie* während der Geburt war die Hämolsinreaktion stark positiv, ebenso bei einer Schwangeren im 2. Monat, die an Hyperemesis litt. Dabei war fast stets Komplement im Liquor nachzuweisen, und die Rückkehr zum normalen Befund ging sehr langsam vor sich. Die Brommethode wurde im Liquor von 25 Graviden in den letzten Monaten geprüft. Der Permeabilitätsquotient war 8mal kleiner als 2,9 und 4mal größer als 3,3. In den übrigen Fällen war er normal. Die Brommethode zeigte also nur in 8 Fällen, das ist ungefähr in 30%, eine Erhöhung der Permeabilität. Diese Befunde sind sehr auffällig, und sie sind leider nirgends nachgeprüft worden. Auffällig ist, daß die Brommethode nur in einem relativ geringen Prozentsatz eine erhöhte Permeabilität angezeigt hat. Ferner konnte *Perez* in der Cerebrospinalflüssigkeit der Schwangeren stets nur normale Werte in bezug auf Eiweiß, Zucker und Chloride beobachten. Schließlich hat *Leipold* bei einer Reihe von Untersuchungen mit der Brommethode in der Schwangerschaft nur vorübergehend und sehr

selten Steigerungen der Permeabilität gefunden. Im *Tierversuch* konnten Stern und Lokchina in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft einen erhöhten Übergang von Jod, Ferrocyanatrum, Trypanblau und Kongorot nicht feststellen. Nur der Vollständigkeit halber seien hier auch Versuche erwähnt, die feststellen sollen, ob die Hormone der Hypophyse während der Schwangerschaft in erhöhtem Maße im Liquor erscheinen, denn diese Beobachtungen hängen nicht direkt mit dem Blut-Liquorwege zusammen, es dürfte sich vielmehr um eine direkte Ausscheidung dieser Hormone aus der Hypophyse in den Liquor handeln. Bezüglich des Hypophysenhinterlappenhormons hat ja Meyer ein gesteigertes Vorkommen während der Schwangerschaft behauptet, was aber von Siegert an der Hand von einer großen Reihe von Versuchen widerlegt worden ist. Dagegen scheint, wie Ehrhardt, Aronowitsch gezeigt haben, sich das Hypophysenvorderlappenhormon während der Schwangerschaft manchmal in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen zu lassen, woselbst es normalerweise fehlt. Zusammenfassend sei gesagt, daß die Beobachtung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor während der Schwangerschaft noch weiter an großem Material beobachtet werden muß, da wahrscheinlich Besonderheiten doch vorliegen dürften.

Der Stoffaustausch im *frühesten Kindesalter* ist von vielen Autoren in den letzten Jahren bearbeitet worden. Ich möchte aber hier die ausführliche und auf ein großes Untersuchungsmaterial gestützte Arbeit von K. Samson besonders hervorheben, der gezeigt hat, daß im ersten Lebenshalbjahr die Zellzahl des Liquors erhöht ist. Auch wurde allgemein eine Vermehrung der Eiweißkörper gefunden, wie sie schon Waitz und Steward gesehen hatten. Samson konnte diese Erhöhung mit Hilfe der Eiweißrelation genau bestimmen und konnte zeigen, daß das Gesamteiweiß in der Neugeborenenperiode 2—4 Teilstriche beträgt (bei Erwachsenen 0,8—1,3 Teilstriche), das sich zusammensetzt aus einem Globulinwert von 0,5—1,5 Teilstrichen (beim Erwachsenen 0,1—0,3 Teilstrichen) und einem Albuminwert von 1,3—2,3 Teilstrichen (beim Erwachsenen 0,8 bis 1,0 Teilstriche). Dabei ist die Mastixreaktion so gut wie negativ. Auch in den ersten 3 Lebensmonaten sind diese Veränderungen noch deutlich nachzuweisen. Ich bringe zur Illustration dieser Verhältnisse zwei Tabellen nach Samson, aus denen alles Wesentliche abzulesen ist (Tab. 1 u. 2, siehe S. 236).

Hinzuzufügen wäre nur noch, daß auch in den späteren Monaten, also während des Verlaufes des ersten Lebenshalbjahres, diese Veränderungen vorhanden sind, wenn sie auch, wie die Tabellen zeigen, allmählich abklingen. Ob die Zuckerwerte in dieser Zeit höher als normal sind, wie viele Autoren behaupten, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Samson hat jedenfalls Werte über 70 mg% nicht gefunden. Die Veränderungen während des Säuglingsalters sind zum Teil auf

Tabelle 1. Verschiedene Liquorreaktionen in den ersten 6 Lebensmonaten. (Nach K. Samson.)

Alter in Monaten	Zellen		Phase I	Weichbrodt-Reaktion	Pandy-Reaktion	Zucker mg%
	bis	Durchschnitt				
0—1/2 1/2—1	20/3	10/3	opal — +	0	+ — ++	Meist niedrig: 30—70
	15/3	10/3	0 — opal	0	opal — +	Große Schwankungen 55—70
1—2 2—3	12/3	8/3	0 — Sp. opal	0	Sp. opal — (+)	55—70
	10/3	6/3	0	0	0 — opal	(60% der Fälle zwischen 60 und 65)
3—6 über 6	10/3	4/3	0	0	0 — opal	55—70
	8/3	3/3	0	0	0	(70% der Fälle zwischen 60 und 65)

Tabelle 2. Eiweißrelation des Liquors in den ersten 6 Lebensmonaten. (Nach K. Samson.)

Alter in Monaten	Minimalwerte in mg%				Maximalwerte in mg%				Durchmittswerte in mg%						
	Gesamt-eiweiß	2. Zahl (Teilstz.)	Globulin	Albumin	Gesamt-eiweiß	2. Zahl (Teilstz.)	Globulin	Albumin	Gesamt-eiweiß	2. Zahl (Teilstz.)	Globulin	Albumin	Eiweiß-quotient		
0—1/2	40	2,5	10	26	0,40	80	6,5	30	56	0,60	60	4,0	20	40	0,50
1/2—1	30	1,8	8	20	0,35	50	4,2	18	38	0,55	40	3,0	12	28	0,40
1—2	24	1,0	4	16	0,20	46	3,0	14	36	0,45	32	1,8	8	24	0,33
2—3	20	1,0	4	14	0,20	40	2,4	12	30	0,40	26	1,5	6	20	0,30
3—6	16	0,8	2	12	0,15	36	1,8	10	30	0,40	24	1,4	5	19	0,25
über 6	16	0,8	2	12	0,15	24	1,2	6	20	0,30	20	1,0	4	16	0,25

Permeabilitätsveränderungen, zum Teil auf Geburtsschädigungen zurückzuführen, doch dürften auch noch besondere physiologische Momente, die in dem besonderen Stoffwechsel des Säuglings ihre Ursache haben, vorliegen.

Über das *normale Greisenalter* bestehen wenig Arbeiten, da Lumbalpunktionen meist vorgenommen werden, wenn krankhafte Störungen vorliegen. Walter hat jedenfalls Veränderungen der Permeabilität mit seiner Brommethode im normalen Greisenalter nicht gefunden. Er steht damit im Gegensatz zu den Angaben von Büchler, der mit der gleichen Methode gefunden zu haben glaubt, daß die Permeabilität in Abhängigkeit vom Alter des Individuums sich befindet, so daß jenseits des 60. Lebensjahres normale Werte nicht mehr zu finden seien. Wir mußten in den gemachten Auseinandersetzungen auch künstliche Permeabilitätsversuche schon heranziehen, trotzdem sie eigentlich erst in später zu besprechende Abteilungen hineingehören. Sie ergänzen aber die Beobachtungen der Literatur und erlauben uns die Zusammenfassung, daß schon physiologische Schwankungen Veränderungen des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor wohl möglich machen. Hier liegt

noch ein großes Arbeitsgebiet für die Zukunft vor, da fraglos auf diesem Wege eine Reihe von Fragen der Physiologie des Zentralnervensystems sich werden beantworten lassen.

Bevor wir nun auf die Pathologie des Stoffaustausches eingehen, seien 2 Punkte noch besprochen. *F. K. Walter* hat sich die Frage gestellt, ob *exogene Faktoren*, die von dem normalen Organismus ohne krankhafte Reaktion erlebt werden, eine Wirkung auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor haben. Unter solchen exogenen Faktoren wären zu erwähnen Jahreszeit, die Außentemperatur, aber auch z. B. Faktoren, die auf die Affektlage des Individuum stark einwirken, und von denen wir heute wissen, daß sie zu Veränderungen des Stoffwechsels vorübergehend führen können. Auch hier liegt ein Gebiet vor, das für die Frage des Stoffaustausches noch so gut wie gar nicht bearbeitet worden ist, zumal auch unsere Kenntnisse des Blutchemismus unter den erwähnten Bedingungen noch sehr gering sind.

Ein zweiter Punkt muß aber wegen seiner fundamentalen Bedeutung hier gleich hervorgehoben werden. Wir können als Gesetz aussprechen, daß unabhängig von allen anderen biochemischen und physiologischen Vorgängen ein Stoff, der im Blut einen außergewöhnlich hohen Spiegel hat, in die Cerebrospinalflüssigkeit übergehen kann, ohne daß diese selbst sich irgendwie verändert. Dahingehende Beobachtungen im Tierversuch sind von vielen Autoren schon früher gemacht worden, so von *Kral*, ferner von *Wohlgemuth* und *Szeczi*, wobei heute nicht mehr haltbare Deutungen dieses Phänomens geäußert worden sind. *Kral* hat nun das Verdienst, diese Erscheinung, die man für Krystalloide auch bei Menschen schon beobachtet hatte, auch für Kolloide einwandfrei zeigen zu können (Abb. 2). In einem Fall, bei dem die Liquoruntersuchung ein vollkommen normales Ergebnis bot, und wo auch die Permeabilität, gemessen mit der Brommethode, vollkommen normal war, wurde ein Vorkommen vom hämolytischen Normalamboceptor in der Cerebrospinalflüssigkeit festgestellt, das sich lediglich erklären ließ durch ein gehäuftes Vorkommen des Normalamboceptors im Blute, woselbst der Titer 0,0003 war, während er normalerweise 0,01—0,005 beträgt. Daß diese Beobachtungen auch vollkommen richtig sind und sich auch durch Immunisierung beim Menschen erzielen lassen, konnten die interessanten Versuche von *Singer* und *Münzer* beweisen, die bei Menschen mit vollkommen normalem Liquor, z. B. bei Epileptikern, durch Immunisierung einen hohen Titer der Normalamboceptoren im Blute erzeugen konnten und dann auch den

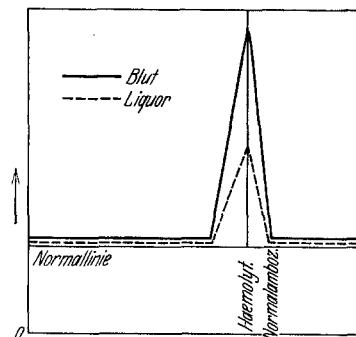


Abb. 2. Fall von *Kral*.
(Schema des Blut- und Liquorbefundes.)

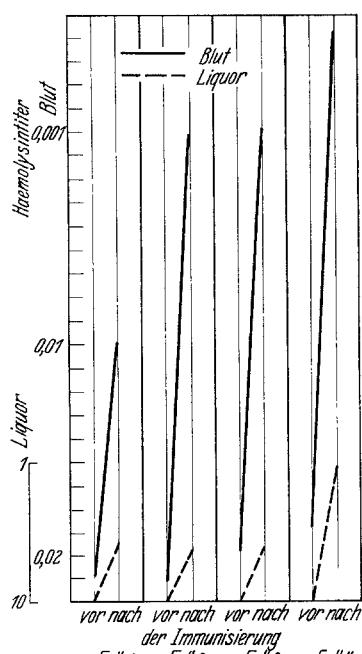
Übergang in den Liquor feststellten, ohne daß auch hier irgendwelche krankhafte Veränderungen in der Cerebrospinalflüssigkeit, soweit sie untersuchbar waren, sich feststellen ließen (Abb. 3). Nur kurz möchte ich erwähnen, daß *Klieneberger* im Tierversuch gezeigt hat, daß Bakteriophagen manchmal in geringer Menge in den Liquor übergehen können, aber nur dann, wenn im Blute große Mengen bakteriophagischer Teilchen vorhanden sind. Diese Erscheinung, die *Klieneberger* „*Evasion*“ nennt,

ist auch bei dem Übergang in den Urin und andere Körperflüssigkeiten, Körperhöhlen und Organe nachzuweisen. Wir können also sagen, daß das von uns anfangs vorgetragene Gesetz eine experimentelle Begründung gefunden hat. Man muß sich nur hüten, wie es so häufig geschieht, zu weitgehende Schlüsse aus dieser Erscheinung zu ziehen.

Wir wenden uns nun der eigentlichen *Pathologie des Stoffaustausches* zwischen Blut und Liquor zu. Hierbei haben wir uns mit 3 großen Gebieten zu beschäftigen, und zwar einmal mit jenen Krankheiten, bei denen weitgehende Störungen des Blutchemismus auftreten, ohne daß Gehirnhäute und Zentralnervensystem irgendwie beteiligt sein müssen. In zweiter Linie ist zu besprechen das große Gebiet der Erkrankungen der Gehirnhäute und in dritter Linie jenes der Erkrankungen des Zentralnervensystems selbst.

Abb. 3. Versuche von Singer u. Münzer.

Von ganz besonderer Wichtigkeit erscheint uns das ersterwähnte Gebiet. Hier stehen wir mit unseren Forschungen erst am Anfang. Die letzten Jahre haben freilich auch viele Untersuchungen aus diesem Gebiete gebracht, größtenteils das Material erst registrierend, ohne größere Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen. Wir erwähnen hier aus den vielen Arbeiten nur jene von *Reiche*, *Eskuchen* und seiner Schule, *Fremont-Smith*, *Schönfeld* und *Leipold* u. a. Die hier zu besprechenden Krankheitsformen gehören zum größten Teile in das Gebiet der inneren Medizin. Wir sehen von den vielen Problemen, die hier schon in bezug auf den Blutchemismus und die Pathogenese bestehen, ab und betrachten die krankhaften Prozesse vor allem von dem Standpunkt grober Veränderungen des Blutchemismus und prinzipieller Besonderheiten der Pathogenese, wobei wir freilich nicht vergessen dürfen, daß Übergänge zwischen den einzelnen Teilen bestehen. Von diesem Stand-



punkte aus sind es vor allem an erster Stelle die groben *Stoffwechselstörungen*, in zweiter Linie die Störungen der inneren Sekretion und schließlich die besonderen Umstellungen im reticuloendothelialen System, die wir einer grundsätzlichen Untersuchung zu unterziehen haben. Dem ersten Gebiete gehören vor allem an die Zuckerkrankheit, die Gicht, die Erkrankungen der Gallenwege und die Nierenerkrankungen. Für alle diese Formen sind in den letzten Jahren Untersuchungen erschienen, die ein Licht auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor werfen. Wir können uns nur mit einem besonders häufig bearbeiteten Gebiet beschäftigen, nämlich jenem der Zuckerkrankheit. Wir wissen schon seit langem, daß es hier zu starker Vermehrung des Zuckers im Liquor kommt, wobei auch oft Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure in dieser Flüssigkeit erscheinen können. Leider ist nur selten parallel mit der Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auch eine solche des Blutes vorgenommen worden, und wir stellen daher die Arbeit von *Alpers, Campbell und Prentiss* in den Brennpunkt des Gebietes. Abb. 4 zeigt uns die Beziehungen, die zwischen dem Blut- und Liquorzuckerwert in Fällen von echter Zuckerkrankheit bestehen. Wir sehen, daß die wesentliche Ursache für die Vermehrung des Zuckergehaltes im Liquor, der über 200 mg % hinausgehen kann, die starke Vermehrung des Blutzuckers ist. Es liegt hier also eine Erscheinung vor, die wir, ähnlich den *Kraschenschen* Beobachtungen, als Permeabilitätsphänomen zu deuten haben. Wir können also sagen, daß bei diesen Erkrankungen im wesentlichen die Erhöhung des Spiegels eines Stoffes im Blute die Ursache für den Übertritt in die Cerebrospinalflüssigkeit darstellt. Freilich spielen bei der großen Kompliziertheit der pathologischen Vorgänge bei den erwähnten Krankheiten auch natürlich noch eine Reihe von anderen Faktoren eine Rolle, auf die hier nicht eingegangen werden kann. Das gilt z. B. besonders für die Nierenerkrankungen, zumal die Urämie, deren Liquorbefunde in den letzten Jahren häufiger bearbeitet worden sind. Nur auf eines sei in diesem Zusammenhang eingegangen; das sind die Befunde von *Singer und Woldrich*, die gezeigt haben, daß bei gewissen Erkrankungen der internen Medizin es auch zu einer Erhöhung der Permeabilität kommen kann, durch die der hämolytische Normalamboceptor im Liquor erscheint, und zwar wurde diese Beobachtung gemacht in allen Fällen von Urämie, in einer Reihe von Fällen anders-

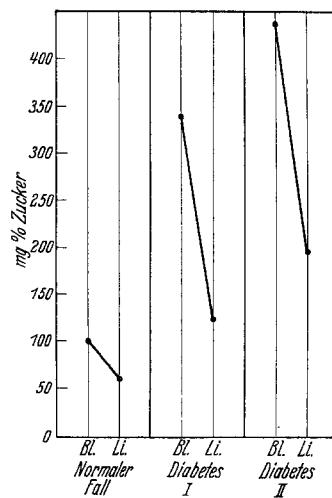


Abb. 4. Blut- und Liquorzucker bei Diabetes. (*Alpers, Campbell und Prentiss*.)

artiger Nierenerkrankungen und in seltenen Fällen von perniziöser Anämie. Wieweit hier eine Vermehrung des Normalamboceptors im Blute eine Rolle spielt, ist nicht geprüft worden, dürfte aber z. B. für die perniziöse Anämie eine Rolle spielen.

Wenn wir nun zu dem zweiten Teile übergehen, so wäre die Frage zu stellen, wieweit *ausgesprochene Erkrankungen der inneren Sekretion* mit einer Veränderung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor einhergehen. Daß solche Beeinflussungen anzunehmen sind, ergibt sich aus jenen Arbeiten, bei denen im Tierversuch der Einfluß von Organpräparaten auf den Stoffaustausch nachgewiesen worden ist (*Petersen und Müller, Koref und Mautner, Geiger, Rona und Sperling*). Diese Arbeiten

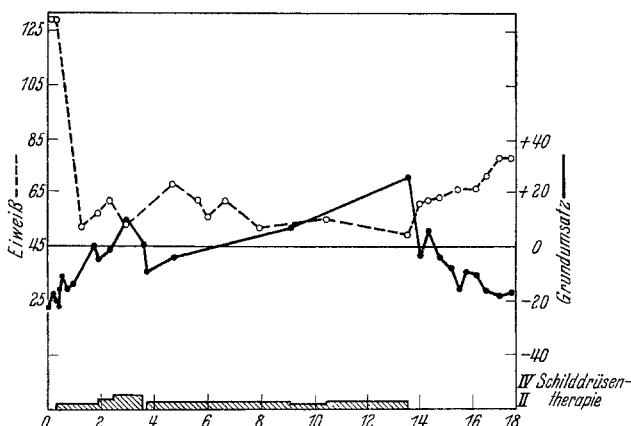


Abb. 5. Liquoreiweiß bei Myxödem. (Thompson.)

beziehen sich freilich auf die Permeabilität der Zellen im großen und ganzen. *Gellhorn* gelangte besonders im Hinblick auf die Versuche von *Eppinger* und *Asher* zu der Schlußfolgerung, daß das Hormon der Schilddrüse permeabilitätssteigernd wirkt. Im Gegensatz dazu hat *Saito* in Versuchen am Kaninchen nachzuweisen geglaubt, daß die Schilddrüse die Permeabilität der Meningen herabsetzt, das Hypophysenhormon sie jedoch steigert. Untersuchungen am Menschen liegen nur wenig vor. Um so interessanter sind die Beobachtungen von *Thompson, Silveus* und *Dailey*, die beim Myxödem eine Vermehrung des Liquoreiweißes festgestellt haben, die parallel mit der Schilddrüsenmedikation unter Ansteigen des Grundumsatzes zurückging (Abb. 5). Leider bestehen hier keine Paralleluntersuchungen in bezug auf Bluteiweißkörper, so daß wir über die Herkunft dieser Stoffe nichts aussagen können. Festgestellt muß jedenfalls werden, daß es eine große Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß hormonale Faktoren einen Einfluß auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor haben. Wieweit hier die Beobachtung von *Singer* und *Woldrich*, daß es beim Diabetes insipidus zu einem Übertritt von Normalambozeptoren

in den Liquor kommt, also eine Permeabilitätserhöhung vorhanden ist, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben. Besonders interessant wäre eine Darstellung, inwieweit Erkrankungen, die mit einer Umstellung des *reticuloendothelialen Systems* einhergehen, auch eine Veränderung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor zeigen. Bezuglich der Blockierung des reticuloendothelialen Systems liegen Untersuchungen von Stern und ihren Mitarbeitern vor, durch die im Tierversuch eine Erhöhung des Übertritts von hämolytischen Normalamboceptoren nachgewiesen worden ist. Doch handelt es sich hier um besondere Versuchsbedingungen. Eine Aktivierung des Systems findet sich bekanntlich bei Infektionskrankheiten, besonders auch der Syphilis, für die wir am anderen Orte nach dieser Richtung hin interessante Beobachtungen mitteilen konnten. Wir möchten aber hier als besonders krassen Fall für die Aktivierung des reticuloendothelialen Systems die Malariabehandlung der progressiven Paralyse heranziehen, zumal Brütsch gerade hier die Umstellungen in der Funktion dieses Systems ausführlich nachgewiesen hat. Sehr genaue

Paralleluntersuchungen von Blut und Liquor wäh-

rend der Malariabehandlung der Paralyse verdanken wir Jacobowsky. Wir können aber an dieser Stelle nicht ausführlicher auf seine Ergebnisse eingehen und möchten in den Vordergrund unserer Betrachtungen Untersuchungen setzen, die aus unserem Institut stammen. Wir haben den Liquor der Paralytiker vor, in und nach der Malaria sehr eingehend, auch mit Hilfe der Eiweißrelation untersucht und konnten nun zeigen, wie uns die Abb. 6 und 7 beweisen, daß wir schon im Malariafeber eine Umstellung des typischen Liquoreiweißbildes der Paralyse nach der Richtung haben, daß der Eiweißquotient fällt infolge einer Vermehrung der Albumine. Die weitere Folge ist eine Herabsetzung des Gesamteiweißes, die Hand in Hand geht mit einer starken Verminderung des Globulins bei relativer Vermehrung des Albumins, wodurch ein deutliches Sinken des Eiweißquotienten hervorgerufen wird. Dabei ist es interessant, daß das Sinken des Globulinwertes vor allem auf Kosten der Euglobuline eintritt. Diese Vorgänge verlaufen nun nicht parallel mit der besonders von Hoff ausführlich beschriebenen Zweiphasenreaktion des Blutes. Man kann sie aber auch nicht auf Permeabilitätsveränderungen zurückführen, sondern man muß hier vielleicht eine direkte

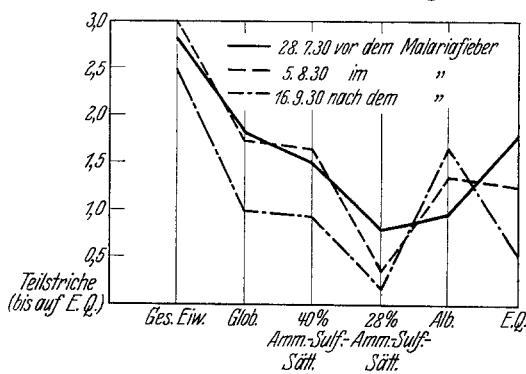


Abb. 6. Liquoreiweißfraktionen in Beziehung zum Malariafeber bei Paralyse.

Beeinflussung durch die Malaria im Sinne einer Herdreaktion annehmen. Diese Ergebnisse scheinen mir von prinzipieller Wichtigkeit zu sein, zeigen sie uns doch mit voller Deutlichkeit die Einwirkung der starken Aktivierung des reticuloendothelialen Systems auf den Stoffaustausch an. In jüngster Zeit hat freilich *Rudy* aus dem *Plautschens Institut* gezeigt, daß bei der Malariabehandlung der Gonorrhöe die Umstellungen im Liquorchemismus andere sind als jene der Paralyse und hat letztere auf die Beeinflussung der Spirochätenwirkung bei dieser Erkrankung zurückgeführt. Es wäre von großer Wichtigkeit, wenn gerade nach dieser Richtung hin ausführlichere Untersuchungen vorliegen würden.

Wir können aber schon heute zusammenfassend sagen, daß die Aktivierung des reticuloendothelialen Systems zu weitgehenden Umstellungen im Stoffaustausch führen muß, die freilich vielleicht andere Wege als jene der Blut-Liquorbahn beschreiten.

Ein Gebiet ganz anderer Art haben wir vor uns, wenn wir die *Erkrankungen der Gehirnhäute* selbst betrachten. Hier liegt ja auch schon ein sehr großes zu bewertendes Beobachtungsmaterial vor.

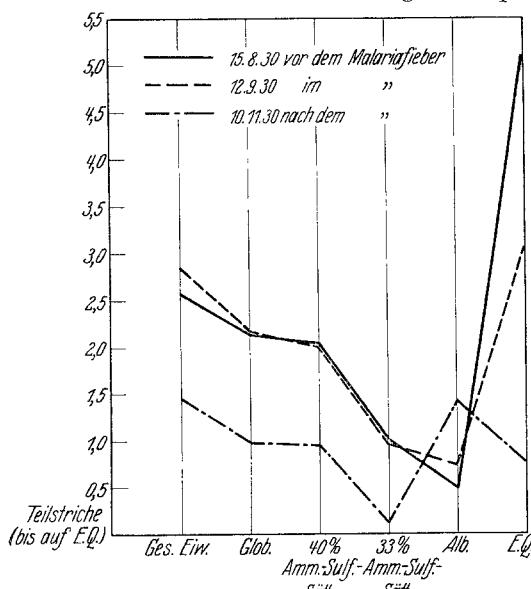


Abb. 7. Liquoreiweißfraktionen in Beziehung zum Malariafieber bei Paralyse.

Freilich eine vergleichende Betrachtung zwischen Blut und Liquor bei diesen Erkrankungen ist erst seit den Arbeiten von *Fremont-Smith* möglich. Auch auf Grund dieser Untersuchungen sehen wir, wie ungeheuer schwer die Beantwortung der Frage ist, wieweit der Stoffaustausch bei dieser Erkrankung sich der Blut-Liquorbahn bedient und wieweit andere Wege in Anspruch genommen werden. Ich habe mich über diesen Punkt ausführlich in meiner Arbeit über die funktionell-genetische Liquoranalyse der akuten Meningitis ausgesprochen. Man hat nämlich früher gerade die akute Meningitis als Prototyp dafür angesehen, daß infolge stark erhöhter Permeabilität der größte Teil der dem Liquor beigemengten pathologischen Bestandteile aus dem Blute stammt. Wenn auch freilich diese Annahme zu einem Teil zutrifft, so dürfen wir nicht vergessen, daß auch Stoffe der erkrankten Meningealpartien und solche aus dem Zentralnervensystem dem Liquor beigemengt sind, und infolgedessen hier eine einfache Gegenüberstellung von Blut- und Liquorbefund zu großen Fehl-

schlüssen führen könnte. Dies zeigt sich besonders deutlich, wenn wir den Fall des *Sperrliquors* in bezug auf seinen Stoffaustausch betrachten (Abb. 8). Hier ist nämlich der Fall gegeben, wo einerseits der Blutbefund absolut nicht verändert zu sein braucht, und sich der Stoffaustausch mit der Cerebrospinalflüssigkeit lediglich auf der Basis einer sehr stark erhöhten Permeabilität vollzieht. Hier haben wir also ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei den Transsudaten kennen. Der Sperrliquor ähnelt auch in seinen Eigenschaften denen des Transsudates. Er ist gelb gefärbt, zeigt leichte Gerinnbarkeit, enthält Fibrin-globuline und zeigt Eiweißvermehrungen in einer Höhe, die weit über jene der Meningitis hinausgehen können, so daß ein Eiweißgehalt von 2000 mg % nichts Seltenes ist. Dabei überragt die Albuminvermehrung jene der Globuline, so daß der Eiweißquotient sehr niedrig ist. Auch die Kolloidkurve steht der Serumkurve näher als jene, die wir bei der akuten Meningitis erhalten. Es wäre nun von großem Interesse, parallel Blut- und Liquoranalysen einander gegenüberzustellen, weil man dadurch sehr viel über den Übergang der einzelnen Stoffe erfahren würde, denn bei dem Sperrliquor kann unter Umständen der krankhafte Prozeß, der die Kommunikationsunterbrechung hervorgerufen hat, derart sein, daß er auf die Liquorzusammensetzung keinen Einfluß ausübt, so daß wir tatsächlich eine Flüssigkeit vor uns haben, deren Bestandteile zum allergrößten Teil direkt aus dem Blute stammen. Wir können auf physiologische und physiologisch-chemische Fragen, die hier den Stoffaustausch betreffen, nicht weiter eingehen. Von Wichtigkeit ist für unsere Fragestellungen die Gegenüberstellung des meningitischen und des Sperrliquors, weil sich daraus am deutlichsten ergibt, daß bei der akuten Meningitis für den Stoffaustausch nicht nur der direkte Übergang aus dem Blute, wie man früher angenommen hat, verantwortlich ist, sondern auch die Exsudatbildung in den Meningen, sowie die Erkrankung des Zentralnervensystems selbst. In Abb. 8 haben wir diese Verhältnisse schematisch darzustellen versucht. Da wir gehört haben, daß bei der akuten Meningitis auch Stoffe aus dem Zentralorgan selbst in die Cerebrospinalflüssigkeit übertreten, ist eine Gegenüberstellung des Meningitisliquors und des *Paralyseliquors*, wie er schematisch in Abb. 9 erfolgt ist, ebenfalls von großem Interesse.

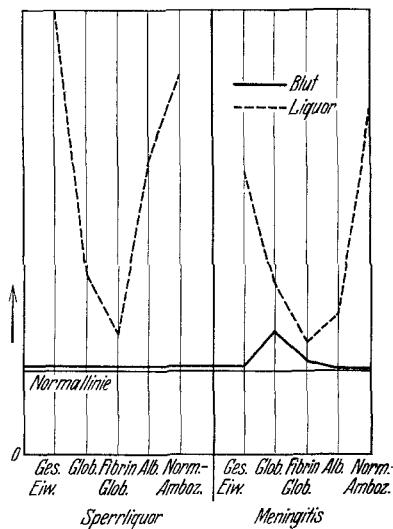


Abb. 8.

(Die Ordinatenwerte zeigen die Stärke des Abweichens vom Normalspiegel ab.)

Handelt es sich doch bei der Paralyse um eine Erkrankung, bei der das Zentralorgan in erster Linie an dem Stoffaustausch beteiligt ist, während ein Übergang aus dem Blute infolge der chronischen Meningitis zwar anzunehmen, aber nur gering ist. Hier sehen wir also in erster Linie schon den Gehirn-Liquorweg betroffen. Im Hinblick auf das eben Gesagte scheint es von Wichtigkeit zu sein, auch auf das Verhalten des hämolytischen Normalamboceptors und der Wa.-Reagine einzugehen. Es ist klar, daß wir beim Sperrliquor infolge der stark erhöhten Permeabilität einen starken Übertritt des komplexen Hämolsins aus dem Blute in den Liquor anzunehmen haben, wie es auch tatsächlich der Fall ist. Die die Wa.R. hervorrufenden Körper stammen ebenfalls, wenn sie sich im Sperrliquor finden und keine syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems selbst vorliegt, mit Sicherheit aus dem Blute.

Bei der akuten Meningitis dürfte ebenfalls der Übertritt des komplexen Hämolsins aus dem Blut in den Liquor die Folge der Permeabilitätsverhöhung sein. Auch hier stehen die meisten Autoren auf dem Standpunkt, den freilich F. K. Walter nicht teilt, daß eine eventuell vorhandene Wa.R. meist aus dem Blute stammt. Bei der Paralyse liegen die Verhältnisse etwas anders. Hier dürfte der größte Teil der die Wa.R. hervorrufenden Körper intramural, wie Walter sich ausdrückt, also lokal gebildet sein, und nur ein kleinerer Teil aus dem Blute

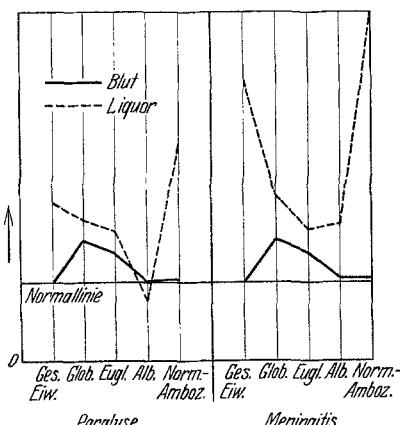


Abb. 9. Siehe Anmerkung zu Abb. 8.

stammen, was schon daraus hervorgeht, daß wir bei vollkommen negativer Wa.R. des Blutes eine stark positive Wa.R. der Cerebrospinalflüssigkeit beobachten können. Der Übertritt des Normalamboceptors dürfte, wie ich nachgewiesen habe, infolge der erhöhten Permeabilität aus dem Blute anzunehmen sein. Anzufügen wäre eine etwas sonderbar erscheinende Bemerkung. Aus Betrachtungen über die Liquoreiweißkörper der akuten Meningitis und der progressiven Paralyse vom funktionell-genetischen Standpunkt aus konnte vielleicht hervorgehen, daß ähnlich wie den Serum-eiweißkörpern auch den gleichen im Liquor befindlichen Stoffen wenigstens zum Teil eine besondere Funktion im Sinne *Bennholds* zugesprochen sein dürfte, eine Vehikelfunktion, durch die Schädigungen, besonders Giftwirkungen, ausgeschaltet werden. Dies könnte sowohl für Liquoreiweißkörper gelten, die aus dem Blute stammen als auch solchen, die in den den Liquor umgebenden Geweben gebildet werden, die ja von *Sepp* und *Zand* dem reticulo-endothelialen Apparate zugerechnet werden.

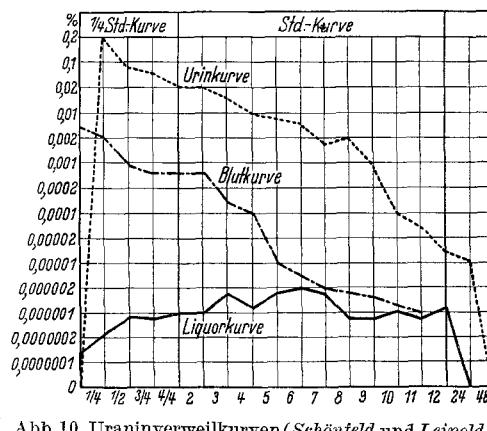
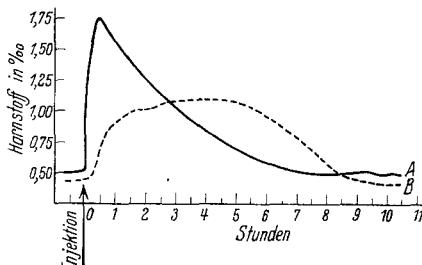
Wenn wir nun das zusammenfassen, was aus der parallelen Beobachtung von Blut und Liquor für die Frage des Stoffaustausches klar

wird, so wäre das Folgende zu sagen. Wir konnten uns natürlich nur auf Prototypen krankhafter Vorgänge beschränken und konnten nur eine Reihe von Stoffen einer solchen Betrachtung unterziehen. Das geschah deswegen, um unsere Überlegungen nicht zu ausführlich werden zu lassen, aber auch deswegen, weil über andere Stoffe, z. B. Elektrolyte, zu wenig Untersuchungen vorliegen, die als Grundlage hätten dienen können. Wir haben gesehen, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor vielfach schon physiologischerweise Schwankungen unterworfen ist, daß er aber intensiv beeinflußt wird durch grobe Stoffwechselerkrankungen, durch Störungen der inneren Sekretion und Umstellungen des reticuloendothelialen Apparates. Wir haben ferner gesehen, daß dieser Stoffaustausch besonders verändert wird durch eine mechanische Schädigung der Meningealgefäß, wie wir sie beim Sperrliquor sehen, und durch chronische und akute Entzündung der Meningen. Wir haben auch die Grenzen der Möglichkeiten kennengelernt, auf diesem Wege zu einer vollkommenen Klärung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor zu kommen, weil wir gesehen haben, daß bei einer Reihe der erwähnten Erkrankungen Stoffe auf anderen als dem Blutwege in den Liquor hineingelangen und wir heute noch nicht scharf abgrenzen können, welche Körper auf diesem, welche auf jenem Wege entstanden sind. Für die Eiweißkörper haben wir versucht, durch Präzipitations- und kolloid-chemische Versuche zu einer Klärung zu gelangen, stehen aber diesbezüglich noch am Anfang. Über den Mechanismus der Störungen des Stoffaustausches wäre prinzipiell folgendes zu sagen: Wir haben gesehen, daß die starke Vermehrung eines Körpers im Blute schon genügt, um ihn in die Cerebrospinalflüssigkeit überreten zu lassen, ohne daß irgend eine Veränderung der Permeabilität vorliegt und ohne daß der Liquor zur Zeit des Übertritts irgendwie verändert ist. Für die Erklärung dieser Erscheinung fehlen uns heute die physikalisch-chemischen Grundlagen, lediglich die Physiologie kann uns hier eine Erklärung geben. Wir haben ferner gesehen, daß die Veränderungen des Stoffaustausches am häufigsten durch eine Vermehrung der Permeabilität, durch die bis zu einem gewissen Grade die Blut-Liquorschanke überwunden wird, stattfindet. Näheres über diese Dinge werden wir erst sagen können, wenn wir über die künstlichen Versuche der Prüfung der Permeabilität gesprochen haben. Ob auch auf dem Wege einer direkten nervösen Regulation, also mit Umgehung der Permeabilität, Veränderungen im Liquoraufbau hervorgerufen werden, durch die auch ein abnormaler Stoffaustausch vorgetäuscht wird, läßt sich noch nicht sicher beantworten. Wir haben bei der Besprechung der Liquorverhältnisse bei der Malaria-behandlung der Paralyse darauf hingewiesen, daß vielleicht solche Mechanismen angenommen werden müssen. Wir wissen aus den Untersuchungen von *Merz*, *Alpern*, *Yamanoto*, *Löwi* und *Solti*, daß die Permeabilität der Zellen überhaupt durch die Erregung der autonomen Nerven verändert werden kann, wobei sich das parasympathische zum

sympathischen Nervensystem antagonistisch verhält. Diese Verhältnisse dürften vielleicht auch für die Zellen der den Liquor umgebenden Räume anzunehmen sein. Darüber hinaus aber muß man, wie gesagt, für manche Fälle eine direkte nervöse Regulation annehmen ohne den Weg über die Permeabilitätsveränderung der Zellen.

Wir gehen nun dazu über, zu betrachten, wieweit der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor in der Weise *geprüft* werden kann, daß wir Stoffe in den Körper einführen und nach ihrem Auftreten in der Cerebrospinalflüssigkeit fahnden. Während wir also bisher den Stoffaustausch dadurch zu überblicken versuchten, daß wir das Auftreten besonderer Stoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit beobachteten oder unter besonderen Bedingungen physiologischer und pathologischer Natur Blut und Liquor mitunter verglichen, also gewissermaßen auf natürlichem Wege die Gesetze des Stoffaustausches und der Permeabilität zu ergründen versuchten, handelt es sich hier darum, daß wir Stoffe auf künstlichem Wege in den Körper einführen und sie in der Cerebrospinalflüssigkeit nachzuweisen versuchen. Hier handelt es sich also um die *künstliche Prüfung der Permeabilität oder die Permeabilitätsprüfung im engeren Sinne*. Dieses Vorgehen hat gegenüber den erstgenannten Versuchen Vorteile und Nachteile. Die Vorteile bestehen darin, daß wir ganz bestimmt charakterisierte Stoffe in genauer Dosierung in den Körper einführen können, und daß wir ihr Auftreten unter besonderen Versuchsbedingungen beobachten können. Die Nachteile sind darin gegeben, daß bis zu einem gewissen Grade abnorme Bedingungen geschaffen werden können. Dies ist besonders gegenüber den Tierversuchen hervorzuheben, wo häufig nicht indifferente Stoffe verwendet werden, und wo die Bedingungen des Versuchs so stark geändert werden, daß man schon durch den Eingriff allein sich den Übertritt von Stoffen in die Cerebrospinalflüssigkeit verändert denken kann. Dazu kommt, daß beim Tier leichter geringe Blutbeimengungen zur Cerebrospinalflüssigkeit bei der Entnahme auftreten, wodurch natürlich falsche Ergebnisse vorgetauscht werden können. Wir werden daher von vornherein alle Prüfungen der Permeabilität am Tier nur mit großer Vorsicht auf den Menschen übertragen dürfen, auch deswegen, weil infolge der ganzen anatomischen Verhältnisse die Permeabilitätsbedingungen beim Tiere anders sind als beim Menschen. Man hat schon frühzeitig versucht, sich über das Auftreten von in den Körper eingeführten Stoffen ein Bild zu machen; aber erst die neuere Zeit hat die Bedingungen solcher Versuche geklärt, die allein zu richtigen Ergebnissen führen können. Es ist besonders das Verdienst von *F. K. Walter*, die diesbezüglichen Forderungen klar ausgesprochen zu haben. In seinem Buche „*Die Blut-Liquorschanke*“ führt er folgende Bedingungen dafür an, daß eine Substanz für die Permeabilitätsprüfung geeignet ist: 1. Der Permeabilitätsvorgang muß schneller vor sich gehen als die Ausscheidung aus dem

Blute. 2. Es darf keine besondere Veränderung des Stoffes im Blute auftreten, sei es durch Spaltung oder Abbau, sei es durch Bindung an andere Stoffe. Es muß 3. eine Konzentrationsdifferenz dieser Stoffe zwischen Blut und Liquor bestehen. 4. darf der Permeabilitätsvorgang durch die Einführung des betreffenden Stoffes nicht beeinflußt werden. 5. soll nicht so schnelle Konzentrationsschwankung im Blut und Liquor bestehen, daß sie durch die Schrankendiffusion nicht ausgeglichen werden kann. 6. sollen die Stoffe gut verträglich und 7. sollen sie schon normalerweise im Liquor nachweisbar sein. Diesen letzten Punkt erfüllt die chromohämoskopische Probe *Hataus* nicht, da sie nur bei der Meningitis Ergebisse aufweist. Diese Bedingungen sind zum Teil sehr leicht verständlich, zum Teil müssen wir uns noch ausführlicher mit ihnen beschäftigen. Die Verweilkurve für verschiedene Stoffe ist oft für den Liquor eine ganz andere als für das Blut und für den Urin. Das haben *Schönfeld* und *Leipold* für das Uranin gezeigt, wie Abb. 10 beweist. Nun ist das Uranin, wie gerade Untersuchungen von *Leipold* und *Bennhold* ergeben haben, wegen seiner Bindungen an das Serum-eiweiß vielleicht für solche Prüfungen nicht übermäßig geeignet, wenn auch die erwähnte Abbildung uns zeigt, daß das Endresultat doch nach der erwähnten Richtung hin sehr interessant ist. *Riser* hat nun für den Harnstoff eine ähnliche Kurve aufgestellt, wie sie in der Abb. 11 dargestellt ist. Aus ihr ergibt sich, daß das Maximum des Harnstoffgehaltes im Blute schon nach einer Stunde erreicht ist, und der Harnstoffgehalt dann sehr schnell abfällt, während im Liquor das Maximum erst nach ungefähr 4—5 Stunden auftritt und der Gehalt an Harnstoff im Liquor durch längere Zeit erhalten wird. Diese Kurve weist also Ähnlichkeiten mit der Uraninkurve auf, und beide zeigen auf den ersten Blick, wie schwierig es ist, den richtigen Zeitpunkt für die Prüfung der Permeabilität in solchen Versuchen zu finden, weil z. B. für das Uranin bei Erreichung des Maximums im Liquor der Spiegel

Abb. 10. Uraninverweilkurven (*Schönfeld* und *Leipold*).Abb. 11. Harnstoffverweilkurve nach *Riser*.
— Blut. - - - Liquor.

im Blute schon stark abgefallen ist und auch beim Harnstoff ähnliche Verhältnisse, nur noch etwas krasser, gelten. Dazu kommt aber noch, daß, wie *dell' Aqua* gezeigt hat, die Verweilkurve für Alkohol im Blute bei verschiedenen Krankheitsformen different ist; aber auch physiologische Faktoren, wie z. B. die Bewegung, können schon die Verweilkurve des Alkohols im Blute stark verändern, wie die Abb. 12 und 13 zeigen. Deutlich sind auch die Verschiedenheiten beim Normalen, beim Fettsüchtigen und beim Diabetes. Dazu kommt, daß wir ja durch die Arbeiten über die Toleranzprüfung mit Traubenzuckerbelastung wissen, daß für die Verweilkurve im Blute nicht nur Stoffwechsel- und innersekretorische Faktoren, sondern schon solche konstitutioneller Natur

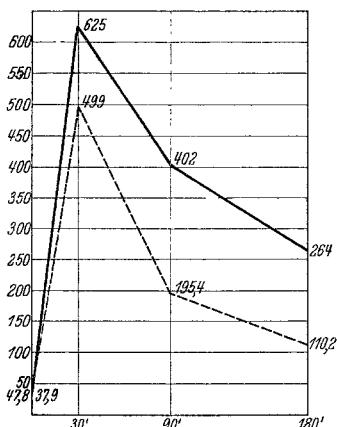


Abb. 12. Kurven der Alkoholämie (*Dell'Aqua*).
 —— Diabetes, in Ruhelage.
 - - - - Diabetes, bei Bewegung.

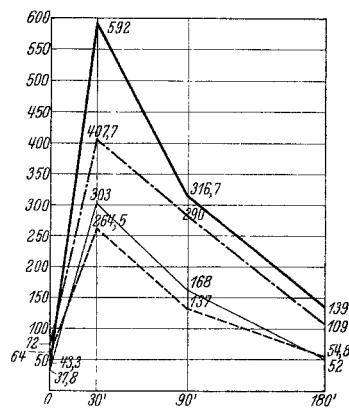
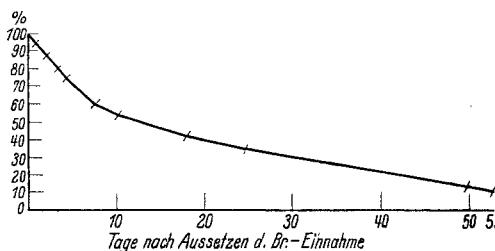


Abb. 13. Kurven der Alkoholämie (*Dell'Aqua*).
 Normalkurve.
 - - - - Hyperthyreoidismus.
 - - - Fettsucht.
 —— Diabetes.

(*Hirsch*) eine ausschlaggebende Rolle spielen. Leider hat *Walter* für die sonst so ausgezeichnete Brommethode nur eine Kurve über die Bromretention im Blute auf Grund eines Selbstversuches dargestellt (Abb. 14), die dazugehörige Liquorkurve fehlt aber vorläufig, und es ist ganz ohne Frage, daß durch die erwähnten Verhältnisse auch bei der Brommethode manche Fehlerquellen entstehen können. Eine zukünftige Erforschung der Permeabilität wird unbedingt sich aller dieser Faktoren bedienen müssen, da wir doch nach dem schon im ersten Teil Ausgeföhrten wissen, daß die günstigsten Verhältnisse für den Übertritt in den Liquor dann bestehen, wenn das Maximum im Blute erreicht ist. Andererseits muß natürlich auch die Liquoruntersuchung zu einer Zeit vorgenommen werden, in der im Liquor das Maximum des Gehaltes an dem betreffenden Stoffe vorhanden ist, weil sonst natürlich vollkommen falsche Verhältnisse vorgetäuscht werden. Wieweit noch andere physiologische Verhältnisse hier eine Rolle spielen und z. B. der Permeabilitätsquotient

für Brom stark von anderen Faktoren, z. B. der Chlorkonzentration, wie *O. Einstein* annimmt, abhängig ist, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Dieses vorausgeschickt, wollen wir nun über die *Ergebnisse mit künstlichen Permeabilitätsversuchen berichten*, wobei wir betonen müssen, daß speziell bei den älteren Versuchen auf den Blutspiegel keine Rücksicht genommen worden ist. Man kann nun zwei Methoden der künstlichen Permeabilitätsprüfung unterscheiden, die eine, die immer den gleichen Stoff bei verschiedenen Erkrankungen anwendet und die andere, die bei der gleichen Erkrankung verschiedene Stoffe erprobt. Wenn auch beide Methoden sich auf den prinzipiell gleichen Vorgang beziehen, so sind doch die Ergebnisse und die Ziele etwas verschieden, und es besteht vor allem bei dem ersten Vorgehen die Möglichkeit, die Methode auszubauen und ihre Gesetze genauer zu erforschen, während man durch die zweite Methode mehr über das Biologische erfährt. Methoden der ersten Art sind die alte Nitratmethode von *Mestrezat*, die Uraninmethode von *Kafka* und vor allem die Brommethode von *F. K. Walter*. Durch die Anwendung dieser Methoden sind eine ganze Reihe von wichtigen Feststellungen gemacht worden, die am besten durch die Methode von *Walter* fundiert worden sind. *Walter* hat in seinem Buch die Nitratmethode mit der Brommethode verglichen und zugleich den Eiweiß-, Chlorid- und Zuckergehalt in den untersuchten Krankheitsfällen angegeben. Wir bringen diese Tabelle (Tabelle 3), weil sie ein gutes

Abb. 14. Bromretention im Blute (*F. K. Walter*).Tabelle 3. Nitrat- und Brommethode im Vergleich zum Gehalt des Liquors an verschiedenen Stoffen. (Nach *F. K. Walter*.)

	Normal	Akute Meningitis	Tuberkulöse Meningitis	Meningitis chronica
Eiweiß	0,18 ^{0/00}	2,0—8,0 ^{0/00}	1,0—3,0 ^{0/00}	0,5—1,0 ^{0/00}
Chloride	7,32 ^{0/00}	6,4—6,8 ^{0/00}	5,0—6,3 ^{0/00}	7,0—7,2 ^{0/00}
Zucker	0,59 ^{0/00}	Spuren	Spuren	0,35—0,45 ^{0/00}
Nitrat-Permeabilität . . .	10—12	50—55	50—85	18—25
Brom-Permeabilität P.Q.	2,9—3,5	1,3—2,4	1,7—2,4	1,4—2,9

	Encephal. Myelitis	Meningeale Kongestion	Asept. Meningitis	Compress. spinal.	Niereninsuffizienz
Eiweiß	0,5—3,0 ^{0/00}	0,1 ^{0/00}	0,5—3,0 ^{0/00}	5,0—40,0 ^{0/00}	0,18 ^{0/00}
Chloride	7,3 ^{0/00}	6,8—7,0 ^{0/00}	6,7 ^{0/00}	7,3 ^{0/00}	7,5—9,0 ^{0/00}
Zucker	0,5 ^{0/00}	0,7—1,0 ^{0/00}	0,9—1,45 ^{0/00}	0,5 ^{0/00}	0,7—1,0 ^{0/00}
Nitrat-Permeabilität . . .	9—13	15	variaibel	10	variaibel
Brom-Permeabilität P.Q.	2,5—2,9	?	2,0—2,7	?	variaibel

Bild für die Verhältnisse gibt. Bei ihrem Studium zeigt sich, daß mit der Nitratmethode Erhöhungen der Permeabilität sich vor allem bei der akuten Meningitis, aber auch bei der chronischen Meningitis ergeben. Leider ist die Methode wenig nachgeprüft worden, und so sind die Angaben der Herabsetzung der Permeabilität für Nitrate bei der Encephalitis und Myelitis schwer zu verstehen, ebenso die Normalwerte bei Rückenmarkscompression. Dazu kommt, daß der Vergleich mit Blutwerten kaum durchführbar ist, und auch der Versuch dazu nicht gemacht worden ist. Diesen Fehler hat ja *Walter* bei seiner Brommethode korrigiert, indem stets der Permeabilitätsquotient, also das Verhältnis des Blutwertes zum Liquorwert festgestellt worden ist. Die Tabelle zeigt also nur wirkliche Übereinstimmungen bei den verschiedenen Formen der Meningitis, während z. B. bei der Encephalitis und Myelitis der Permeabilitätsquotient eher erniedrigt ist, also eine Erhöhung der Permeabilität anzeigt. Ähnliche Ergebnisse sind auch für die Uranimethode erhoben worden, trotz der dieser Methode innewohnenden Fehlerquellen. Läßt sich nun die künstliche Permeabilitätsprüfung durch physiologische, endogene oder durch nicht krankmachende exogene Faktoren beeinflussen? Wir haben schon bei der Besprechung der natürlichen Permeabilitätsprüfung hervorgehoben, daß bezüglich der physiologischen Phasen der Frau ausgesprochene Beeinflussungen der künstlichen Permeabilitätsversuche nicht nachgewiesen sind. Dagegen sind solche Beziehungen für das früheste Kindsalter nachzuweisen. Bezüglich der Funktion exogener, nicht medikamentöser Faktoren hat *Walter* noch keine Feststellungen machen können. Die Einwirkung medikamentöser Beeinflussung ist größtenteils im Tierversuch geübt worden, worüber noch zu sprechen sein wird. Mit der Brommethode haben nun *Walter* und die vielen Autoren, die sich mit ihr beschäftigt haben, Ergebnisse aus der Pathologie festgestellt, die ich in Tabelle 4 vorführen möchte. Aus ihr ergibt sich, daß ausgesprochene Erhöhungen natürlich bei der akuten Meningitis vorhanden sind, ferner bei einer Reihe von liquor-normalen Syphilitikern, bei der Lues cerebri, bei Paralyse und Tabes, wobei sehr interessante Veränderungen nach der Seite der Herabsetzung nach der Malariabehandlung auftreten. Auch bei verschiedenen Erkrankungen des Präseniums und Seniums, und besonders bei letzterer wurden Erhöhungen der Permeabilität gefunden, freilich auch Herabsetzungen. Ungeklärt ist heute noch das Verhalten der Schizophrenie. Hier finden wir neben normalen Werten des Permeabilitätsquotienten auch solche, die auf eine Erhöhung und solche, die auf eine Verminderung der Permeabilität hinweisen. Eine Zusammenstellung der Schizophreniefälle der Literatur, die *Walter* in seinem Buche vornimmt, und die sich auf 510 Fälle bezieht, ergibt sich, daß in 54 Fällen eine leichte Erhöhung der Permeabilität vorhanden war, daß sie in 302 Fällen normal war und in 154 Fällen herabgesetzt. Wir selbst konnten bei unseren Untersuchungen

Tabelle 4. Permeabilitätsquotient für Brom bei verschiedenen Erkrankungen. Nach F. K. Walter.

Krankheit	P.-Q.	Krankheit	P.-Q.
Eitrig Meningitis	1,61—2,75	Symptomat. Psychose	verschieden, oft erhöhter P.-Q.
Tuberkulöse Meningitis	1,53—2,4	Urämie	herabgesetzter P.-Q.
Lues I	nur über 2,9	Epilepsie	10% unter 2,9
Lues II	20% unter 2,9		70% normal
Lues III	36% unter 2,9		20% über 3,3
Lues latens	4,3% unter 2,9	Schwachsinn	2,58—4,11
Lues cerebri	1,5—2,94	Vergiftungen	
Paralyse	82% unter 2,9	Alkohol	2,96—4,0
	18% normal	Morphium	normal
	22% über 3,3	Encephalitis	2,97—4,24
Tabes	60,2% unter 2,9	Chorea	oft erhöhter P.-Q.
	18,7% normal	Tumor cerebri, bei Beteiligung der Ventrikel oder Meningen	1,58—2,68
	6,8% über 3,3	Hirnverletzungen	2,92—3,45
Präsenile	normal	Multiple Sklerose	2,7—4,0
Senile Arteriosklerose	2,25—3,7	Neuritis	2,9—3,35
Schizophrenie	10,5% unter 2,9		
	59,2% normal		
	30,2% über 3,3		
Manisch-Depressive	22,6% unter 2,9		
	67,7% normal		
	10,4% über 3,3		

eine ausgesprochene Herabsetzung der Permeabilität sehr selten feststellen. Bei manisch-depressivem Irresein sind die Werte normal, während sie bei symptomatischen Psychosen erhöht und auch herabgesetzt sein können neben normalen Werten. Bei der Urämie wurde in einer großen Anzahl von Fällen eine erhöhte Permeabilität für Brom gefunden, bei Epilepsie stehen die normalen Werte weitaus im Vordergrund, ebenso auch beim angeborenen Schwachsinn, wo freilich leichte Verminderungen öfter vorkommen als Erhöhungen. Bei Alkoholikern konnte Walter eine Erhöhung der Permeabilität nicht feststellen. Auch beim Morphinismus dürfte eine solche Erscheinung nur selten vorliegen. Bei Encephalitis epidemica ist in einem Teil der Fälle die Permeabilität gesteigert, während bei der Chorea öfter eine Verminderung nachzuweisen war. Bezuglich des Gehirntumors drückt sich Walter dahin aus, daß eine Permeabilitätssteigerung vorwiegend bei Affektion der Ventrikel, des Plexus und der Meningen vorzuliegen scheint. In der großen Mehrzahl der anderen Formen ist die Permeabilität für Brom normal. Das gleiche gilt für die Fälle, die nach Hirnverletzung untersucht worden sind. Bei der multiplen Sklerose findet man verschiedenartige Bilder, die aber häufiger eine normale Permeabilität ergeben. Es kommen sowohl Vermehrungen als auch Verminderungen vor. Auch bei jenen Erkrankungen, die mit einer Kommunikationsunterbrechung des Rückenmarks einhergehen, ist die Permeabilität für Brom meist stark erhöht, wenn auch diese Erhöhung oft nicht den wirklich anzunehmenden Werten entspricht. Bei Systemerkrankungen wurde nie eine erhöhte Permeabilität gefunden, eher eine

Herabsetzung. Bei der funikulären Myelose zeigte sich meist eine leichte Erhöhung der Permeabilität. Bei Neuritis sind die Werte meist normal. Aus diesen Angaben zeigt sich schon, daß wir mit den Werten, die sich aus der Permeabilitätsuntersuchung für Brom ergeben, so wertvoll sie auch für das ganze Gebiet sind, praktisch vorläufig wenig anfangen können, daß aber auch theoretische Schlußfolgerungen, wie sie von mancher Seite gezogen worden sind, vorläufig nicht erlaubt sind. Wir stehen erst am Anfang dieses Gebietes, und solange nicht die eingangs erwähnten Fehlerquellen überwunden sind, müssen die erhaltenen Zahlen mit Vorsicht bewertet werden. Hinzu kommt, daß wir das Resultat einer Brombestimmung nicht *allein* als Maßstab für die Stärke der Permeabilität ansehen dürfen. Wir haben ja schon darüber gesprochen, daß bei sehr stark erhöhtem Spiegel eines Kolloids im Blute ein Übertritt stattfinden kann, ohne daß z. B. auch Elektrolyte mit übertreten. Auch eine Reihe von Tierversuchen scheint dafür zu sprechen. Wir können, wofür ich immer eingetreten bin, die Permeabilität nicht als einen rein quantitativen Vorgang ansehen, bei dem nur Porengröße und Teilchengröße eine Rolle spielen, sondern wir wissen aus vielen Erfahrungen, daß hier komplizierte Vorgänge eine Rolle spielen, daß wir also nur von einer *biologischen* oder *spezifischen* Permeabilität sprechen können. Für die Praxis muß daraus der Schluß gezogen werden, daß neben der Bestimmung des Permeabilitätsquotienten für Brom nach *Walter* noch eine zweite Methode zur Prüfung der Permeabilität angewendet werden muß. Am besten ist es, wenn es sich dann um eine Methode für Kolloide handelt und möglichst um eine natürliche Methode, und hier empfiehlt sich von vornherein die Anwendung der Hämolsinreaktion neben der Brommethode. Auch *Bennhold* weist darauf hin, daß die Befunde der Brommethode nicht verallgemeinert werden dürfen.

Wenden wir uns nun jenen Versuchen zu, bei denen bei bestimmten Erkrankungen verschiedene Stoffe eingeführt und auf ihren Übergang in den Liquor geprüft worden sind, so haben wir hier ein sehr buntes Bild vor uns.

Walter hat in seinem Buche die Stoffe, die überhaupt angewendet worden sind, in Tabellenform zusammengestellt. Wir sehen, daß von körperfremden Elektrolyten vor allem die Anionen in den Liquor übergehen, während die Kationen zum größeren Teile bisher im Liquor nicht nachgewiesen worden sind. Diese Ergebnisse werden aber dadurch beeinträchtigt, daß Stoffe dieser Gruppe sehr schnell an Eiweiß adsorbiert werden, außerdem aber für die Tiere sehr giftig sind, so daß nur geringe Dosen verwendbar sind. Das ganze Gebiet muß fraglos mit Hilfe neuer Methoden noch einmal nachgeprüft werden, wobei man sich auch der *Bennholdschen* Feststellungen bedienen muß. Molekular gelöste Substanzen gehen alle in den Liquor über, wobei der Permeabilitätsquotient sehr häufig deutlich sinkt. Von Kolloiden wissen wir, daß ein Übertritt

im allgemeinen in den Liquor nicht stattfindet. Wir konnten aber schon zeigen, daß sowohl bei der natürlichen wie bei der künstlichen Permeabilitätsprüfung ein solcher Übergang doch nachzuweisen ist, wenn der Titer im Blute ein genügend hoher ist. Das gilt ebenso für Fermente, wie *Wohlgemuth* und *Szecsi* schon gezeigt haben, wie für Antikörper nach *Kafka*, *Singer* und *Münzer* u. a. Es ist heute noch nicht an der Zeit, aus den Ergebnissen der künstlichen Permeabilitätsversuche auf physikalisch-chemische Gesetze zu schließen und z. B. das Donnan-Gleichgewicht für die Verteilung gewisser Stoffe als Erklärung heranzuziehen. Wie *Stary*, *Kral* und *Winternitz* gezeigt haben, ist auch für die normale Verteilung der Elektrolyte in Blut und Liquor ein Donnan-Gleichgewicht nicht ausschlaggebend. Wir erkennen nicht, daß die Gesetze der physikalischen Chemie die Grundlage für den Stoffaustausch im Körper bilden. Es kommen aber so viele biologische Faktoren hinzu, daß es verkehrt wäre, das interessante Wechselspiel des Lebens in die starren Gesetze der physikalischen Chemie zu drängen. Die eben erwähnte Zusammenstellung hat auch den Nachteil, daß sie zum Teil auf Untersuchungen am Tier beruht. Wie wir gehört haben, müssen wir aber gerade mit den Ergebnissen des *Tierversuchs* hier sehr vorsichtig sein. Besonders *Lina Stern* und ihre Mitarbeiter haben ja den Tierversuch in den Vordergrund ihrer Arbeit gestellt und glaubten, durch ihn nicht nur die Gesetze des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor festzustellen, sondern auch den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn auf diese Weise zu klären, da sie ja der Annahme sind, daß lediglich auf dem Blut-Liquorweg die Stoffe in das Gehirn gelangen. Wir müssen daher die Befunde dieser Autoren, so interessant sie im einzelnen sind, vorläufig noch zurückstellen, bis wir durch die Untersuchungen am Menschen Genaues über diese Dinge wissen. Hier seien nur kurz eine Reihe von Ergebnissen von *Lina Stern* und ihren Mitarbeitern erwähnt. Diese Autoren haben vor allem im Tierversuch die Beeinflussung der Permeabilität studiert, indem sie unter Variation der Versuchsbedingungen auf Hämolsine im tierischen Liquor studierten oder den Übergang von Jodnatrium, Ferrocyanat, Ferrocyanatk, Natriumpikrat, Trypanblau und Kongorot prüften. Nach Injektion großer Dosen von Diphtherietoxin wurde ein erhöhter Übertritt von Ferrocyanatk sowie anderen Elektrolyten und auch Hämolsinen nicht in der Fieberphase, aber zur Zeit subnormaler Temperaturen gefunden. Ähnliche Ergebnisse fanden sich nach Injektion von Tetanustoxin. Nach Tuberkulininjektionen zeigte sich eine Erhöhung der Permeabilität zur Zeit der Temperatursteigerung. Beziiglich chemischer Vergiftungen wäre folgendes zu sagen: Nach CO-, H₂S- und HCN-Vergiftung wurde eine Erhöhung des Überganges für Trypanblau und Kongorot festgestellt, während die Permeabilität für Elektrolyte nicht beeinflußt wurde. Wismut jedoch ging nach CO-Vergiftung in den Liquor über. Nach

chronischer Alkohol-, Morphium- oder Arsenvergiftung war der Übergang herabgesetzt, doch ließ sich bei Alkoholvergiftung ein vermehrter Übergang von Wismut feststellen. Adrenalin schien die Permeabilität für Kolloide und Krystalloide zu steigern. Nach chronischer Leuchtgasvergiftung wurden Hämolsine im Liquor gefunden; bezüglich der Alkoholvergiftung war diese Erscheinung nur im schwersten akuten Zustand nachzuweisen. Von innersekretorischen Eingriffen wäre zu erwähnen, daß, wie schon hervorgehoben, Entfernung der Geschlechtsdrüsen und der Schilddrüse den Übergang gesteigert haben, und zwar schienen bei nur kastrierten Meerschweinchen vor allem die Krystalloide leichter überzugehen, während bei Kaninchen und Katzen, denen Geschlechtsdrüsen und Schilddrüse entfernt worden waren, auch für Kolloide ein gesteigerter Übertritt festzustellen war. Wie schon erwähnt, zeigte sich bei einer Blockade des reticuloendothelialen Systems ein Übertritt der Hämolsine, ebenso wurde der Übertritt von Wismut gesteigert, während die Permeabilität für Kolloide Farbstoffe und Krystalloide nicht verändert war. Von anderen Eingriffen sei noch erwähnt, daß künstliche Erhöhung der Temperatur regelmäßig, künstliche Herabsetzung der Temperatur in einer Reihe von Fällen Hämolsine im Liquor auftreten ließ. Erhöhungen des osmotischen Druckes ließen ebenso wie Herabsetzungen Hämolsine im Liquor erscheinen, dagegen war eine Erhöhung des Durchtritts für Krystalloide kaum und für kolloidale Farblösungen nicht nachzuweisen. Steigerung von pH im Blute rief eine Erhöhung der Permeabilität für Krystalloide und Kolloide hervor, ebenso wirkte aber auch eine Herabsetzung von pH, wobei Kolloide leichter übertraten. Durch Urotropin wurde nur dann eine Steigerung der Permeabilität hervorgerufen, wenn maximale Dosen verwendet wurden. Diese Befunde wurden nicht von allen Autoren bestätigt (*Flatau*). Ich habe auch schon darauf hingewiesen, aus welchen Gründen diese Ergebnisse nur mit größter Vorsicht zu bewerten sind.

Zusammenfassend wäre also zu sagen: Die Methode, den Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor durch Einführung von Stoffen in den Körper und Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit zu prüfen, hat fraglos eine große Bedeutung. Es muß aber mit aller Energie darauf hingewiesen werden, daß diese Versuche nur von wirklichem Wert sind, wenn zur gleichen Zeit auch der Spiegel im Blute festgestellt und man überhaupt sich darüber klar geworden ist, ob die vergleichende Blut- und Liquoruntersuchung zu einer Zeit optimaler Konzentration in Blut und Liquor vorgenommen worden ist. Wenn daher auch eine Reihe von Untersuchungen auf diesem Gebiete von Interesse sind, so müssen sie doch zurückstehen gegenüber jenen Versuchen, die mit einwandfreier Methodik vorgenommen worden sind. Besonders irreführend kann hier der Tierversuch wirken, zumal dann, wenn der Einführung der betreffenden Stoffe Eingriffe vorausgegangen sind, die als solche schon die Permeabilität beeinflussen können. Wir halten vorläufig die Prüfung der

Permeabilität mit Hilfe der Brom- und Hämolsinreaktion, wenn sie zu gleicher Zeit vorgenommen werden, als am geeignetesten, um ein Bild über die Permeabilität zu bekommen. Es ist aber von großer Wichtigkeit, daß zur Zeit der Vornahme der Hämolsinreaktion auch der Titer der Hämolsine im Blute festgestellt wird. Die Ergebnisse dürfen heute noch nicht praktisch verwertet werden; für die Theorie sind sie von Interesse, bedürfen aber auch weitgehender Ergänzung und Vertiefung.

Bevor wir unsere Ausführungen über den Blut-Liquorweg abschließen, wäre einiges *Prinzipielle* noch zu bemerken. Wir sprechen vom Stoffaustausch und verstehen darunter sowohl einen Teil der Liquorproduktion, als auch die Permeabilität selbst, welche beiden Begriffe wir, wie ich im Gegensatz zu *Walter* ausdrücklich betonen muß, auseinanderhalten müssen, wenn sie sich auch vielleicht zum Teil decken und nicht überall scharfe Grenzen zwischen den beiden Gebieten aufzurichten sind. Schon rein anatomisch dürfte ein Unterschied zwischen Liquorproduktion und Permeabilität zu machen sein. *Riser* hat dies in seinem Buche ganz besonders betont. Er nimmt als Ursprungs- und Bereitungsstätte für den normalen Liquor den Plexus an, während für ihn Sitz der Permeabilität das Endothel der gesamten Meningalgefäßse ist. Diese durch viele Beobachtungen gestützten Annahmen *Risers* möchte ich grundsätzlich bestätigen. Für die Liquorproduktion haben wir beim normalen, gesunden Menschen als alleinige Quelle den Plexus chorioideus anzusehen. Die vielen Ergebnisse physiologischer, pharmakologischer und experimenteller Natur, die für diese Annahme sprechen, kann ich hier nicht aufzählen. Der Plexus chorioideus hat fraglos auch ausgesprochen regulatorische Eigenschaften, wofür unter anderem auch die von *Schapiro* neuerdings beschriebenen nervösen Endapparate im Plexus sprechen. Diese Regulation wird sich auch geltend machen, wenn Störungen z. B. im Stoffwechsel ein erhöhtes Angebot des betreffenden Stoffes im Blute erzeugen werden. Dieser regulatorische Mechanismus wird aber beim Anwachsen der Konzentration des betreffenden Stoffes im Blute eine Grenze finden, und hier beginnt nun das, was wir Permeabilität nennen. Versuche von *Kroiß* (Beispiel: Uraninversuch, perorale Darreichung, Ventrikelliquor, Entnahme 83 Min. nach der Einnahme: stark gefärbt; Cysternenliquor, Entnahme 90 Min. nach der Einnahme: schwächer gefärbt; Lumballiquor, Entnahme 95 Min. nach der Einnahme: am schwächsten gefärbt) und von anderen scheinen darauf hinzudeuten, daß in solchen Fällen der Plexus selbst noch den Sitz der Permeabilität darstellt, daß aber bei einem Anwachsen der abnormalen Verhältnisse der Durchtritt der betreffenden Stoffe immer mehr durch andere, den Liquor umgebende Membranen möglich ist und auch tatsächlich stattfindet. So nimmt auch *Riser* an, freilich nicht vollkommen in Übereinstimmung mit unseren Anschauungen, daß die Permeabilität eine rein extraplexuelle Funktion ist, die nach seiner Anschauung auch

im normalen Zustande durch das Endothel der Meningealgefäße erfolgt, und daß die meningeale Permeabilität lediglich ein Teil des Gebietes der Permeabilität der Gefäße überhaupt ist und den gleichen Gesetzen gehorcht. Demgegenüber wären aber die Versuche von *Rietti* und *Klieneberger* anzuführen. *Rietti* hat bei Hunden, deren Nieren ausgeschaltet worden sind, Harnstoff intravenös eingeführt und nun den Übergang in die verschiedenen Körperflüssigkeiten festzustellen versucht, und zwar in den Speichel, in die Cerebrospinalflüssigkeit, in den Pankreasssaft, in die Galle und in die Lymphe. Am schnellsten konnte der Harnstoff in der Lymphe wiedergefunden werden, dann folgten der Pankreasssaft und die Galle, hierauf der Liquor und schließlich der Speichel. Der Übergang des Harnstoffs in den Liquor steht also an Langsamkeit dem eines echten Sekretes nahe. Besonders interessant sind die Versuche von *Klieneberger*, die sich auf Bakteriophagen beziehen. Nach intravenöser Injektion gewisser Mengen von Bakteriophagenflüssigkeit von sehr hohem Titer waren die Bakteriophagen bis zum 6. Tage im Blute nachweisbar. Es zeigte sich nun, daß der Übertritt durch die Nieren und die Placenta am schwierigsten erfolgt; dagegen war bei sehr hohem Titer ein geringer Übertritt in Liquor und Kammerwasser nachzuweisen, ebenso in Brust- und Bauchhöhle; die Galle war relativ reich an Bakteriophagepartikelchen. Auch durch den Darm konnten eine Reihe von Bakteriophagepartikelchen hindurchwandern. Wir sehen aus diesem Beispiel, daß es keineswegs angeht, die verschiedenen Permeabilitätsvorgänge durch den gleichen Mechanismus zu erklären, sondern wir bemerken, daß hier sowohl zeitlich, wie auch quantitativ große Differenzen vorliegen. Um nun wieder auf unser Gebiet zurückzukehren, so wäre zu betonen, daß ein extraplexueller Durchtritt von Stoffen aber besonders dann vorhanden ist, wenn durch entzündliche Prozesse der Meningen und ihrer Gefäße durch mechanische Schädigungen und ähnliches ein pathologischer Stoffaustausch entsteht. Für alle diese Annahmen haben wir ja Beispiele aus der Physiologie und Pathologie angeführt.

Bevor wir auf die Fortsetzung des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor, also auf den Liquor-Gehirnweg eingehen, müssen wir uns fragen, wieweit der umgekehrte Weg, nämlich *Liquor-Blut* gangbar ist. Wir haben schon in der Einleitung auf die Problematik dieses Teiles des Stoffaustausches hingewiesen. Wir wissen, daß Stoffe, die in den Liquor eingeführt werden, schneller oder langsamer im Blute und Urin erscheinen. Hier ist freilich ein neues Gebiet vorhanden, nämlich das der Liquorresorption, über das wir noch sehr wenig wissen. Wenn hier auch eine Schranke nicht anzunehmen ist, so sprechen doch eine ganze Reihe von Beobachtungen dafür, daß die Resorption von Stoffen, die im Liquor vorhanden sind, mit verschiedener Schnelligkeit erfolgt, also auch eine gewisse Elektivität vorliegt. Ausführlicher auf dieses Gebiet einzugehen, liegt nicht im Rahmen der Zielsetzung dieser Ausführungen.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor für unser Gebiet nicht von Wichtigkeit wäre, wenn man nicht annehmen könnte, daß auch ein Weg *Liquor-Gehirn* besteht. Welche Beobachtungen sprechen nun dafür, daß tatsächlich ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn vorhanden sein muß? Man hat seit langem festgestellt, daß Stoffe, die in den Liquor direkt hineingebracht werden, schneller zur Wirkung gelangen und intensiver auf das Zentralnervensystem einwirken, als wenn die Einführung auf dem Wege der Blutbahn erfolgt. So hat schon *Jacob* im Jahre 1898 bei endolumbaler Einführung von Jodverbindungen schwere Erscheinungen des Zentralnervensystems beobachtet. *Lewandowsky* sah bei der gleichen Applikation von Ferrocyanlösungen Reizwirkungen, die er auf Erregungen des motorischen Apparates im Vorderhorn zurückführte. Auch *Goldmann* konnte feststellen, daß verschiedene Stoffe vom Liquor aus das Zentralnervensystem viel stärker beeinflußten, als wenn sie von der Blutbahn aus zugeführt wurden. Auch die endolumbale Zuführung von Magnesiumsulfat durch *Meltzer* und *Auer*, ferner die endolumbale Einführung von Brom durch *Lewandowsky* bewiesen, daß hier besondere Kontaktwirkungen anzunehmen waren. Ein Gleiches gilt von den Erscheinungen der Lumbalanästhesie. *Lewandowsky* hat nun die Beobachtungen, die man bei endolumbaler Einführung von Stoffen gemacht hat, zusammengefaßt in folgende Sätze: Sie wirken bei direkter Applikation besonders schnell. Sie zeigen in außerordentlich kleinen Dosen schon eine Beeinflussung. Einige Substanzen wirken nur bei direkter Applikation und nicht vom Blute aus. Andererseits gibt es keine Substanz, die nur vom Blute, aber nicht bei direkter Applikation wirksam sein würde. Wenn nun auch *Lewandowsky* die besonders starke Einwirkung bei direkter Zuführung in vielen Fällen darauf zurückzuführen glaubt, daß die wirksame Menge größer ist als bei Einführung in die Blutbahn, so muß er doch zugeben, daß diese rechnerische Feststellung nicht alle Beobachtungen erklärt, die er ja selbst zusammengefaßt hat. Er tritt daher selbst für die endolumbale Einführung von Arzneistoffen ein. Dieses ist ja in größerem Ausmaße nicht nur bei der Behandlung des Tetanus, wie sie schon *Jacob* und *Blumenthal* eingeführt hatten, der Fall. Nicht nur bei einer Reihe von Meningitisformen spielt die spezifische und unspezifische endolumbale Behandlung eine Rolle, auch bei der Syphilis beweisen die endolumbalen Behandlungsversuche (*Wechselmann*, *Gennrich*, *Förster*, *Marinesco*, *Fordyce* u. a.), daß ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn stattfindet, der sich nicht durch die quantitativen Verhältnisse erklären läßt. Besonders interessant sind auch dieser Richtung hin auch die Versuche von *Strecker*, der über Temperaturveränderungen des Menschen als Folge endolumbaler Eingriffe gearbeitet hat. Er konnte feststellen, daß nach der Lumbalpunktion eine Temperaturerhöhung um 1° stattfindet, nach Ventrikelpunktion um 2°.

nach Liquorpumpen mit Entnahme von 90—180 ccm Liquor bis 2°, nach Lufteinblasung bis 3°. Er führt diese Erscheinungen auf Reizungen der thermoregulatorischen Zentren im Zwischenhirn zurück. Wenn auch diese Beobachtungen nicht direkt für den Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn sprechen, sondern vor allem für den innigen Kontakt, haben weitere Beobachtungen von *Strecker* gezeigt, daß ein Eindringen von Stoffen in das Gehirn auch anzunehmen ist, da nach der endolumbalen Injektion von $1/15$ mg des alicyclischen Tetrahydro- β -Naphthylamins schon nach 2—4 Stunden eine Temperaturerhöhung von 2—3° auftritt, eine endolumbare Wirksamkeit dieses Körpers, die bei Menschen die intravenöse um mehr als das Hundertfache übertrifft. Wir könnten noch eine ganze Reihe von Beobachtungen mitteilen, die beweisen, daß tatsächlich ein solcher Stoffaustausch stattfinden muß. Über die Farbstoffversuche, die ebenfalls dafür sprechen, wird Herr *Spatz* ausführlich berichten. Ob bei diesem Übertritt von Stoffen aus dem Liquor in das Gehirn ein Membranproblem vorliegt, wie *Walter* annimmt, oder ob das nicht der Fall ist, wie *Spatz* und *Kafka* glauben, sei hier nicht ausführlich erörtert. Es sei übrigens erwähnt, daß auch *Gadrat* in seinem vor kurzem erschienenen Buch einen Stoffaustausch zwischen dem Gehirngewebe und der Cerebrospinalflüssigkeit annimmt, wenn er auch der Meinung ist, daß in den Subarachnoidealraum eingeführte Stoffe nicht direkt die Nervenzellen erreichen. Es scheint also heute festzustehen, daß ein Liquor-Gehirnweg tatsächlich existiert und ein solcher Stoffaustausch auch schon normalerweise anzunehmen ist. Auf welchem Wege dies erfolgt, ob durch präformierte Bahnen, durch Spalten oder reine Diffusion, kann heute noch nicht entschieden werden. Nach dieser Richtung hin hat ja eine Anschauung viel von sich reden gemacht, die von *Monakow* und *Stern* stammt. Diese Autoren nehmen bekanntlich an, daß der Liquor durch „Liquorspalten“ aus dem Ventrikel in das Gehirn eindringt, den Nervenzellen Ernährungs- und ähnliche Stoffe zuführt, Abfallstoffe dieser Zellen in sich aufnimmt und mit diesen Stoffen beladen wieder in den Subarachnoidealraum des Gehirns gelangt, woselbst er zum Teil resorbiert wird und zum Teil weiter zirkuliert. Die Autoren stehen auf dem Standpunkt, daß kein Stoff in das Gehirn eindringen kann, ohne vorher im Liquor vorhanden gewesen zu sein. Diese Lehre hat *Hauptmann* als Grundlage für seinen „Weg über den Liquor“ genommen. Es handelt sich also hier um eine Verwertung der *Monakowschen* und *Sternschen* Annahmen für die Klinik. Da der Weg zum Gehirn nach den erwähnten Autoren allein über den Liquor führt, müssen sämtliche Störungen des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor für das Gehirn bedeutungsvoll werden. So hat auch *Hauptmann* die Entstehung von verschiedenen Gehirn- und Geisteskrankheiten auf Störungen in diesem Apparat zurückgeführt. Wir wollen uns nun hier nicht ausführlicher mit der Diskussion dieser Lehren beschäftigen, da es zu weit führen

würde. Außerdem werden wir bei der Besprechung des Blut-Gehirnweges, der ja von den erwähnten Autoren geleugnet wird, noch auf diese Theorie einzugehen haben. Wir wiederholen aber noch einmal die heute allgemeingültige Anschauung, daß ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn auch tatsächlich stattfindet. *Fremont-Smith* bezeichnet den Liquor als das innere Milieu des Gehirns und seiner Zellen. *Sepp* ist der Meinung, daß der Liquor „durch die Arachnoidealscheiden der im Nervengewebe eingebetteten Gefäße in das innere Milieu des Gehirns übertritt und diejenigen Bestandteile ersetzt, welche aus dem inneren Milieu in das venöse System abfließen“. Es spielt übrigens für unsere Betrachtungen keine Rolle, wie weit der Liquor in das Zentralnervensystem eindringt, worüber ja auch *Spatz* ausführlich berichten wird. Die Hauptsache ist für uns, daß ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn sicher unter normalen und pathologischen Bedingungen vorhanden ist.

Es wäre nun der Ort, über die Beeinflussungen des Stoffaustausches zwischen Liquor und Gehirn unter pathologischen und physiologischen Bedingungen in ähnlicher Weise zu berichten, wie wir es für den Blut-Liquorweg getan haben. Diesen Versuchen stehen aber große Schwierigkeiten gegenüber. Die Einführung von Stoffen in den Liquorraum verläuft nicht so reaktionslos wie jene in die Blutbahn. Schon die Lumbalpunktion allein, vor allem aber die Einführung irgendeines Fremdkörpers, ja selbst die Injektion von vorher entnommènem Liquor führen zu starken Reizungen, durch die eine aseptische Meningitis erzeugt wird, die imstande ist, die Versuchsbedingungen zu verändern; denn wir dürfen nicht vergessen, daß durch eine solche Meningitis — ich nenne sie Fremdkörpermeningitis — die Möglichkeit gegeben ist, daß Stoffe aus dem Blut in den Liquor übertreten und daß, was wir heute noch nicht genau wissen, die Resorption aus dem Liquor auch vielleicht verändert wird. Außerdem aber ruft, rein klinisch gesehen, diese Reizung allein auch schon Veränderungen hervor, die vielleicht in manchen Fällen als Wirkung des Arzneimittels aufgefaßt worden sind; denn wir sehen, daß eine systematische Untersuchung von Stoffen, ähnlich wie wir es bei der Prüfung des Blut-Liquorweges haben, auf diesem Wege nicht erfolgt ist. Man hat vor allem Versuche gemacht, die therapeutischen Zwecken dienten. Andererseits ist es ja sehr schwer, sich ein Bild zu machen, ob der betreffende Stoff in das Gehirn eingedrungen ist, da uns ja nur die klinischen Wirkungen der eingeführten Stoffe zur Verfügung stehen, und diese klinischen Wirkungen werden ja, wie wir hören, durch die unspezifischen Folgen der Injektion selbst zum Teil maskiert. Wir sind heute also kaum in der Lage, von einer Möglichkeit der klinischen Prüfung des Liquor-Gehirnweges zu sprechen. Für den Tierversuch hat *Freund* eine Methode angegeben, die aber sehr schwierig ist und auf die wir noch ausführlich bei der Besprechung des Blut-Gehirnweges einzugehen haben werden.

Wir können also abschließend über den Liquor-Gehirnweg nur sagen, daß die klinischen Versuche uns nur zeigen, daß die meisten eingeführten Stoffe in den Kontakt mit dem Gehirn treten, daß die charakteristischen Erscheinungen stärker auftreten, daß wir aber heute weder sagen können, daß diese oder jene Substanz auf dem Liquor-Gehirnweg sich schneller fortbewegt, noch bei besonderen Erkrankungen Unterschiede in der Funktion dieses Liquor-Gehirnweges bestehen. Vielleicht werden uns Tierversuche hier erst Grundlagen schaffen müssen.

Nun ein kurzes Wort über die Umkehrung dieses Weges, also den Übertritt von Stoffen aus dem *Gehirn in den Liquor*. Auf welchem Wege dieser Übertritt erfolgt, ist noch nicht bewiesen. Im allgemeinen wird angenommen, daß es die perivasculären Räume sind, die hier die Bahn bilden, und *Walter* ist der Annahme, daß der Übergang der zentrifugalen Lymphe auf diesem Wege erfolgt. *Gadrat* spricht diesem Wege wenig Bedeutung zu, weil er Fälle von mehr oder wenig abgegrenzten Erkrankungen des Gehirns gesehen hat, bei denen die typischen Krankheitselemente nicht in den Liquor übergegangen sind. Wir können aber von diesen Ausnahmefällen absehen, denn wir haben unzählige Beweise dafür, daß diese Richtung des Stoffaustausches nicht nur vorhanden ist, sondern daß sie auch in sehr umfangreicher und charakteristischer Weise erfolgt. Die Feststellungen von *Kral*, *Stary* und *Winternitz* über den hohen Magnesiumgehalt des Liquors, ferner jene von *Meyer-Bisch* über den Sulfatgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit sprechen neben vielen Beobachtungen dafür, daß auch schon normalerweise Stoffe aus dem Gehirn in den Liquor übertreten. Daß das ganz besonders in pathologischen Fällen so ist, wissen wir, und ein großer Teil der Liquordiagnostik beruht ja darauf, daß Stoffe aus dem Zentralnervensystem in den Liquor übertreten, so daß *Boyd* in der Einleitung zu seinem Buche über die Cerebrospinalflüssigkeit vom Liquor sagt, daß er in seinen pathologischen Veränderungen gewissermaßen das Geschehen im Zentralnervensystem wiederspiegelt. Wir können uns dahin zusammenfassen, daß ein Stoffaustausch vom Gehirn nach dem Liquor fraglos besteht, und daß ein großer Teil der Liquorforschung, besonders die funktionell-genetische Analyse in ihren fortschreitenden Ergebnissen, diesen Weg immer weiter klären wird.

Wir gehen nun zur Besprechung der Probleme der Physiologie und Pathologie der *Blut-Hirnschranke* über, die im Schema (Abb. 1) mit III bezeichnet ist. Es ist das Verdienst von *F. K. Walter*, besonders energisch auf das Bestehen dieses Weges hingewiesen zu haben, zumal durch die Theorien von *Stern* und *Hauptmann* ein großer Teil der Forscher der Ansicht war, daß ein Stoffaustausch zwischen Gehirn und dem übrigen Körper nur auf dem Blut-Liquorwege möglich sei. Auch ich muß sagen, daß ich mich früher aus einer Reihe von Gründen, die ich hier nicht erörtern kann, ebenfalls für diese Theorie entschieden hatte. Neben den

Argumenten, die *Walter* in seinem Referat bringt, und auf die ich nicht noch einmal eingehen möchte, sind jedoch in der neuesten Zeit Versuchsanordnungen geschaffen worden, die die Existenz eines Blut-Gehirnweges zu beweisen scheinen. Ich denke dabei an die Versuche von *Riser* und seinen Mitarbeitern, an jene von *Freund* und schließlich an die Ergebnisse, die *Friedemann* und *Elkeles* mit ihren Methoden erzielt haben. *Riser* ist folgendermaßen vorgegangen. Unter Anästhesie wurden beim Hunde die harte Gehirnhaut und die Membrana atlanto-occipitalis eröffnet, und der ganze Liquor ausfließen gelassen, was 10—15 Min. dauerte. Dann wurde intravenös jener Stoff injiziert, dessen Übergang in das Gehirn man feststellen wollte. $\frac{1}{2}$ Stunde später wurde Gelatine in die Gehirngefäße eingeführt, und zwar in der Weise, daß man die Jugularvenen eröffnet und in die Coratiden 500 ccm von Gelatine, 7%ig gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, injiziert. Es wurde nun ein Stück des Schläfenlappens des Gehirns entfernt, festgestellt, daß es liquor- und blutfrei war, und auf den Übertritt des betreffenden Stoffes untersucht. Brom oder Salicylsäure wurden in solchen Fällen immer im Gehirn gefunden. *Riser* geht also so vor, daß er durch eine vollkommene Entfernung des Liquors den Blut-Liquorweg auszuschalten sucht. Eine Diskussion dieser Versuche wird erfolgen, wenn wir über die anderen Methoden gesprochen haben. *Freund* immunisierte Kaninchen aktiv und passiv gegen Typhusbacillen und suchte im Blutserum, in der Lymphe, in verschiedenen Organen, im Gehirn, im Rückenmark und in der Cerebrospinalflüssigkeit nach den Antikörpern. Verglich man nun den Titer der Antikörper im Serum mit jenem im Gehirn und im Rückenmark, so verhielt sich ersterer zu letzterem wie 100 : 0,8. Diese Relation war 100 : 0,3, wenn man den Titer der Cerebrospinalflüssigkeit bestimmte. Der Übertritt in die Cerebrospinalflüssigkeit war auch nachzuweisen, wenn keine Entzündung der Meningen vorlag. Von sehr großer Wichtigkeit ist auch die Feststellung, daß der Übertritt in das Gehirn bereits nach 15 Min. erfolgte, während der Übergang in die Cerebrospinalflüssigkeit erst nach mehreren Stunden nachzuweisen war. Den Einwand, daß der Gehalt des Gehirns an Antikörpern durch eine Blutbeimengung hervorgerufen worden ist, entkräftet *Freund* durch seine Technik. Das Gehirn wurde nämlich sehr sorgfältig mit Salzlösung ausgespült; das letzte Waschwasser wurde auf Agglutinine untersucht, und nicht einmal Konzentrationen von 1 : 1 oder 1 : 4 zeigten Agglutinationserscheinungen gegenüber den Typhusbacillen. Diese Versuche sind natürlich weniger einwandfrei als jene von *Riser*, weil die Cerebrospinalflüssigkeit nicht vorher entfernt war. *Friedemann* und *Elkeles* konnten nun zeigen, daß bei intravenöser Einführung basischer Farbstoffe, besonders des Alizarinblauen, das Gehirn vital gefärbt wurde, während der Liquor sich ungefärbt erwies. Dabei ist noch von Bedeutung — wie die beiden Autoren zeigen konnten —, daß dieser Farbstoff in kolloidaler Form in das Gehirn übergeht. Der Liquor

wurde sowohl durch Suboccipitalpunktion gewonnen, wie in anderen Fällen auch durch Gehirntrepanation. Besonders diese letzteren Versuche zeigten nach Angabe von *Friedemann* und *Elkeles* sehr schön die sofortige Blaufärbung des Gehirns, während sich im punktierten Seitenventrikel völlig ungefärbter Liquor befand. Andere Versuche von *Friedemann* und *Elkeles*, bei denen die sog. gekreuzte Durchströmung vorgenommen wurde, seien hier nicht erwähnt, weil ihre Ergebnisse nicht so eindeutig waren. In diesen Fällen war auch der Liquor nicht untersucht worden. Wir sehen aus diesen Versuchen, daß die Prüfung des Blut-Gehirnweges sehr schwierig ist; handelt es sich doch um nicht mehr oder weniger, als möglichst den Blut-Liquorweg auszuschalten, weil nur dann der Beweis schlüssig ist. Diese Ausschaltung des Blut-Liquorweges ist kaum durchführbar. *Riser* hat, wie wir gehört haben, sie dadurch versucht, daß er vor der Einführung des betreffenden Stoffes den Liquor ausströmen ließ. Gegen diese Methode waren 2 Punkte einzuwenden: 1. Ist nicht bewiesen, daß der gesamte Liquor auch tatsächlich entfernt worden war; 2. aber könnte dieser intensive Eingriff, der fraglos beim Tier dann entsteht, wenn man ihm den ganzen Liquor entfernt, auch zu einer Umstellung in der Permeabilität der in das Gehirn eindringenden Gefäße geführt haben (s. auch die auf S. 265 zitierten Versuche von *Penachiette* und *Negro*). Man könnte auch einwenden, daß nach der Liquorentnahme sich neue Flüssigkeit gebildet hätte, die vielleicht sogar in erhöhtem Maße die Eignung hätte, in das Gehirn einzutreten. So wissen wir z. B., daß in der vorderen Augenkammer durch die Entnahme des ganzen Kammerwassers abnorme Permeabilitätsverhältnisse geschaffen werden. Diese Einwände sind vorhanden, aber sie können die Bedeutung der Ergebnisse nur mäßig abschwächen und können nur Hinweise sein für die Auswahl der Technik bei zukünftigen ähnlichen Versuchen. *Freund* hat, wie wir gehört haben, durch die Auswaschung des Gehirns und die Prüfung des Waschwassers den Beweis zu führen geglaubt. Hier ist aber das Entscheidende, daß der Titer der Gehirnsubstanz an Antikörpern höher war als jener des Liquors; denn wäre er niedriger gewesen, dann wäre ja die Annahme berechtigt, daß der Übertritt vorher aus dem Liquor stattgefunden hat. Immerhin kann man sich hier eine Anreicherung an Antikörpern in der Gehirnsubstanz vorstellen. Dagegen aber spricht, daß die Antikörper viel früher nachzuweisen waren als im Liquor, und dieser Punkt dürfte ausschlaggebend sein für die Annahme, daß hier tatsächlich der Blut-Gehirnweg beschritten worden ist. Sehr anschaulich erscheint der Versuch von *Friedemann* und *Elkeles*, besonders jener, wo durch Trepanation die Gehirnoberfläche freigelegt wurde, und die fast momentan eintretende Blaufärbung des Blutes zu einer Zeit beobachtet wurde, in der der Liquor völlig ungefärbt war. Hier muß also tatsächlich der Übergang in das Gehirn auf dem Blut-Hirnweg erfolgt sein. Durch Versuche *Josephys* haben wir uns überzeugen müssen, daß das erwähnte Experiment von

Friedemann und *Elkeles* nicht so eindeutig ist. Darüber wird a. a. O. ausführlich berichtet werden. Wir sehen, daß die Prüfungsmethoden, auch die Kombination der Versuche Alizarinblau mit Hypophysen- und Adrenalininjektion (*Friedemann* und *Elkeles*), des Blut-Hirnweges sehr schwierig sind, und wenn auch das Experimentum crucis noch nicht gemacht worden ist, scheinen mir doch, selbst bei kritischster Beleuchtung, die genannten Versuche, kombiniert mit den Argumenten *Walters*, mit Sicherheit für das Bestehen eines Blut-Hirnweges zu sprechen, der also ohne Benutzung des Blut-Liquorweges erfolgt. Wie nun der Mechanismus dieses Übertritts ist, ist noch sehr in Dunkel gehüllt. Ich möchte auch diesbezüglich auf das Referat von *Walter* zurückgreifen und mich kurz dahin äußern, daß die Annahme eines elektiven Apparates wohl unbedingt anzunehmen ist, da wir wissen, daß bestimmte Stoffe, z. B. Kolloide aufgenommen werden, andere, z. B. Krystalloide in vielen Fällen nicht eindringen. *Friedemann* und *Elkeles* betonen als Ergebnisse ihrer Versuche, daß *nichtneurotrope* Stoffe, auch bei erhöhter „Filtration von Flüssigkeit ins Gewebe“, nicht in das Gehirn eindringen. Sie sind der Meinung, daß die elektrische Ladung der Stoffe hier eine beherrschende Rolle spielt. Wir dürfen im übrigen nicht vergessen, daß der Nachweis der betreffenden Stoffe im Gehirn, sowohl technisch wie analytisch viel schwieriger ist als jener in der Cerebrospinalflüssigkeit. Wenn *Riser* die gesamte Permeabilität, also die gesamte Möglichkeit des Übertritts in das Zentralnervensystem, nur als einen Teil der allgemeinen Gefäßpermeabilität ansieht, und daher alle am Übergang beteiligten Apparate unter die gleichen Gesetze stellt, so können wir uns dieser Ansicht nicht anschließen. Die eingeschalteten elektiven Apparate sind so verschieden in ihrer Tätigkeit, daß wir hier physiologische Prozesse vor uns haben, die über die allgemeine Gefäßpermeabilität hinausgehen. Im Hinblick auf die Ansicht von *Riser* möchte ich auf das auf Seite 255 Gesagte hinweisen.

Aus dem Obigen ergibt sich, daß wir über die Physiologie und Pathologie des Blut-Gehirnweges sehr wenig aussagen können, da wir bisher keine klinische Prüfungsmethode haben, die einfach ist und doch den Blut-Liquorweg ausschließt. Das Studium dieses Gebietes wird aber fraglos für Therapie und Pathogenese sehr wichtige Faktoren zeitigen. Wir können aber trotzdem heute sagen, daß die von der *Sternschen* und *Hauptmannschen* Schule geteilte Ansicht, der Stoffaustausch zwischen dem Gehirn und dem übrigen Körper spiele sich nur auf dem Wege über den Liquor ab, nicht stichhaltig ist. Ebenso falsch aber wäre es, wie *Riser* und auch neuerdings *Gadrat* versuchen, dem Blut-Liquorweg seine Bedeutung abzusprechen.

Auch ein Weg des Stoffaustausches in der umgekehrten Richtung, nämlich Gehirn→Blut, muß denkbar sein, wissen wir doch, daß bei manchen Erkrankungen des Gehirns der Blutchemismus sekundär in einer Weise verändert ist, die darauf hindeutet, daß auch die Möglichkeit

bestehen muß, daß Stoffe aus dem Gehirn in das Blut direkt übergehen. Dieser Weg ist noch schwerer prüfbar, da wir ja wissen und gehört haben, daß Stoffe aus dem Gehirn in den Liquor übergehen können und von hier schnell in die Blutbahn verschwinden können. Die Ausschaltung des Gehirn-Liquorweges in diesen Fällen dürfte jedenfalls sehr schwierig sein.

Wir sind am Schlusse. Wir konnten zeigen, daß die Wege des Stoffaustausches zwischen Gehirn und dem übrigen Körper unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen vielseitig und kompliziert sind, ferner, daß der Blut-Liquorweg am besten studiert ist, daß aber auch hier noch eine große Reihe von Problemen vorhanden sind. Wir konnten weiter feststellen, daß die Fortsetzung dieses Weges, nämlich der Liquor-Gehirnweg, sicher anzunehmen ist, daß aber Uneinigkeit darüber besteht, einerseits, wie weit die Stoffe auf diesem Wege in das Gehirn eindringen und andererseits, ob eine Schranke zwischen Liquor und Gehirn eingeschaltet ist. Es wurde des weiteren erörtert, daß man auch einen direkten Blut-Gehirnweg annehmen muß, daß also das Monopol des Blut-Liquorweges in bezug auf Austausch von Stoffen zwischen Gehirn und dem übrigen Körper nicht vorhanden ist. Es ist fraglos falsch, wenn die einen Autoren lediglich von dem Blut-Liquorweg und seiner Fortsetzung, dem Liquor-Gehirnweg wissen wollen und die anderen nur den Blut-Gehirnweg in den Vordergrund stellen. Nicht ohne Grund dürfte gerade ein so kompliziertes Organ wie das Gehirn auch so interessante und vielseitige Wege des Stoffaustausches haben. Wir haben uns nach dieser Richtung hin eine Hypothese zurecht gelegt, ohne sie vorläufig genügend beweisen zu können. Der Liquor dringt fraglos in das Gehirn ein, und es dürfte das kein zufälliges Geschehen sein, denn es kommt, wie wir gesehen haben, tatsächlich zu einem Stoffaustausch zwischen ihm und dem Gehirn. Wir wollen hier die von *Gadrat* geäußerte und negativ beantwortete Frage nicht aufrollen, ob der Liquor direkt die Nervenzellen umströmt. Es liegt aber doch eine große Wahrscheinlichkeit vor, daß er es tut, und daß er gerade auf Grund seines Aufbaues die Funktion hat, die äußerst sensiblen Nervenzellen aktiv zu erhalten. Auf andere mögliche Funktionen der Cerebrospinalflüssigkeit sei hier nicht eingegangen. Die Ernährung der Nervenzelle aber dürfte auf dem direkten Blut-Hirnwege erfolgen, wodurch auch der Einwand erledigt ist, daß der Liquor nicht genügend Nährstoffe für das Gehirn hat. Für eine solche Auffassung sprechen Experimente, die in jüngster Zeit an Nervenzellen mit Giften ausgeführt worden sind. Es handelt sich hier um die sog. intracelluläre Injektion. Bestimmte Gifte, z. B. Alkohol, schädigen die Zelle nicht, wenn sie in ihren Körper eingeführt werden. Dagegen stellen die Zellen sofort ihre Tätigkeit ein, wenn das Gift der sie umgebenden Flüssigkeit zugesetzt wird. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß zur Aufrechterhaltung der Aktivität und des Stoffwechsels der Zellen zwei getrennte Wege notwendig sind. Daß übrigens der Liquor für

das Leben notwendig ist, haben neuerdings *Penachietti* und *Negro* gezeigt. Tiere, bei denen durch Dränage ein dauernder Liquorverlust hervorgerufen wird, nehmen an Gewicht ab und sterben. Dabei treten schwere histologische Veränderungen im Gehirn auf. Wird der Liquorabfluß rechtzeitig aufgehoben oder der abgeflossene Liquor durch Pferdeliquor ersetzt, dann erholen sich die Tiere wieder. Diese Versuche zeigen, wie notwendig der Liquor für die normale Gehirnfunktion ist.

Ich habe mit Absicht diese Vorgänge allgemein dargestellt und Ausdrücke wie Lymphe und inneres Milieu vermieden. Wir wissen heute sehr wenig über eine Lymphzirkulation im Zentralnervensystem, und der Name ist entweder für Liquor gebraucht worden, oder für eine Flüssigkeit, die weder jemand bisher gesehen, noch deren Bahnen sicher bekannt sind. Es hat daher die Anwendung des Ausdruckes Lymphe viel Verwirrung angestiftet. Wir müssen auf diesem Gebiete beschreibend vorgehen, ohne Anwendung von Ausdrücken, die mehr besagen als wir wissen; nur dann wird es möglich sein, hier so schnell vorwärts zu kommen, wie es der Wichtigkeit des Gebietes entspricht. Wie vielfach aber heute schon unsere Beobachtungen auf diesem für alle Gebiete der Medizin wichtigen Felde sind, habe ich in meinem Referate kurz darzustellen versucht.

Zusammenfassung.

1. Zur Darstellung der Pathologie des Stoffaustausches zwischen Gehirn und dem übrigen Körper muß man von den physiologischen Verhältnissen ausgehen, zuerst die natürlichen Verhältnisse (Vergleich Blut : Liquor) berücksichtigen und in zweiter Linie auf das Experiment eingehen.

2. Die Physiologie des Blut-Liquorweges unter vollkommen normalen Verhältnissen deckt sich zum größten Teil mit der Physiologie der Liquorentstehung selbst, doch scheinen schon normalerweise unter dem Einfluß physiologischer Faktoren Veränderungen des Stoffaustausches aufzutreten, die noch genauer studiert werden müssen. Erwiesen ist heute schon eine Veränderung des Stoffaustausches im Säuglingsalter, hervorgerufen durch eine erhöhte Permeabilität und vielleicht auch eine solche im Greisenalter als Übergang zu den pathologischen Prozessen.

3. Vor der Besprechung des Pathologischen muß festgelegt werden, daß bei einer besonderen Erhöhung des Blutspiegels für einen bestimmten Stoff, auch ein Kolloid, ein Übergang in den Liquor stattfinden kann, ohne weitere Veränderung des Liquoraufbaus.

4. Vergleichen wir Blut und Liquor unter pathologischen Bedingungen, so sehen wir bei den reinen Stoffwechselkrankheiten das unter 3. Gesagte bestätigt (Beispiel: Diabetes). Auch bei Störungen der inneren Sekretion kann es zu Veränderungen des Stoffaustausches kommen (erhöhter Eiweißgehalt des Liquors beim Myxödem.) Bei einer Aktivierung des reticuloendothelialen Systems wird der Stoffaustausch stark beeinflußt, was an dem Bilde der Malariabehandlung der progressiven Paralyse gezeigt wird.

5. Aus einer Reihe von Gründen ist auch innerhalb der erwähnten Erscheinungen eine direkte nervöse Regulation des Stoffaustausches anzunehmen (allgemeines Permeabilitätsgesetz).

6. An dem Beispiel der typischen Erkrankung der Meningen, nämlich der akuten Meningitis und jenem der typischen Erkrankung des Gehirns, nämlich der Paralyse, wird gezeigt, daß in solchen Fällen der Stoffaustausch komplizierter ist als man früher angenommen hat, da außer dem Übergang aus dem Blute infolge erhöhter Permeabilität und aus dem Zentralorgan selbst, auch noch andere Wege und Besonderheiten des Stoffaustausches anzunehmen sind (*Bennholds* Vehikelfunktion der Eiweißkörper, Bedeutung des den Liquorraum umgebenden Reticuloendothels).

7. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß der Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor nicht das übersichtliche Bild darstellt, wie man früher angenommen hat, sondern von einer großen Reihe von Faktoren abhängig ist, die zum Teil noch genau studiert werden müssen. Er läßt sich durch rein physikalisch-chemische Gesetze nicht erklären, sondern gehorcht zum großen Teil biologischen Gesetzen.

8. Als anatomisches Substrat des Stoffaustausches auf dem Blut-Liquorweg haben wir im wesentlichen den Plexus, aber auch das Endothel der gesamten Meningalgefäße anzusehen. Der Plexus bleibt innerhalb verschiedener, noch im Physiologischen liegender Abnormitäten das Regulations- und Austauschorgan. Unter pathologischen Verhältnissen gehen aber die Vorgänge mehr und mehr auf die Meningalgefäße über, was ganz besonders bei entzündlichen Prozessen der Meningen und beim Sperrliquor der Fall ist.

9. Auf dem Wege Liquor-Gehirn nehmen wir mit *Spatz* das Vorliegen einer Schranke nicht an. Dafür sprechen eine große Reihe von therapeutischen und andersartigen Versuchen an Menschen und am Tiere. Auch der Weg Gehirn-Liquor steht fraglos in normalen und pathologischen Fällen offen. Wieweit dieser letztere sich präformierter Bahnen bedient, muß noch geklärt werden.

10. Ein Stoffaustausch Blut-Gehirn ist, wie neuere Versuche ergeben, unbedingt anzunehmen. Auch hier dürfte ein Membranproblem oder ein elektiver Apparat ganz besonderer Art vorliegen. Die Pathologie dieses Weges ist erst dann möglich, wenn man den Blut-Liquorweg genau übersieht oder ihn auszuschalten imstande ist. Die hier vorliegenden Erfahrungen sind größtenteils experimenteller Natur.

11. Nach allem muß man annehmen, daß der Blut-Liquorweg dazu dient, dem Gehirn eine Flüssigkeit und Stoffe zuzuführen, die der Funktionsbereitschaft der Nervenzellen dienen. Von anderen Funktionen der Cerebrospinalflüssigkeit, die mehr mechanischer Natur sind, sei hier nicht die Rede, ebenso nicht von der Frage der Antikörperbildung im Liquor, wenn ihm auch fraglos Abwehrvorgänge eigen sind. Der Blut-Gehirnweg dient vor allem der Ernährung des Nervengewebes.