

(Aus dem Anatomischen Laboratorium der Psychiatrischen- und Nervenklinik
[Geh.-R. Bumke, München].)

Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper.

Das morphologische Substrat der Stoffwechselschranken im Zentralorgan.

Von

H. Spatz, München.

Mit 16 Textabbildungen¹.

(Eingegangen am 9. September 1933.)

	Inhaltsübersicht.	Seite
Vorwort		268
Allgemeines über vitale Färbung		269
Vitale Färbung und Nervensystem; Fragestellungen		270
A. Die sauren Farbstoffe		272
I. Vitalfärbung des Zentralorgans mit semikolloidalen sauren Farbstoffen		274
a) Die Experimente <i>E. Goldmanns</i> und ihre Deutung		275
b) Neuere Trypanblauexperimente mit paraneuraler Einverleibung		
(1. <i>Goldmannscher Versuch.</i>)		277
1. Die Befunde		277
2. Wo ist der Ort der Schranke?		284
3. Anwendung der Experimente auf die menschliche Physiologie und Pathologie		291
4. Kombination der paraneuralen Trypanblauzuführung mit anderen Eingriffen am Gehirn (Durchbrechung der Blut-Gehirnschranke) .		295
c) Neuere Trypanblauexperimente bei endoneuraler Einverleibung		
(2. <i>Goldmannscher Versuch</i>)		300
1. Injektion in die äußeren Liquorräume		300
Akute Versuche		301
Versuche an Tierleichen		306
Chronische Versuche		306
2. Injektion in den inneren Liquor		318
3. Injektion in die Hirnsubstanz		320
4. Anwendung der Experimente mit endoneuraler Injektion auf die menschliche Physiologie und Pathologie		321

¹ Die Reproduktion der farbigen Abbildungen wurde dadurch ermöglicht, daß Mittel aus einem wissenschaftlichen Fonds durch den Direktor der Klinik Herrn Geheimrat Bumke freundlichst zur Verfügung gestellt wurden.

	Seite
II. Vitalfärbung des Zentralorgans mit diffusiblen sauren Farbstoffen	326
a) Bei paraneuraler Einverleibung	326
b) Bei endoneuraler Einverleibung	328
III. Vitalfärbung des Zentralorgans mit grobdispersen anodischen Farbstoffen	330
Bei endoneuraler Einverleibung	330
1. Injektion in die äußereren Liquorräume	330
2. Injektion in den inneren Liquor	333
3. Injektion in die Hirnsubstanz	334
B. Die basischen Farbstoffe	334
I. Vitalfärbung des Zentralorgans mit diffusiblen basischen Farbstoffen bei paraneuraler Einverleibung	334
II. Vitalfärbung des Zentralorgans mit kolloidalen basischen Farbstoffen bei paraneuraler Einverleibung	339
III. Bei endoneuraler Einverleibung	340
C. Über die Speicherung anderer farbiger Stoffe im Zentralorgan (Tellur).	340
D. Die Eintrittswege der Farbstoffe in das Zentralorgan, ihre Verteilung in diesem und die Wege des Abtransports	342
I. Die Abflußwege	342
1. Der Weg in das Venensystem	342
2. Der Weg in das Lymphsystem	343
3. Der Weg über die Saftbahnen der Nerven	345
II. Die Eintrittswege der Farbstoffe in das Zentralorgan	345
1. Der Weg über das Blut	345
2. Der Weg über den Liquor	345
3. Der Nervenweg	346
III. Verteilung der permeablen Farbstoffe innerhalb des Zentralorgans	347
Zusammenfassung	349
Literaturverzeichnis	352

Vorwort.

Dieser Aufsatz bezweckt zweierlei: 1. ein Referat¹ über das gesamte Gebiet der vitalen Färbung als Methode der Erforschung des Stoffaustausches des Zentralnervensystems; in diesem Sinne ist der Aufsatz eine Erweiterung meines in Bonn im Mai 1932 gehaltenen Referates; 2. eine genauere Darstellung eigener Vitalfarbstoffexperimente. Über einen Teil derselben habe ich 1922 in einem Vortrag², sowie in einer Arbeit³ berichtet, doch fehlte bisher die damals in Aussicht gestellte ausführliche Beschreibung der Experimente mitsamt den unentbehrlichen Abbildungen. Über andere Versuche von mir und meinen Mitarbeitern *E. Gutmann* und *K. Blum* ist bisher überhaupt noch nicht berichtet worden. In diesem Sinne ist dieser Aufsatz *Originalarbeit*; er ist auch die Fortsetzung von früheren Untersuchungen von mir und mehreren Mitarbeitern, die unter dem Titel „Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem“ erschienen sind⁴.

¹ Man vergleiche die Referate von *Walter, Kafka* und *Steiner* in diesem Band.

² Allg. Z. Psychiatr. 80, 285—288 (1922). ³ Z. Neur. 101, 651.

⁴ Einleitung und I. Mitt. der Z. Neur. 89, 130 u. 138; II. Mitt. Z. Neur. 100, 428; III. Mitt. Z. Neur. 102, 236—249.

Allgemeines über vitale Färbung¹.

Auf verschiedenen Wegen ist man zu der Überzeugung gelangt, daß das Zentralnervensystem beim Stoffaustausch gegenüber den übrigen Organen eine gewisse Sonderstellung einnimmt. Noch bis vor kurzem herrschte sogar die Vorstellung, als ob das Gehirn eine prinzipiell besondersartige Schutzvorrichtung, eine nur ihm eigene Schranke, besitze. Ich werde mich bemühen, zu zeigen, daß diese Vorstellung nicht richtig ist, sondern daß nur quantitative Unterschiede in der Permeabilität der Capillaren gegenüber anderen Organen in Betracht kommen. Aber, daß das Zentralorgan im Stoffaustausch gegenüber den anderen Organen tatsächlich weitgehend isoliert ist, bleibt unbestritten. Gerade die Methode der vitalen Färbung hat am meisten dazu beigetragen, diese Tatsache aufzudecken.

Was will die vitale Färbung ganz allgemein? Die normalerweise im Organismus vorhandenen Stoffe sind größtenteils morphologisch schlecht faßbar. D. h. nur wenige dieser Stoffe sind durch Form, Farbe oder elektives Färbungsvermögen gut gekennzeichnet. So sind Krystalle durch ihre Form, Pigmente durch ihre natürliche Farbe und Lipoide, Schleim, Glykogen, Eisenverbindungen durch bestimmte Farbreaktionen morphologisch nachweisbar. Aber für das Studium des Stoffaustausches genügt das nicht, denn meist handelt es sich hierbei um Stoffe, die nur in einer bestimmten Phase in der genannten Weise sichtbar gemacht werden können, um dann diese Eigenschaften in der nächsten Phase wieder zu verlieren². Im vitalen Farbstoffexperiment haben wir dagegen die Möglichkeit, auch Stoffe dem Organismus einzuverleiben, welche die Eigentümlichkeit des Farbigseins zäh festhalten, so daß man sie auf allen Wegen des Stofftransportes und der Stoffspeicherung verfolgen kann. Andere Farbstoffe ändern ihre Eigenschaften an bestimmten Orten, woraus unter Umständen Schlüsse z. B. auf lokale Reduktionsprozesse, gezogen werden können. Meistens trachten wir aber das Schicksal von beständigen, wenig veränderlichen Farbstoffen im lebenden Organismus unmittelbar mit dem Auge zu verfolgen. *Die Methode der*

¹ Zusammenfassende Darstellungen der vitalen Färbung finden sich bei v. Möllen-dorff: 1. „Methoden zu Studien über vitale Färbungen an Tierzellen“, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. V, Teil 2, S. 97—152. 2. „Vitale Färbungen an tierischen Zellen“, Erg. Physiol. 18, 141—306 (1920). 3. „Farben-analytische Untersuchungen der Zelle“, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer II. Aufl., Bd. 2, S. 273—314, 1924. 4. „Vitale Färbung“ Krauses mikroskopisches Technikum, III. Aufl., Bd. 1, S. 697—721 (1926). — Siehe auch von dem gleichen Autor: „Neuere Ergebnisse der vitalen Färbung“. Münch. med. Wschr. 1920, 1414—1415. — Vonuiller: „Vitalfärbung“. Peterjus Methodik der wissenschaftlichen Biologie Bd. 1 1928. — J. Gickhorn: Entwicklung und gegenwärtiger Stand einiger Probleme und Ziele der Vitalfärbung. Erg. Physiol. 31, 388—420 (1931).

² Manche Stoffe dringen wohl in Organe ein, schädigen auch deren Funktion, gelangen aber nicht zur Speicherung; sie „strömen“ durch das Organ hindurch (s. S. 342 oben).

vitalen Färbung versucht also Probleme des Stoffaustausches, d. h. physiologische Probleme, der morphologischen Betrachtungsweise zugänglich zu machen. Wir können dabei theoretisch die Vorgänge der Verteilung (in Beziehung zum Ort der Einverleibung), der Permeabilität (der Gefäße und einzelner Zellen), der Speicherung und des Abtransports trennen.

Man hat gegen die Methoden der vitalen Färbung eingewandt, daß sie immer künstliche Bedingungen setzten, und daß deshalb ein Rückschluß auf den normalen Stoffaustausch nicht angängig sei. Es ist wohl richtig, daß die *normalen* Verhältnisse dabei immer mehr oder weniger gestört werden, aber man soll nicht von künstlichen Bedingungen sprechen, denn Beispiele von vitaler Färbung kommen auch im Naturexperiment der Pathologie vor. Solche Beispiele sollen im folgenden hervorgehoben werden.

Zur Theorie der vitalen Färbung sei hier nur eines vorausgeschickt: *Ehrlich* hatte geglaubt, daß *konstitutionschemische Merkmale* der Farbstoffe für ihr vitales Färbevermögen bestimend seien; die Farbstoffe wurden nach ihren konstitutionschemischen Merkmalen in Gruppen eingeteilt, und diese Merkmale sollten für ihre „spezifischen Affinitäten“ ausschlaggebend sein. Es wurde dann versucht, diese Theorie auch auf nicht farbige Stoffe, besonders Arzneistoffe, von ähnlicher Konstitution auszudehnen, um deren spezifische Wirkung auf diese Weise zu erklären. Dagegen haben später *Schulemann* und *v. Möllendorff* gezeigt, daß konstitutionschemisch außerordentlich verschiedene Farbstoffe beim gleichen Objekt denselben Effekt der vitalen Färbung hervorrufen können und umgekehrt konstitutionschemisch verwandte einen ganz verschiedenen Effekt. Diese Autoren haben fernerhin betont, daß beim Zustandekommen einer vitalen Färbung *physikalisch-chemischen Faktoren* eine ausschlaggebende Bedeutung zukommen kann. Sicher sind es eine ganze Reihe von physikalisch-chemischen Bedingungen, die hier in Frage kommen; so nennt *Gicklhorn*: die Teilchengröße, die Lipoidlöslichkeit, die Oberflächenspannung, die Wasserstoffionenkonzentration, den osmotischen Druck und den elektrischen Ladungssinn.

Auf die verschiedenen Definitionen der vitalen Färbung soll hier nicht eingegangen werden. *v. Möllendorff* versteht unter vitaler Färbung nur solche Färbungsarten, die am lebenden Tier vorgenommen und von diesem ohne sichtbaren Schaden unter Umständen längere Zeit hindurch vertragen werden. Im folgenden werden auch Methoden mitberücksichtigt, welche dieser letzteren Forderung nicht gerecht werden.

Vitale Färbung und Nervensystem. Fragestellungen.

Für das Nervensystem hat die vitale Färbung schon seit langem eine ganz besondere Bedeutung erlangt. *Paul Ehrlich* ist es gewesen, der diese Methode in die Erforschung des Nervensystems eingeführt hat (1886). *Ehrlich* hat insbesondere *basische* Farbstoffe angewandt. Seine Entdeckung, daß das basische Methylenblau bei vitaler Einverleibung die

Nervenzellen und ihre Fortsätze unter Umständen bis in die letzten Verzweigungen hinein diffus anzufärben vermag, hat seinerzeit größtes Aufsehen erregt. Es können aber auch granuläre Einschlüsse der Nervenzellen durch basische Farbstoffe, z. B. durch Neutralrot, vital gefärbt werden. *J. Arnold* und *C. Becker* haben diese Neutralrotgranula in den Nervenzellen um die Jahrhundertwende studiert. Es soll aber gleich gesagt werden, daß das Schicksal der basischen Farbstoffe im Nervensystem trotz einiger erfreulicher Fortschritte gerade der letzten Zeit auch heute noch recht unvollkommen geklärt ist.

Schon *Ehrlich* war es aufgefallen, daß im Gegensatz zu den meisten basischen Farbstoffen die große Mehrzahl der *sauren* Farbstoffe bei Zufuhr auf dem Blutwege im Zentralnervensystem nicht sichtbar wird. An dieser Stelle setzten dann später die bahnbrechenden Arbeiten von *Edwin Goldmann* ein, der gerade die sauren Farbstoffe in den Mittelpunkt des Interesses gerückt hat (1911). Die *Goldmannschen* Vitalfarbstoffexperimente mit dem sauren Trypanblau zeigten in besonders eindrucksvoller Weise, daß das Zentralnervensystem im Stoffaustausch eine Sonderstellung gegenüber dem übrigen Körper einnimmt. Das Problem der Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem ist von *Lewandowsky* und später besonders von *Goldmann* ganz klar und bestimmt erkannt worden.

Schulemann und *Evans* haben sehr wesentliche Unterschiede in der Verteilung der sauren Farbstoffe festgestellt, je nachdem diese intravenös oder per os oder subcutan oder intraperitoneal einverleibt werden. Die erwähnten Erfahrungen *Goldmanns* haben ergeben, daß bezüglich des Zentralnervensystems diese verschiedenen Wege, die schließlich doch alle in den Blutweg münden, unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt betrachtet werden können. Wir können alle diese Arten der Einverleibung vom Nervensystem aus gesehen als *paraneural*¹ bezeichnen. Dagegen wird, wie die *Goldmannschen* Experimente² besonders eindrucksvoll lehren, prinzipiell ein neuer Weg eröffnet, wenn die Stoffe in den Liquor gebracht werden. In diesem Fall können wir von einer *endoneuralen* Einverleibung sprechen. Es gibt auch noch andere Möglichkeiten der endoneuralen Einverleibung, so wenn ein Farbstoff direkt in die Hirnsubstanz

¹ Die Bezeichnung „paraneural“ (analog parenteral) wurde mit Bezugnahme auf die *Goldmannschen* Experimente im obigen Sinne bereits 1913 von *G. Steiner* gebraucht.

² Vom historischen Standpunkt ist hierzu zu bemerken, daß das Prinzip der verschiedenartigen Wirkung bei paraneuraler und endoneuraler Einverleibung wirksamer Stoffe sehr wohl bereits vor *Goldmann* bekannt war. *Goldmann* hat den Nachweis aber zuerst in eindrucksvoller Weise mit einem Farbstoff von differenter Wirkung geführt. Seinen Versuchen am nächsten stehen diejenigen von *Lewandowsky* (1900), der zwar einen ungefärbten, aber durch Farbreaktion nachweisbaren Stoff, nämlich das Ferrocyanatatrium angewandt hat. In der bemerkenswerten Arbeit von *Lewandowsky* wird auch das Problem der Blut-Hirnschranke — nur die Bezeichnung „Barrière“ stammt von *Lina Stern* —, bereits ganz scharf erkannt.

(*Bruno* u. a.) injiziert wird, wenn das Resultat auch im einzelnen dann ein wesentlich anderes ist als bei der Injektion in den Liquor.

Die Fragestellungen, die sich bei den Farbstoffversuchen für das Zentralnervensystem ergeben, möchte ich folgendermaßen formulieren:

1. Kann ein Farbstoff vom Blut her in das Zentralorgan eindringen? Überall oder nur an einigen Stellen? Woran liegt es, wenn ein Farbstoff nicht permeiert? Von welchen Faktoren hängt die Durchlässigkeit vom Blut her ab?

2. Kommt es durch irgendwelche Einwirkungen von seiten des Zentralorgans zu einer Umwandlung (Zerstörung oder Entfärbung) des permeierten Farbstoffes?

3. Wie ist *makroskopisch* die regionäre *Verteilung* eines Farbstoffes innerhalb des Organes? Von welchen Faktoren hängt diese Verteilung ab (Diffusion, spezifische Affinität usw.)?

a) Bei paraneuraler Einverleibung.

b) Bei endoneuraler Einverleibung. Im letzteren Falle ist wiederum zu unterscheiden:

Verteilung innerhalb der Liquorräume.

Verteilung innerhalb des nervösen Gewebes.

4. Wie ist *mikroskopisch* die Reaktion der Zellen innerhalb eines vom Farbstoff erreichten Gebietes? Ist es nur zu einer „diffusen Durchtränkung“ gekommen oder liegt eine Diffusfärbung von Zelleib und Kern als Anzeichen einer schweren Schädigung der Zellen vor oder findet sich eine „granuläre Speicherung“? Welche Zellen beteiligen sich an der granulären Speicherung? Ist eine Zellspezifität vorhanden? Reagieren die Elemente des Stützgewebes im Sinne der Entzündung?

5. Auf welchen Wegen vollzieht sich der Abtransport des Farbstoffes aus dem Zentralorgan?

Von größter Wichtigkeit ist meines Erachtens die mit *bloßem Auge* festzustellende Verteilung des Farbstoffes. Ihr Studium wird gewöhnlich zugunsten der mikroskopischen Feststellungen vernachlässigt. Sehr viel spricht dafür, daß der Farbstoff seine Wirksamkeit im Zustand der diffusen Durchtränkung entfaltet. Von dieser sehen wir aber bei stärkerer Vergrößerung meist gar nichts; bei schwächerer Vergrößerung erkennt man oft nur an dicken Schnitten eine ganz leichte Diffusfärbung. *Ausschlaggebend ist der makroskopische Befund.*

Immer wieder hat sich gezeigt, daß zwischen dem Verhalten der basischen und der sauren Farbstoffe grundlegende Unterschiede bestehen. Wir werden daher im folgenden beide Gruppen von Farbstoffen gesondert betrachten.

A. Die sauren Farbstoffe.

Die in der Biologie benützten sauren Farbstoffe sind Salze, bei denen das Säure-Radikal der farbstofftragende Bestandteil ist. Die chemische Strukturformel hat keinen unmittelbaren Einfluß auf die Verteilung im Organismus, dagegen ist der

Lösungsgrad von sehr großer Bedeutung (*Schulemann, v. Möllendorff*). Hoch-dispers gelöste saure Farbstoffe geben keine dauerhafte „Speicherung“, sondern werden sehr schnell aus dem Körper wieder ausgeschieden. Sehr grob disperse Lösungen werden nicht allgemein verbreitet und sind deswegen für viele Zwecke der Vitalfärbung wenig geeignet. Die besten „Speicherungsbilder“ ergibt eine Mittelgruppe von halbkolloiden Farbstoffen. Der Verteilungsweise der sauren Farbstoffe folgen nach *Schulemann* und *Evans* viele in der Natur vorkommende Substanzen, welche mit ihnen die anodische Konvektion gemeinsam haben. Die Autoren stellen folgende Reihe auf: Säurefarbstoffe, Gallenfarbstoffe, kolloide Metalle, körnige Substanzen (Zinnober, chinesische Tusche) verschiedene Bakterien, Cholesterin, Zellen und Zelltrümmer (Erythrocyten, Leukocyten).

Die mikroskopische Analyse erlaubt folgende Unterscheidungen:

1. Die „*diffuse Durchtränkung*“ (*v. Möllendorff*). Darunter verstehen wir den meist rasch vorübergehenden Zustand, bei dem ein meist nur leichter Farbton gleichmäßig verteilt im Gewebe entsteht. Die Zellen treten dabei nicht hervor, weil sich der Farbstoff in ihnen in der nämlichen mäßigen Konzentration findet, wie in ihrer Umgebung. Es ergibt sich hierbei also ein recht monotones, wenig eindrucksvolles Bild; bei starker Vergrößerung sieht man überhaupt nichts mehr von Farbe. Eine stärkere Färbung zeigen oft elastische Membranen und faserige Strukturen. Man muß sehr dicke Mikrotomschnitte (50—100 μ) mit der Lupe untersuchen; im übrigen ist die makroskopische Betrachtung ausschlaggebend. Aber gerade dieser mikroskopisch so wenig eindrucksvolle Zustand ist funktionell offenbar von der größten Bedeutung! Es spricht sehr viel dafür, daß — abgesehen von der stärkeren Tönung von elastischen Membranen und faserigen Strukturen — der Farbstoff in diesem gelösten Zustand seine Wirkung auf die Lebensäußerungen der Organe entfaltet.

2. Die „körnige oder vacuoläre Speicherung“. Die morphologisch sehr eindrucksvollen Bilder der granulären Speicherung haben das Interesse der Morphologen von je an am stärksten auf sich gezogen. Voraussetzungen zum Zustandekommen dieser Bilder sind einmal die kolloidale bzw. semikolloidale Beschaffenheit des Farbstoffes¹ und dann — im Gegensatz zur körnigen Färbung mit basischen Farbstoffen — eine gewisse Zeit. Auch eine bestimmte Menge Farbstoff scheint Voraussetzung zur granulären Speicherung zu sein. Am reinsten erhält man das Bild, wenn man das Tier erst einige Tage nach der letzten Injektion tötet. Während man früher glaubte, daß präformierte Zellgranula die Farbe annehmen, herrscht jetzt die Ansicht *v. Möllendorffs* vor, daß hier eine physikalische Zustandsänderung des Farbstoffes, eine Verminderung seines Dispersitätsgrades, vorliegt, die schließlich zur Ausflockung führen kann. Zuerst kommt es zur Anreicherung von flüssigem Farbstoff in meist neugebildeten Vakuolen des Zelleibes; das hellgefärbte Granulum ist dann als Tropfen mit flüssigem Inhalt zu denken. Das intensiv gefärbte „fertige“ Granulum muß man sich als Farbsubstanzkörnchen vorstellen. Wichtig ist, daß granuläre Speicherung nur in lebenden Zellen vor sich geht. Dies ließ sich durch Versuche an einzelligen Lebewesen nachweisen, welche man lebend in einer Farblösung hält. So eindrucksvoll nun dieses Bild ist, offenbar hat der Farbstoff in diesem Zustand seine Wirksamkeit auf die Funktion bereits verloren. Mit guten Gründen sieht man in der körnigen Speicherung den Ausdruck einer intracellulären Ausscheidung des Farbstoffes; durch die Aufspeicherung in Vakuolen werden lebenswichtige Teile des Protoplasmas, die vorher diffus durchtränkt waren, vom Farbstoff befreit. Man kann also in diesem Vorgang final betrachtet einen Versuch zur Unschädlichmachung sehen. Bestimmte Elemente des Bindegewebes zeichnen sich durch ihre ganz besondere Fähigkeit aus, saure, semikolloidale Farbstoffe zu speichern, das sind die Zellen des reticuloendothelialen Systems von *Aschoff-Kiyono*.

¹ Neuere Autoren sprechen von einer „fonction colloido-pexique“ (*Bratianu*) derjenigen Zellen, welche bei der Speicherung besonders hervortreten.

3. Die „Diffusfärbung von Zellen“. Hier wird die Zelle und zwar Zelleib und Kern, so intensiv gleichmäßig gefärbt, daß die Elemente sich von der Umgebung abheben. Wir wissen, daß dieser Zustand zum mindesten in höheren Graden den Ausdruck einer schweren Schädigung darstellt (*W. Groß u. a.*). Diese Diffusfärbung von Zellen kann geradezu als Erkennungszeichen für nekrotische Gewebsbestandteile benutzt werden, sie ist eigentlich schon eine supravitale Färbung.

Die diffuse Durchtränkung ist die vorausgehende Phase. Sie führt entweder zur granulären Speicherung oder bei stärkerem Angebot bzw. gleichzeitiger Schädigung der Zellen zur Diffusfärbung. Schematisch dargestellt:

Diffuse Durchtränkung der Grundsubstanz

Diffusfärbung von Zellen Granuläre Speicherung.

Die Dispersität ist nicht nur für das Zustandekommen der granulären Speicherung, sondern für die gesamte Verteilung von ausschlaggebender Bedeutung. Dementsprechend teilen wir die sauren Farbstoffe in 3 große Gruppen ein: 1. In kolloide bzw. semikolloide (das sind diejenigen, welche die schönsten Granulabilder ergeben). 2. Die höher dispersen, diffusiblen Farbstoffe. 3. Die grobdispersen Lösungen.

I. Vitalfärbung des Zentralorgans mit semikolloiden sauren Farbstoffen.

Der Prototyp dieser Gruppe ist das *Trypanblau*. Die Experimente mit Trypanblau eignen sich aus mehreren Gründen besonders zum Ausgangspunkt: Mit Recht gilt dieser Farbstoff als besonders „guter“ Vitalfarbstoff. Das Trypanblau ist diffusibel genug, um sich im Organismus relativ rasch zu verbreiten und um in die meisten Organe einzudringen, aber es ist nicht so hoch dispers, als daß es zu rasch wieder ausgeschieden würde. Das Trypanblau ergibt besonders schöne Speicherungsbilder und läßt sich auch relativ gut fixieren. Obwohl es aus verschiedenen Komponenten besteht, ist es doch recht beständig gegenüber Einflüssen von Seiten des lebenden Gewebes. Das Trypanblau ist der Exponent einer Gruppe von sauren Vitalfarbstoffen, die durch ähnliche Lösungsverhältnisse gekennzeichnet sind. Genannt seien das gleichfalls viel verwandte Isaminblau, das Lithioncarmin sowie das Kongorot.

Über das Trypanblau sind wir auch durch zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Arten von Wirbeltieren unter den verschiedensten Abwandlungen der Versuchsbedingungen recht gut orientiert. Auch meine eigenen Untersuchungen, über die hier genauer berichtet werden soll, beziehen sich in erster Linie auf das Trypanblau. Dieses ist endlich auch aus historischen Gründen besonders wichtig. Die Deutungen, die *Goldmann* seinen Experimenten gegeben hat, wurden richtunggebend für die Entwicklung der Theorien über den Stoffaustausch des Zentralnervensystems in den letzten 20 Jahren. Von den Versuchen *Goldmanns* und den im Anschluß daran entstandenen Hypothesen soll daher zuerst die Rede sein.

a) Die Experimente E. Goldmanns und ihre Deutung.

Je nach den beiden genannten Möglichkeiten des Injektionsortes muß man 2 Trypanblauexperimente von *Goldmann* unterscheiden. *Goldmann*

ist zu seinen Schlußfolgerungen dadurch gelangt, daß er die Resultate dieser beiden Experimente miteinander verglichen und zusammen gehalten hat. Dies sei betont, weil manche neueren Autoren, die sich auf *Goldmann* berufen, nur eines der beiden Experimente im Auge haben.

In seinem *ersten Versuch* führte *Goldmann* das Trypanblau *paraneural* — und zwar direkt auf dem *Blutwege* — zu (S. 15f. der Monogr.). Meistens wurden wiederholt, in Abständen von 4—6 Tagen, verschiedenen Tierarten größere Mengen einer 1%igen Trypanblaulösung in die Vene injiziert. *Die Tiere zeigten dann für gewöhnlich keine Vergiftungsscheinungen von Seiten des Nervensystems*. Bei der Sektion fand sich *makroskopisch*, daß Gehirn und Rückenmark „schnneweiß“ geblieben waren, während fast alle anderen Organe und Gewebe sich mehr oder weniger¹ gefärbt hatten. Im Inneren des Gehirns heben sich als einzige blaugefärbte Gebilde die *Plexus chorioidei* der Ventrikel ab. Bei Hochtreibung der Färbung fand *Goldmann* auch „die Gehirn- und Rückenmarkshäute blaßblau gefärbt“, besonders in der Nachbarschaft der Spinalganglien. *Makroskopisch* ergab sich im *Plexus 1.* eine grobkörnige Speicherung in histiogenen Wanderzellen des bindegewebigen Stromas, welche *Goldmann* seinen „*Pyrrolzellen*“ (Netz, allgemeines Bindegewebe, *Kupfersche Sternzellen* usw.) zurechnete, 2. fand sich — aber erst bei hochgetriebener Färbung — eine feingranuläre Speicherung (nach unserer heutigen Ausdrucksweise) in den Epithelzellen, also dem parenchymatösen Anteil, des *Plexus*. Bei hochgetriebener Färbung begegnete *Goldmann* endlich einer grobkörnigen Speicherung in histiogenen Wanderzellen der weichen Hämäte.

In seinem *zweiten Versuch* injizierte *Goldmann* das Trypanblau *in den Liquor*, also *endoneural*. Es zeigte sich, daß bereits eine einmalige Injektion einer minimalen Menge, $1/100$ von dem, was auf dem Blutweg vertragen worden war, genügt, um den Tod des Versuchstieres unter dem akuten Ausbruch der schwersten Reiz- und Ausfallssymptome von Seiten des Zentralorgans herbeizuführen. Das *makroskopische* Bild bei der Obduktion war „ein über die Massen erstaunliches“. Jetzt waren die Körperorgane ungefärbt geblieben, während sich eine intensive Färbung dem ganzen Rückenmark entlang und an der Basis des Gehirns einschließlich des Opticus bis zum Bulbus und des Olfactorius bis zur Nasenschleimhaut vorfand. Die Konvexität des Gehirnes blieb bei Injektion in den spinalen Liquor fast ganz frei von Farbstoff, während umgekehrt bei Injektion in den Liquor an der Konvexität zunächst Hirnbasis und Rückenmark ungefärbt blieben. *Mikroskopisch* stellte *Goldmann* bei Kaninchen eine Diffusfärbung der Nervenzellen, bei Hunden das Bild, welches wir heute als „*granuläre Speicherung*“ bezeichnen, fest.

¹ Farblos bleiben: Die Leuko- und Lymphocyten, die meisten Oberflächenepithelien; sehr wenig färben sich auch die Muskelzellen.

Goldmann hat aus dem so verschiedenartigen Ausfall seiner beiden Versuche zwei wichtige Folgerungen gezogen:

1. Die parenchymatösen Elemente des Zentralnervensystems können von sich aus, wie der zweite Versuch beweist, das Eindringen des Trypanblaus nicht verhindern; es ergibt sich dabei ferner, daß das Trypanblau ein schweres Nervengift ist. Wenn also beim ersten Versuch der im Blut zirkulierende Farbstoff das Zentralorgan nicht färbt, so muß das daran liegen, daß er bei dieser Versuchsanordnung an das Gewebe des Zentralnervensystems *nicht herangelangen* kann. Eine Schutzvorrichtung (eine Schranke, wie wir jetzt sagen) verhindert das Eindringen des für das Zentralorgan giftigen Farbstoffes.

2. Der Sitz der Schutzvorrichtung ist im Plexus chorioideus zu suchen. Der Plexus chorioideus, der beim ersten Versuch als einziges Gebilde innerhalb des Zentralorgans das Trypanblau aufnimmt, ist der Ort der Schranke, die das Zentralnervensystem vor dem Trypanblau bewahrt. Zum Verständnis dieser Schlußfolgerung muß man wissen, daß *Goldmann* in einer früheren Untersuchung die Wirkungen des intravenös injizierten Trypanblaus bei trächtigen Tieren untersucht hatte und dabei den Fetus vollkommen ungefärbt fand, während eine intensive Farbstoffspeicherung in der Placenta stattfand. Die Placenta scheint wie ein Filter den Farbstoff zurückzuhalten. *Goldmann* vergleicht nun das Zentralorgan mit dem Fetus und den Plexus chorioideus mit der Placenta und sieht in jenem das Filter, welches das Zentralnervensystem vor dem giftigen Trypanblau schützen soll.

Die erste Schlußfolgerung, welche die Annahme einer Schranke zwischen Blut und Zentralorgan enthält, wurde von allen späteren Autoren, mit Ausnahme eines einzigen, angenommen. Dieser letztere, *Mendel*, wendet sich gegen diese Auslegung der *Goldmannschen* Experimente und er gelangt zur Annahme derjenigen Möglichkeit, die Seite 272 unter Nr. 2 angedeutet worden ist; er sieht die Ursache des Farblosbleibens des Zentralorgans beim ersten Versuch in besonderen Eigenschaften des nervösen Parenchyms. Es sei gleich hier vorweggenommen, daß mir alle bekannt gewordenen Tatsachen durchaus mit der ersten Schlußfolgerung *Goldmanns* in Einklang zu stehen scheinen. Auf die Widerlegung der Einwände *Mendels* und seiner eigenen Hypothese werden wir zurückkommen.

Dagegen muß die zweite Schlußfolgerung, in welcher der Plexus als Sitz der Schranke proklamiert wird, wie wir sehen werden, als irrig abgelehnt werden. Historisch ist diese Hypothese aber von größter Bedeutung gewesen. Fast 20 Jahre lang — *Goldmann* selber starb 1913, im nämlichen Jahr, in welchem sein klassisches Werk erschienen ist — sind durch diese Hypothese die Gedanken der Forscher in eine bestimmt Bahn gelenkt worden. Eine geheimnisvolle Lehre von der Liquorzirkulation ist entstanden. Nach *Monakow* kommen die Stoffe zunächst

durch den Plexus in den inneren Liquor, durchdringen von hier nach außen die nervöse Substanz um schließlich in den äußeren Liquor zu gelangen. *Lina Stern* und *Hauptmann* lassen zwar die Möglichkeit zu, daß Stoffe auch ohne den Plexus zu passieren ins Gehirn gelangen können; aber auch dann müssen sie zuerst den „Weg über den Liquor“ nehmen; innerhalb der nervösen Substanz soll Liquor zirkulieren, den die Stoffe zuerst passieren müssen, bevor sie an die Nervenzellen gelangen. Die Herren *Walter* und *Kafka* haben von ihren Standpunkten aus die Lehren von *Monakow*, *Lina Stern* und *Hauptmann* abgelehnt. Ich kann mich meinen Korreferenten hierin nur anschließen und vom Standpunkt der Vitalfärbung aus betonen, daß der historische Ausgangspunkt dieser Hypothesen, nämlich die Plexushypothese *Goldmanns*, nicht mehr als eine gesicherte Basis angesehen werden kann. Eine kurze Überlegung zeigt nämlich, daß der Vergleich des Plexus chorioideus mit der Placenta nicht zutreffen kann: Jeder Tropfen mütterlichen Blutes, der zum Fetus gelangen soll, muß die Placenta passieren, das Gehirn dagegen wird von zahlreichen Gefäßen ernährt, unter denen die Arteria chorioidea nur einen kleinen Ast darstellt. Wie soll der Plexus als Filter wirken können, wo doch der weitaus überwiegende Teil des Gehirnblutes mit ihm gar nicht in Berührung kommt? Es ist ferner zum Überfluß wiederholt gezeigt worden, daß nach Exstirpation des Plexus das Gehirn gegenüber dem paraneuronal verabreichten Trypanblau weiterhin geschützt bleibt (*Goudsmit*, *Frau Zand*).

Durch die Plexushypothese von *Goldmann* ist man in eine Sackgasse geraten; der Liquor erhielt schließlich die ausschließliche Bedeutung für den Stoffaustausch des Gehirns. Demgegenüber bin ich mit *Walter* der Überzeugung, daß wir die Blut-Liquorschranke von der Blut-Gehirn-Schranke scharf scheiden müssen. Wo ist nun der Sitz dieser beiden Schranken? Man dachte an die Meningen und sprach lange Zeit von einer „Permeabilität der Meningen“. *Frau Zand* suchte den Ort der Schranke neuerdings in den Histiocytten der Meningen und der Hirngefäße, weil diese das Trypanblau paraneural zu speichern vermögen. *Gärtner* andererseits sucht nachzuweisen, daß die Membrana gliae limitans von *Held* die Schranke sei. Bevor wir hierzu Stellung nehmen, sollen zuerst die neueren Trypanblauexperimente bei paraneuraler Einverleibung besprochen werden.

b) *Neuere Trypanblauexperimente mit paraneuraler Einverleibung.*

1. Die Befunde.

Die Entdeckung *Goldmanns*, daß bei Zuführung des Trypanblaus auf dem Blutweg selbst bei ganz großen Dosen die Hauptmasse des Zentralorganes völlig farblos bleibt, ist durch zahllose Nachprüfungen immer wieder bestätigt worden.

Allgemein wurde auch bestätigt, daß im *Plexus chorioideus* eine Färbung erfolgt; doch gehört der Plexus im Vergleich mit Organen des Körpers (z. B. der Leber) keineswegs zu den frühzeitig und besonders intensiv sich färbenden Geweben. Die grobkörnige Speicherung in den Histiocyten des Plexusbindegewebes tritt zuerst ein, später — d. h. erst bei ziemlich hochgetriebener Farbstoffzufuhr — folgt die feingranuläre Speicherung in den Epithelzellen, d. i. im Parenchym, des Plexus. Schließlich wird der Farbstoff bei weiter fortgesetzter Zufuhr in geringen Mengen auch im Liquor (gegen *Bouffard*) nachweisbar. Dazu sind dann aber hohe toxische Dosen notwendig. So hat 1920 *Baumann* bei einer Ziege, welcher er täglich 5 ccm einer 5%igen Trypanblaulösung injiziert hatte, erst vom 32. Tage an eine leichte Blaufärbung im Liquor festgestellt.

Wenn *Goldmann* in seiner ersten Mitteilung als einzige gefärbte Stelle des Zentralorgans, den *Plexus chorioideus* angab, so hat *Schulemann* schon 1912 darauf hingewiesen, daß auch die *Neuro-Hypophyse* den Farbstoff aufnimmt; es kommt auch da zur granulären Speicherung.

Dann hat kurz nach der ersten Mitteilung von *Goldmann* *Rachmanow* entdeckt, daß das *Tuber cinereum* bei hochgetriebener Färbung sogar schon bei makroskopischer Betrachtung blau hervortritt. Mikroskopisch fand sich in diesem Gebiet eine granuläre Speicherung und zwar in sämtlichen Gewebelementen, d. i. in den örtlichen Bindegewebs-, Ependym-, Glia- und Nervenzellen. 1925 suchte *Rachmanow* seine älteren Beobachtungen weiter auszudehnen und er glaubte, daß die Speicherung eine Eigentümlichkeit der gesamten vegetativen Kerngebiete sei. Dies ist indessen von anderer Seite nicht bestätigt worden. Die Untersuchungen von *Behnson* an Mäusen sowie von *Mandelstamm* und *Krylow* (an Kaninchen) ergaben, daß die Farbstoffaufnahme zwar noch etwas über das Gebiet des eigentlichen Tuber hinausgeht, daß aber die großen Kerngebiete des *Nucleus paraventricularis*, des *Nucleus supraopticus* ebenso wie die des *Corpus mamillare* immer freibleiben. Die Speicherung ist also doch nur auf ein sehr eng begrenztes Gebiet am Boden des 3. Ventrikels beschränkt, es ist das Infundibulum und seine Umgebung, die ja auffällige nachbarliche Beziehungen zur Hypophyse hat.

Behnson hat festgestellt, daß in den *Anhaftungsstellen des Plexus* Farbstoff gespeichert wird. Auch hier tritt er wiederum zuerst grobkörnig in den mesodermalen Elementen, d. i. den Adventitialzellen der Gefäße und der Capillaren der Plexuswurzel auf, und später erst kommt es zu einer feinkörnigen Speicherung im nervösen Gewebe selber, und zwar bei Mäusen (*Behnson*) sowohl in Glia- als in Nervenzellen, bei Kaninchen (*Mandelstamm* und *Krylow*) nur in Gliazellen und auch da nur wenig.

Endlich findet sich eine ganz lokale Speicherung in der sog. „*Area postrema*“, einem kleinen Gebiet im caudalen Abschnitt der Medulla

oblongata dorsal vom Zentralkanal und zwar innerhalb der dort gelegenen Zellen des „Ependymkeiles“ (Wisłoki und Putnam, Behnse, Mandelstamm und Krylow).

Eine Speicherung in der *Epiphyse* (beim Kaninchen) wurde von G. Biondi sowie von Mandelstamm und Krylow festgestellt¹.

Die *weichen Häute* nehmen den Farbstoff auch erst bei stärkerem Angebot und nur in mäßigen Mengen an. Makroskopisch sieht man höchstens einen ganz leichten bläulichen Schimmer, mikroskopisch fand Rachmanow eine grobkörnige Speicherung in einzelnen Histiocyten, wie dies auch von Mandelstamm und Krylow sowie von Frau Zand u. a. bestätigt worden ist.

Noch geringgradiger und zeitlich noch später auftretend ist die Speicherung in vereinzelten Histiocyten der *intracerebralen Gefäße*, also in Wandzellen der *Virchow-Robinschen Räume*. Man findet solche farbstoffspeichernde Gefäßwand-Histiocyten an Arterien, Venen und Capillaren (Rachmanow), aber, selbst bei hochgetriebener Färbung, bei weitem nicht etwa an allen Gefäßen. Mandelstamm und Krylow betonen, daß in den Gefäßhistiocyten die Farbe später, d. h. erst bei intensiverer Farbstoffzufuhr auftritt als wie in den Histiocyten der Meningen. An den Endothelzellen wird, wie ich bestätigen kann, eine sichere Speicherung nicht nachgewiesen. Dies ist um so bemerkenswerter als im Gefäßinhalt Trypanblau nachgewiesen werden kann (S. 282).

Während es also vom Zentralnervensystem nur einige kleine Stellen sind, welche bei paraneuraler Zuführung für das Trypanblau zugängig sind, nimmt das *periphere Nervensystem* als ganzes den Farbstoff auf. Schon Goldmann bemerkte, daß die Spinalganglien sich färben. Die Färbbarkeit der peripheren Nerven hat zuerst Doinikow (1913) näher beschrieben. Die entwicklungsgeschichtlich als periphere Glia anzusehenden Schwannschen Zellen speichern den Farbstoff dabei genau so wie die Elemente des Epi-, Peri- und Endoneuriums. Doinikow beobachtete ferner nicht nur in den Spinalganglienzellen eine granuläre Speicherung, sondern auch in vereinzelten Nervenzellen des Auerbachschen Plexus. Behnse untersuchte mit positivem Ergebnis die Nervenzellen des Ganglion Gasseri, Mandelstamm und Krylow diejenigen des Plexus solare. Die genauesten Untersuchungen an den peripheren Ganglien stammen von Tschetschujeva.

Nach den Untersuchungen von Tschetschujeva treten die peripheren Ganglien schon bei Betrachtung mit bloßem Auge blau gefärbt hervor. Bei der mikroskopischen Untersuchung trat wiederum zuerst eine grobkörnige Speicherung in den Bindegewebszellen hervor. Erst bei stärkerer Dosierung und längerer Dauer des Versuches

¹ Behnse hat — bei erwachsenen Tieren — auch noch an anderen Stellen, so in den Vorderhornzellen des Rückenmarks, eine Speicherung gefunden. Dieser Befund bezieht sich aber offenbar nur auf Mäuse, beim Kaninchen konnte er von Mandelstamm und Krylow nicht bestätigt werden.—G. Biondi: Studi sulla ghiandola pineale. Riv. Ital. Neuropath. 9, 43—61 (1916).

folgen die Gliazellen („Satelliten“) und am Schluß erst die Nervenzellen. Von den letzteren sollen die „dunklen“ mehr speichern als die „hellen“. Während die Satelliten in den Ganglien der zentralen und cerebralen Nerven stärker speichern als in den sympathischen Ganglien verhält es sich bezüglich der Nervenzellen gerade umgekehrt. Die intensivere Färbbarkeit der Nervenzellen der sympathischen Ganglien soll nicht mit einem verschiedenen Angebot zusammenhängen, sondern wird auf eine besondere biologische Eigentümlichkeit dieser Zellen bezogen.

Ich komme zu meinen *eigenen Versuchen* mit intravenöser Einverleibung von Trypanblau.

Zu den bereits bekannten Tatsachen habe ich zunächst eine hinzuzufügen: Die *harte Hirnhaut* färbt sich im Gegensatz zu den höchstens ganz leicht angefärbten weichen Hirnhäuten intensiv blau. Das ist bereits makroskopisch leicht erkennbar. Abb. 1 zeigt das Gehirn eines Kaninchens, das in 25 Tagen 9mal 10 ccm einer 1%igen Trypanblaulösung intravenös zugeführt erhalten hat. Man sieht die intensive Färbung des Plexus, die hellere Färbung des Infundibulums und eines dargestellten Spinalganglions und dann die intensive Färbung der zurückgeschlagenen Dura. Durch mikroskopische Untersuchung an einer größeren Anzahl von Tieren wurde festgestellt, daß in der Dura auch sehr viel mehr trypanblauspeichernde Zellen vorhanden sind als in den weichen Häuten. Offenbar verhält sich die Dura, das innere Periost des Schädels, ähnlich, wie das gut farbstoffspeichernde Bindegewebe des Körpers. Sie gehört gewissermaßen nicht mehr zum Zentralorgan, während die weichen Hämäte, die den Liquor enthalten, bereits innerhalb des Systems liegen, welches durch Schranken mehr oder weniger geschützt wird. Die Färbung der Dura bei farblosem Zentralorgan und fast ungefärbten weichen Häuten ist charakteristisch für alle sauren Farbstoffe, welche die Schranken nicht überschreiten.

Einen weiteren wesentlichen Befund ergaben bisher noch nicht mitgeteilte Experimente von mir, bei denen besonders *große* Dosen von Trypanblau *perakut* angewandt wurden. Die Abb. 2 und 3 stammen von solchen Experimenten. Hierbei wurden Gehirn und Leber miteinander verglichen. Abb. 3 zeigt am ungefärbten Mikrotomschnitt ein Leberläppchen bei 100facher Vergrößerung, Abb. 2 eine Stelle aus dem Gehirn (*Corpora quadrigemina*) bei der nämlichen Vergrößerung vom selben Kaninchen.

Das Tier hatte 6 Stunden vor seinem Tode 20 ccm einer gesättigten Trypanblaulösung intravenös erhalten. Es hatte einmal Krämpfe gezeigt, und bei der Punktion war auch im Liquor eine Spur Farbstoff erkennbar. Die Sektion hatte intensivste Blaufärbung von Leber, Nieren usw. und ebenso der Dura ergeben. Auch Plexus und in geringerem Maße Tuber cinereum und Hypophyse waren gefärbt. Endlich war auch eine leicht fleckweise Färbung der grauen Substanz des Gehirns unverkennbar. Bei Lupenvergrößerung konnte man aber schon sehen, daß *einzelne Capillaren blau hervortraten*. Auf Zupfpräparaten vom frischen Material konnte man

deutlich erkennen, daß es der *Inhalt der Capillaren war, der den Farbstoff enthielt*. Auf dem *nicht* nachgefärbten Mikrotomschnitt (Abb. 2) war dies in besonders schöner Weise zu sehen. Man kann hier geradezu

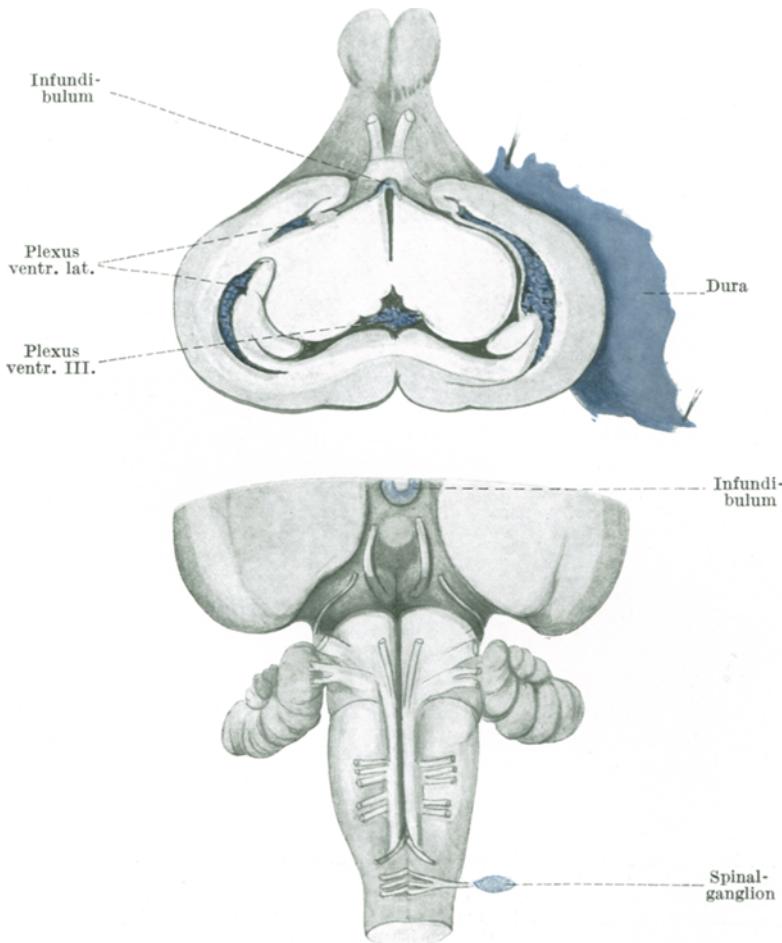


Abb. 1. Erster Goldmannscher Versuch; chronisch beim Kaninchen. 11 Injektionen von je 10 ccm einer 1%igen Trypanblaulösung paraneuronal innerhalb von 25 Tagen. Dura und Plexus intensiv blau, Infundibulum und Spinalganglion hellblau.

von einer unvollkommenen vitalen Gefäßinjektion sprechen; die Gefäße heben sich desto deutlicher ab, als das Gewebe dazwischen, das eigentliche Hirngewebe, vollkommen ungefärbt geblieben ist. Bei stärkerer Vergrößerung kann man sich davon überzeugen, daß dem Blut der Capillaren Trypanblau beigemischt ist. Bei manchen Schlingen erscheint auf eine Strecke hin der ganze Inhalt blau, bei andern sieht man ungefärbte

Erythrocyten und daneben Blaufärbung; viele Capillaren enthalten auch gar keinen Farbstoff¹. Das Endothel ist völlig farblos geblieben. Bei stärkerer Vergrößerung kann man bei leichter Färbung der Kerne mit Lithioncarmin die einzelnen Elemente deutlich unterscheiden; nur ganz

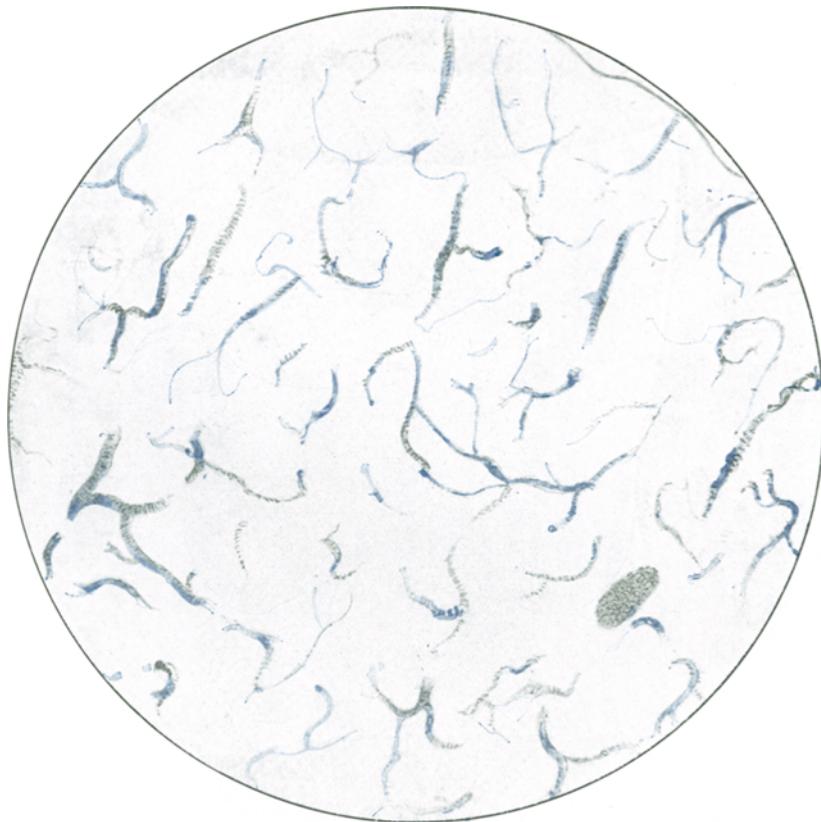


Abb. 2. Erster *Goldmannscher* Versuch perakut. 20 ccm einer gesättigten Trypanblaulösung intravenös. Tod nach 6 Stunden. Aus der Vierhügelplatte. Ohne Kernfärbung, dicker Schnitt, 190fache Vergr. Die Gefäße und Capillaren enthalten in ihrem Inhalt Trypanblau (unvollkommene „vitale Trypanblauinjektion“ der Hirngefäße). Das Gehirn-Gewebe ist ungefärbt.

ausnahmsweise findet man einmal nach längerem Suchen eine Speicherung in einer Adventitialzelle. (Dagegen gibt es öfters Trypanblau speichernde Blutzellen.) Die weitaus überwiegende Mehrzahl der Adventitialzellen ist ebenfalls vollkommen frei von Farbstoff. Ich habe solche Experimente mit großen, gewöhnlich nach einigen Stunden zum Tode führenden

¹ Die „vitale Injektion“ ist ungleichmäßig; die Capillaren enthalten auch nicht überall so viel Farbstoff, wie an der Stelle, welche zur Abbildung verwandt worden ist.

Dosen von Trypanblau im akuten Versuch einige Male wiederholt und dabei in wechselndem Maße das Bild der unvollkommenen „vitalen Injektion“ intracerebraler und meningealer Gefäße wiedergefunden. Der Versuch lehrt also zunächst, daß das Trypanblau im Gehirnblut nach-

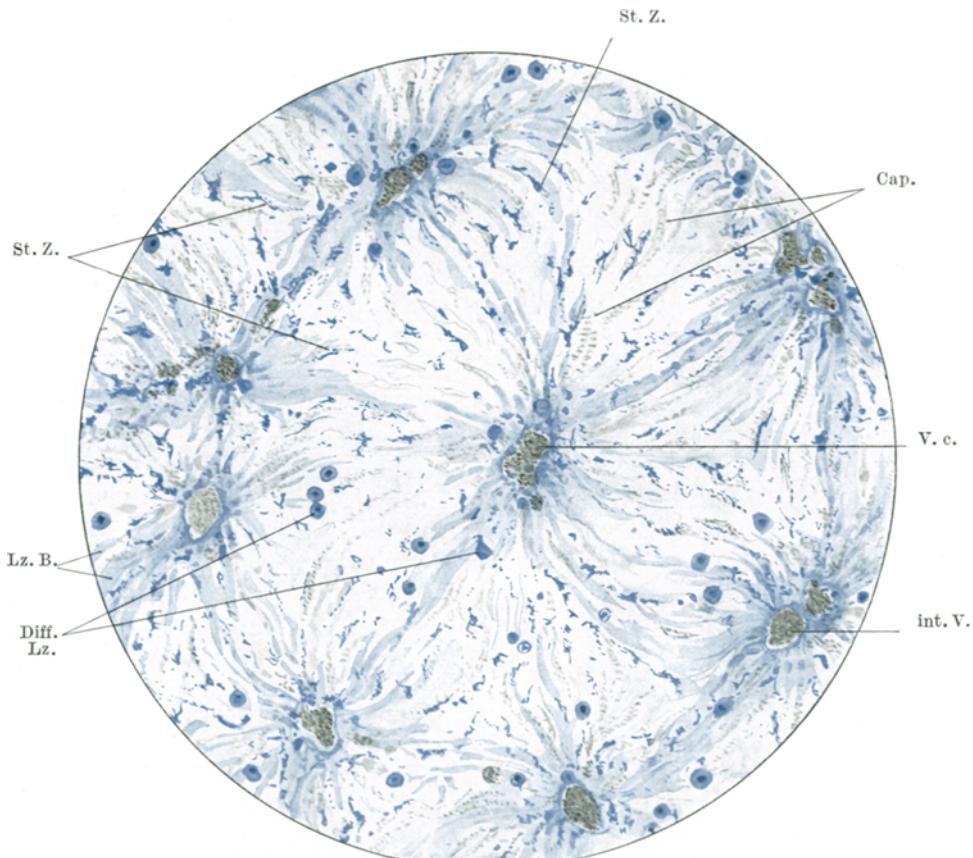


Abb. 3. Erster Goldmannscher Versuch, perakut; vom nämlichen Tier, von dem Abb. 2 stammt. Leberläppchen bei 100facher Vergrößerung: Hellblaue Gefäßwände und Leberzellbalken, ohne nachträgliche Kernfärbung; dicker Schnitt (diffuse Durchtränkung). Leberzellen; Lz. B. Leberzellbalken in diffuser Durchtränkung; Diff. Lz. Diffus gefärbte geschädigte Leberzellen. St. Z. Sternzellen mit granulärer Speicherung. Cap. Lebercapillaren kein Trypanblau enthaltend. V. c. Vena centralis; int. V. interlobuläre Venen mit diffuser Färbung ihrer Wände.

weisbar sein kann, obwohl das Gehirngewebe farblos bleibt. Für besonders lehrreich halte ich den Vergleich der Bilder 2 und 3 vom nämlichen Tier bei der gleichen Vergrößerung und der gleichen Technik. In der Leber (Abb. 3) finden wir im Inhalt der Gefäße und Capillaren nur ganz wenig Trypanblau, dagegen eine intensive Speicherung in den Adventitialzellen der Capillaren, den *Kupferschen Sternzellen* (St. Z.). Mit dieser

Speicherung in den *Kupferschen* Zellen ist die äußerst geringe Speicherung in den Adventitialzellen der Gehirncapillaren gar nicht zu vergleichen. Dann finden wir als weiteres eine ungleichmäßige „diffuse Durchtränkung“ (S. 273) von Leberparenchymzellen (Lz. B.), sowie endlich auch eine „Diffusfärbung“ einzelner, offenbar stärker geschädigter Leberzellen (Diff. Lz.). Man könnte gegen dieses Experiment einwenden, daß es infolge der hohen Dosis pathologische Bedingungen schaffe. Aber das, worauf es hier ankommt ist der Unterschied in dem Verhalten zweier Organe gegenüber der gleichen Schädlichkeit. Wenn ich diesen Unterschied zusammenfassend formuliere, so kann ich sagen: *In der Leber gelangt der Farbstoff aus dem Leberblut in das Lebergewebe, im Gehirn dagegen kann man den Farbstoff wohl im Gehirnblut nachweisen, aber das Gehirngewebe bleibt ungefärbt.* Man hat bei diesen Bildern unmittelbar den Eindruck: *Der Farbstoff kann nicht aus den Capillaren heraus, er kann nicht ins Gewebe übertreten!*

Offenbar ganz ohne Kenntnis meiner Untersuchungen hat *Riser* Experimente angestellt, welche zu dem nämlichen Resultat geführt haben. *Riser* legte bei einem Hund die Carotiden und durch Trepanation ein Stück der Oberfläche der Großhirnrinde frei und beobachtete an dieser mit der binocularen Lupe die Zirkulation in den Gefäßen. Es wurde dann in die eine Carotis die Spitze eines Injektionsapparates mit geschlossenem Hahn derart eingeführt, daß von dieser Seite aus kein Blut mehr ins Gehirn gelangte, sondern dieses von der anderen Carotis durchströmt wurde. Dann wurde diese abgeklemmt und gleichzeitig auf der erstgenannten Seite der Hahn geöffnet und Trypanblau injiziert. Er konnte dann für einen Augenblick sehen, wie die Rindenarterien blau injiziert wurden mitsamt ihren Kollateralen. Das Hirngewebe blieb ungefärbt und ebenso die Hirnwände mitsamt den *Virchow-Robinschen* Räumen. „Le bleu trypan ne quitte pas le système circulatoire“.

Endlich habe ich intravenöse Trypanblauinjektionen an Tier-*Leichen* vorgenommen: das Ergebnis ist, daß hier nicht nur das Gehirnblut, sondern auch das Gehirngewebe den Farbstoff (in fleckiger Verteilung) enthält. Die Funktion der Schranke ist also offenbar an einen Lebensvorgang gebunden.

2. Wo ist der Ort der Schranke?

Wir kommen jetzt zur wichtigen Frage nach dem Sitz der Schranke zurück und suchen sie auf Grund der mitgeteilten Erfahrungen des Farbstoffexperimentes zu beantworten. Eine Reihe von Hypothesen sind aufgestellt worden, die der Reihe nach besprochen werden sollen.

1. *E. Goldmann* sah im *Plexus chorioideus* den Sitz der Schranke, die das Zentralorgan bei der paraneuronalen Einverleibung vor dem Trypanblau schützt. Wir haben schon gesagt, weshalb die *Plexushypothese*

Goldmanns, die lange Zeit den nachhaltigsten Einfluß auf die Vorstellungen ausgeübt hat, abzulehnen ist.

2. In älteren Arbeiten findet sich die Vorstellung, daß die *weichen Hirnhäute, insbesondere die Pia*, dazu berufen seien, irgendwelchen im Blut zirkulierenden Stoffen den Eintritt in das Zentralorgan zu verwehren. Diese Vorstellung ist anatomisch unmöglich; die Meningen enthalten außer dem Liquor (und durchtretenden Nerven) nur die Äste der Hirngefäße, von denen dann erst jene Zweige ausgehen, die als intracerebrale Gefäße das ganze Organ mit ihren Capillaren durchsetzen. Die Bezeichnung „Permeabilität der Meningen“ wird heute auch nur mehr selten gebraucht und die ihr zugrunde liegende Vorstellung wird wohl kaum noch ernstlich verteidigt. Übrigens wird diese Vorstellung schlagend auch durch das zweite *Goldmannsche Experiment* widerlegt, das ja direkt zeigt, daß die Pia das Zentralorgan vor dem Eindringen des im äußeren Liquor befindlichen Trypanblaus nicht zu schützen vermag, während größer disperse Lösungen, wie Tusche, von der Pia zurückgehalten werden.

3. Kürzlich hat Frau *Zand* eine neue Hypothese aufgestellt, die der letztgenannten nahesteht. Frau *Zand* sieht die Schranke in den zu dem reticuloendothelialen System gehörigen Histiocyten der Meningen und der intracerebralen Gefäße. Man könnte von vornherein einwenden, daß es schwer verständlich ist, wie einzelne Zellen die Funktion einer Schranke übernehmen sollen. Frau *Zand* begründet ihre Hypothese damit, daß die genannten Histiocyten das Trypanblau paraneural zugeführt zu speichern vermögen. Aber wie steht es damit? Selbst im chronischen Experiment ist die Speicherung besonders in den Adventitien der intracerebralen Gefäße doch recht spärlich — sie ist ganz verschwindend gering, wenn man sie mit dem Bild in der Leber vergleicht! Aber die so ungleich intensivere Speicherung in den Histiocyten der Leber vermag ja gar nicht das Eindringen des Farbstoffes in das Leberparenchym zu verhindern — die Leberzellen selber nehmen ja auch den Farbstoff in reichlicher Menge auf! Als Schranke kommen die Histiocyten also selbst in der Leber nicht in Frage. Man muß sich vielmehr vorstellen, daß sie Farbstoffmengen, welche die Schranke bereits überschritten haben, „abfangen“ und durch Speicherung binden. Ich glaube also, daß die Histiocytenhypothese der Frau *Zand* in sich selbst zusammenbricht, wenn man sie logisch untersucht. Dazu kommt noch der Ausfall der perakuten Versuche, wo die Histiocyten nicht oder fast gar nicht speichern — und trotzdem hat die Schranke funktioniert! Frau *Zand* hat ein Stück der Meningen ausgerissen und dann eine vitale Färbung vom Blut her beobachtet; hierin sieht sie eine Stütze für ihre Hypothese. *Riser* hat mit *R. Sorel* das Experiment wiederholt (Monogr. S. 126). Er bestätigt dabei auch, daß es zur Färbung kommt, wenn man den Farbstoff bald nach der Operation paraneural einverleibt, d. h. so lange die Gefäßwunden offen

sind, aber nicht mehr nach 6 oder 10 Tagen, wenn die Gefäßwunden wieder verheilt sind.

4. Manche Autoren räumen der *Glia* eine Bedeutung als Schutzorgan gegenüber dem Eindringen von toxischen Stoffen aus dem Blut ein. *Achucarro* und *Monakow* sprechen vom „*Gliaschirm*“. Neuerdings wird den *Hortegaschen* Gliazellen, in denen manche Forscher ein Äquivalent des reticuloendothelialen Systems sehen, bei der Schrankenfunktion eine besondere Rolle zugeschrieben. Aber die *Hortegaschen* Zellen kommen beim ersten *Goldmannschen* Versuch mit dem Trypanblau überhaupt nicht in Berührung. Wie wir später sehen werden (S. 298 f.), sprechen die Tatsachen auch dann nicht zugunsten einer besonderen Schutzfunktion der *Hortegaschen* Zellen, wenn die Blut-Gehirnschranke durchbrochen oder umgangen ist, wenn der Farbstoff also zu den Zellen Zutritt hat. Ebensowenig wie irgendwelche Gliazellen können die Ependymzellen eine Schrankenfunktion ausüben.

5. *Gärtner* hat sich in mehreren Publikationen nachzuweisen bemüht, daß die *Membrana gliae limitans* von *Held*, das ist die ektodermale Grenzverdichtung gegenüber mesodermalem Gewebe (Abb. 4) die gesuchte Schranke sei. Diese Annahme erscheint vom histologischen Standpunkt aus zunächst plausibel. Ich selber¹ habe früher (vor der Publikation *Gärtners*) an diese Möglichkeit gedacht, habe sie dann aber infolge zwingender Gründe zugunsten der unter Nr. 6 genannten Auffassung aufgeben müssen. Von den Gründen gegen die Limitanshypothese ist zunächst der Ausfall des zweiten *Goldmannschen* Experimentes zu nennen. Hierbei sehen wir, daß die *Membrana gliae limitans externa* (die sich ja unmittelbar in die *Membrana gliae limitans perivascularis* fortsetzt) das Eindringen des Trypanblaus in das Zentralorgan nicht verhindert; der Farbstoff geht glatt durch sie hindurch (301). *Gärtner* sucht dieses Argument nun dadurch zu entkräften, daß er sagt: Das Trypanblau wirkt als Reiz und dieser Reiz führt zu einer Schädigung und gesteigerten Durchlässigkeit der Schranke. Dagegen ist aber nun zu erwidern, daß auch schon ganz minimale Mengen von Trypanblau, die weder klinisch noch anatomisch nachweisbare Schädigungen hervorrufen, ohne Widerstand zu finden, die *Membrana gliae limitans* passieren. Ferner beobachten wir das nämliche Hindurchgehen bei anderen vom Blut her nicht permeablen sauren Farbstoffen, welche nicht die giftigen Eigenschaften des Trypanblaus haben, sobald sie in den Liquor gebracht werden. Endlich wird man fragen: Wenn das Trypanblau die *Membrana gliae limitans externa* schädigt, warum schädigt es dann nicht auch die *Membrana gliae limitans perivascularis* und erhöht deren Durchlässigkeit nicht ebenso? Diesen Einwand sucht *Gärtner* damit zu widerlegen, daß er sagt: Bei Zufuhr selbst kleiner Mengen direkt in den Liquor ist die in der Zeiteinheit an die Pia andrängende Farbstoffmenge größer als je

¹ Z. Neur. 89, 136 (1923).

bei der Zufuhr vom Blut aus, wo sich der Farbstoff zunächst auf das Gesamtblut verteilt. Für die chronischen Experimente trifft dies zu. Bei meinen akuten Versuchen mit großen paraneuronal einverleibten Trypanblau Mengen aber ist es nicht so; hier sieht man (Abb. 3) direkt das Angebot von Trypanblau im Hirnblut — es ist nicht gering — und trotzdem bleibt das Hirngewebe im Gegensatz zum Lebergewebe ungefärbt. Ein weiterer Gegenbeweis gegen die Lehre *Gärtners* sind die histologischen Bilder bei den genannten perakuten Experimenten, und die Versuche von *Riser*. Hier sieht man direkt, wo der Farbstoff Halt macht, und das ist nicht die Membrana gliae limitans, sondern das Endothel. Wenn die Grenze erst an der Membrana gliae limitans käme, so müßte doch die Gefäßwand seltsamt den *Virchow-Robinschen* Räumen, den Farbstoff bereits enthalten, denn die Gefäßwand läge dann ja außerhalb der Schranke. (Die Gefäßwand und speziell die Adventitialzellen haben auch ganz bestimmt von sich aus keine geringe Affinität zum Farbstoff, wenn dieser an sie herangelangt; das zeigt der zweite *Goldmannsche* Versuch.) Aber die unabhängig voneinander angestellten Experimente von mir und von *Riser* beweisen eben, daß die Gefäßwand sich nicht färbt. *Riser* fand bei seiner Versuchsanordnung überhaupt keine, ich nur eine sehr spärliche Speicherung in Adventitialzellen, während gleichzeitig in der Leber bereits eine sehr deutliche diffuse Durchtränkung der Gefäßwände und die intensivste Farbstoffspeicherung in den Adventitialzellen nachweisbar war. Von einer Färbung des *Virchow-Robinschen* Raumes ist nirgendswo die Rede. Wir müssen also auch die *Gärtnerische* Limitanshypothese ablehnen.

6. Die Hypothese¹, daß die Schranke in dem *Endothel der Gefäße* bzw. *der Capillaren* zu suchen sei, ist von mir auf der Psychiatertagung in Jena 1923 zuerst aufgestellt worden. Die nämliche Ansicht wurde später unabhängig von mir von *Riser* in Toulouse und seinen Mitarbeitern sehr entschieden vertreten. Neuerdings haben sich unter anderen *Morgestern* und *Birjukoff* dafür ausgesprochen.

Da ich heute mit *Walter* scharf zwischen Blut-Gehirnschranke und Blut-Liquorschranke trenne, komme ich zu folgender Unterscheidung: *Die Blut-Gehirnschranke ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der intracerebralen Gefäße, die Blut-Liquorschranke ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der Gefäße des Plexus chorioideus und der meningealen Gefäße*². Die Blut-Liquorschranke ist für das Trypanblau etwas durchlässig, die Blut-Gehirnschranke praktisch undurchlässig. Einen direkten Beweis für diese Hypothese sehe ich bezüglich der Blut-Gehirnschranke in dem Ausfall der perakuten Versuche von mir und in den Experimenten

¹ Selbstverständlich gibt es auch Autoren, die für eine Kombination aller aufgestellten Hypothesen eintreten.

² Gemeint sind die dem Stoffaustausch dienenden Abschnitte des Gefäßsystems, also die kleinen Arterien und die Capillaren.

von *Riser*. Hier kann man direkt sehen, daß der im Gehirn befindliche Farbstoff das Endothel nicht überschreitet. Das Endothel, die Schranke selber, bleibt dabei auch ungefärbt. Es fängt den Farbstoff nicht ab, sondern es läßt ihn nicht hindurch.

Die meisten früheren morphologischen Vorstellungen über die Schranke haben sich zu sehr durch die Elemente leiten lassen, welche in den Speiche-

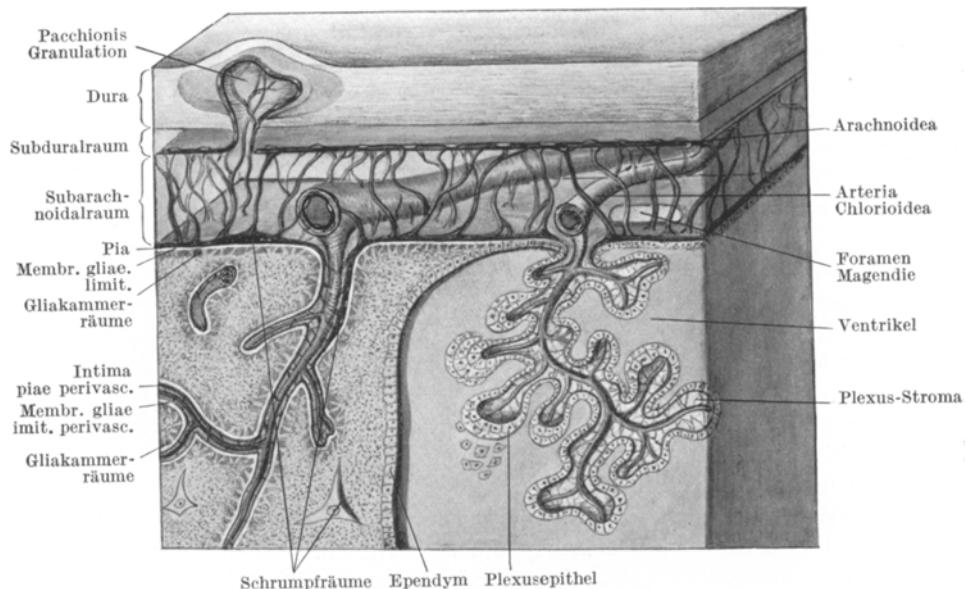


Abb. 4. Schema zur Anschauung der äußeren und inneren Liquorräume in ihren Beziehungen zu den Gefäßen, dem Plexus chorioideus und der nervösen Substanz. Du. Dura; subd. R. subduraler Raum; Arch. Arachnoidea; subarach. R. subarachnoidal Raum; Pia Pia; Membr. gl. lim. Membrana gliae limitans; Gliak. R. Gliakammerraum; Pia periv. Pia perivascularis; Limit. periv. Limitans perivascularis; Schr. epicerebraler, perivasculärer und pericellulärer Schrumpftraum; Ep. Ependym; Plex. Ep. Plexus-Epithel; Plex. Bdgw. Plexus-Bindegewebe; Art. chor. Arteria chorioidea; Ventr. Ventrikel; For. Mag. Foramen Magendii; Pacc. Gran. Pacchionische Granulationen. Die Blut-Gehirnschranke wird dargestellt durch das Endothel der Arteria chorioidea rechts und ihrer Verzweigungen im Plexus sowie durch das Endothel des Gefäßes links soweit es im Subarachnoidalraum liegt.

rungsbildern so schön hervortreten. Nach meiner Auffassung besagt die Speicherung des Farbstoffs in irgendwelchen Gewebelementen, daß die Schranke bereits überschritten ist. Den Histiocyten kann dann nur mehr die Rolle zukommen, übergetretenen Farbstoff abzufangen. Ist die übertretende Menge des Farbstoffes aber zu groß, so bewahrt die noch so intensive Speicherung der Histiocyten die Parenchymzellen nicht vor dem Eindringen des Farbstoffes, wie das Beispiel der Leber zeigt.

Abb. 4a soll unsere Vorstellung von der Blut-Gehirnschranke veranschaulichen. Man vergleiche dazu die plastische Rekonstruktion Abb. 4.

Der Farbstoff findet sich nur im Gehirnblut (Bl.). Das Endothel der Hirngefäße wird nicht überschritten. Die Bestandteile der Gefäßwand selber bleiben farblos. Setzt man den Versuch längere Zeit hindurch fort, so läßt die Schranke Spuren von Farbstoff hindurch. Es genügen aber immer einige wenige der zunächstliegenden Histiocyten der Adventitia (Hi.), um diese Mengen abzufangen. Ich betone nochmals, daß die Speicherung in den Histiocyten der Hirngeäßwand immer sehr spärlich bleibt und sich gar nicht vergleichen läßt mit der intensiven Speicherung der Histiocyten in der Leber¹.

Das spezifische Stützgewebe des Zentralorgans, die *Glia* einschließlich der *Hortega*-schen Elemente, braucht schon nicht mehr in Aktion zu treten. An die nervösen Elemente kommt der Farbstoff überhaupt nicht heran. Die Blut-Gehirnschranke ist also für das Trypanblau praktisch nicht permeabel.

Abb. 5 und 5a sollen die Verhältnisse an der *Blut-Liquorschranke* veranschaulichen. Diese liegt in erster Linie in den Gefäßen des Plexus chorioideus (Abb. 5), in zweiter Linie im Endothel der Capillaren der Meningen (Abb. 5a). Die Blut-Liquorschranke ist für das Trypanblau etwas permeabel. Schon im akuten Versuch zeigen die Gefäßwände und das Plexusstroma eine diffuse Durchtränkung und in den Histiocyten des Stomas kommt es zu einer grobkörnigen Speicherung. Das Plexusepithel bleibt zunächst frei. Erst bei fortgesetzter Zuführung von Trypanblau wird der Farbstoff auch in den Plexusepithelien gespeichert. Nach unserer Auffassung bedeutet das: nach Überschreitung der Schranke kommt es zuerst zu einer Fixierung des Farbstoffes in den Histiocyten des Mesoderms, dann tritt der Farbstoff aber auch in den Parenchymzellen, d. h. in den ektodermalen Plexus-Epithelzellen auf, und wenn der Farbstoff noch weiter zugeführt wird, dann wird er auch im Liquor nachweisbar². (Der

¹ Es ist mir daher nicht verständlich, wenn Gärtner neuerdings wieder sagt: „Das Mesoderm verhält sich genau so wie in allen anderen Organen“.

² Bezuglich des Übertritts von Kolloiden in den Liquor bei starker Erhöhung ihres Spiegels im Blut s. Kafka S. 239.

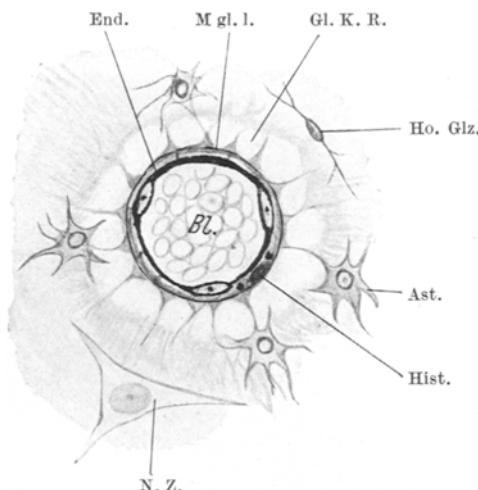


Abb. 4a. Schematische Darstellung der Blut-Gehirnschranke, Endothel (End.) der Hirngefäße. Die minimalen Mengen Trypanblau, die aus dem Hirnblut (Bl.) übertreten, werden in einem adventitiellen Histiocyten (Hist.) gespeichert und abgefangen. Die Bestandteile des nervösen Gewebes bleiben farblos (Ast. Astrocyten; Ho. Glz. *Hortega*sche Gliazellen; N. Z. Nervenzelle; Glk. R. Gliakammerraum; M. gl. l. Membrana gliae limitans).

liquorwärts gelegene Bürstensaum des Plexusepithels bietet dann entgegen der Ansicht *Gärtners* keinen Halt mehr.) Diese Auffassung von der Rolle des Plexus im Trypanblauexperiment ist der von *Goldmann* vertretenen nahezu entgegengesetzt. Für *Goldmann* ist der Plexus ein Schutzorgan, das für das gesamte Zentralorgan den Farbstoff abfängt. *Nach meiner Ansicht ist der Plexus gewissermaßen ein locus minoris resistentiae innerhalb des Zentralorgans, d. i. diejenige Stelle, an welcher*

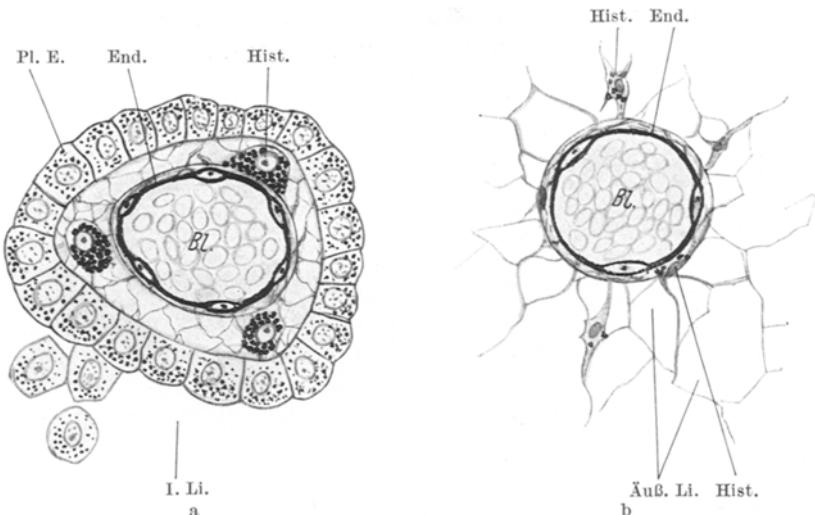


Abb. 5. Schematische Darstellung der Blut-Liquorschranke. a) Die Schranke im Endothel (End.) der Plexusgefäß. Die Schranke ist im chronischen Versuch vom Blut (Bl.) her von reichlichen Mengen Trypanblau überschritten worden. Die grobkörnige Speicherung in den Histiocyten (Hist.) der Gefäßwand und des Plexusstromas genügt nicht mehr zur Fixierung des Farbstoffes, dieser dringt auch in das Plexusepithel (Pl. E.) ein und wird dort feingranulär gespeichert. I. Li. Innerer Liquor im Ventrikel. b) Die Schranke im Endothel (End.) der Meningalgefäß. Die Schranke wird von geringen Mengen Trypanblau vom Blut her überschritten, welche in Histiocyten (Hist.) fixiert werden. Äuß. Li. Äußerer Liquor in den Maschen des subarachnoidalen Gewebes.

das Trypanblau am frühesten die Schranke überschreitet und in das ektodermale Parenchym eindringt.

Erst weiter Linie kommt als Sitz der Blut-Liquorschranke das Endothel der δ Villen der Meningen in Betracht. Wir finden hier (Abb. 5a) eine Speicherung in einzelnen Histiocyten als Zeichen, daß die Schranke überschritten ist. Die Speicherung erfolgt zwar früher als in den Histiocyten der intracerebralen Gefäße, aber später als in den Histiocyten des Plexusstromas, d. h. also spät und sehr spärlich im Vergleich mit den Histiocyten des Körperbindegewebes.

Durch die Endothelhypothese lassen sich alle bisher bekannten Tatsachen zwanglos erklären. Mit ihr wird das Schrankenproblem des Zentralnervensystems auch wieder in den Rahmen einer allgemeinen biologischen Gesetzmäßigkeit, nämlich der Permeabilität der Gefäße,

gestellt. Die Permeabilität im Gehirn ist nur gradweise von der der übrigen Organe verschieden. Das Schrankenproblem im Gehirn verliert die extreme Sonderstellung, die man ihm bisher eingeräumt hatte. *Das Problem der Blut-Gehirnschranke und der Blut-Liquorschranke ist ein Teil des großen Problems der Durchlässigkeit der Gefäßwände überhaupt.* Die Permeabilität der Gefäße ist in verschiedenen Organen dem Grad nach verschieden abgestuft: In der Leber ist die Permeabilität außerordentlich hoch, im Plexus chorioideus ist sie bereits erheblich geringer; in den Meningen ist sie wieder eine Stufe geringer, und im Zentralorgan selber ist sie praktisch als Null anzusehen.

Dies letztere gilt für die Hauptmasse des Zentralorgans. Dann gibt es aber innerhalb des Zentralorgans einige umschriebene kleine Stellen (Infundibulum, Plexusanhaftestellen, Neurohypophyse, Epiphyse), wo die Durchlässigkeit erheblich höher ist, so hoch, daß bei längerer Dauer der Zufuhr die Histiocyten nicht mehr genügen, um den Farbstoff abzufangen, so daß dieser auch in den ektodermalen Bestandteilen, zuerst in den Gliazellen und schließlich auch in den Nervenzellen, auftritt. Wir müssen also annehmen — auch *Mandelstamm* und *Krylow* sind zu dem Schluß gekommen —, daß in diesen Gebieten, welche ja auch histologisch besonders differenziert sind, die Gefäße eine größere Durchlässigkeit besitzen als im übrigen Hirngewebe; die Durchlässigkeit ist aber geringer als diejenige der Plexusgefäße und diese wiederum immer noch viel geringer als die Permeabilität der Gefäße in der Leber und in anderen stark speichernden Organen.

3. Anwendung der Experimente auf die menschliche Physiologie und Pathologie.

Der erste *Goldmannsche* Versuch deckt zweifellos einen Mechanismus von elementarer Bedeutung auf. Die genannten Ergebnisse gelten mit geringen Differenzen¹ für alle bisher untersuchten Wirbeltiere². Dies ist schon etwas sehr bemerkenswertes und ungewöhnliches, wenn man die Verschiedenheit der Reaktionsweise des Gehirns verschiedener Tierarten bei anderen Experimenten bedenkt!

Besondere Vorsicht ist ja geboten bei der Übertragung von Ergebnissen des Tierexperimentes auf den Menschen. *Hier wissen wir, daß der Ausfall des ersten Goldmannschen Versuches auch für den Menschen Gültigkeit hat.* Das Trypanblau ist mehrfach bei therapeutischen Versuchen beim Menschen auf dem Blutweg eingeführt worden. Bei der Sektion fand man, daß das Zentralorgan im Gegensatz zu den meisten Körperorganen den Farbstoff nicht aufgenommen hatte (z. B. *Weichbrodt*).

¹ So fanden *Mandelstamm* und *Krylow*, daß bei erwachsenen Mäusen eine etwas größere Durchlässigkeit besteht als bei erwachsenen Kaninchen.

² Schon *Goldmanns* Untersuchungen bezogen sich auf Frosch, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Affe.

Man könnte nun gegen das Gesagte über die allgemeine Bedeutung der Trypanblauexperimente einwenden, es handle sich bei diesem Farbstoff ebenso wie bei den anderen semi-kolloidalen, sauren Vitalfarben um Stoffe, die außerhalb des Experimentes im tierischen und menschlichen Organismus nicht vorkommen.

Aber wenn dies auch für physiologische Bedingungen zutrifft, so kommt doch im Naturexperiment der Pathologie ein analoger Farbstoff im Blut vor, das ist der *Gallenfarbstoff* beim Ikterus. 1926 habe ich¹ darauf aufmerksam gemacht, daß man beim Ikterus des erwachsenen Menschen Sektionsverhältnisse vorfindet, welche durchaus denen des ersten *Goldmannschen* Experimentes vergleichbar sind. Der Gallenfarbstoff ist übrigens schon von *Schulemann* in seine Gruppe von Substanzen eingereiht worden, welche anodische Konvektion besitzen und im Organismus in analoger Weise wie die sauren Vitalfarbstoffe abgelagert werden. Abb. 6a zeigt eine Scheibe aus dem Gehirn eines Kranken, der an akuter gelber Leberatrophie mit schwerem Ikterus gelitten hatte. Die Dura folgt, wie im Trypanblauexperiment, dem Verhalten der meisten Körperorgane, welche den Farbstoff sehr stark angenommen hatten. Dagegen ist das Gehirn farblos geblieben; nur am *Plexus* beobachtet man eine ganz leicht gelbliche Verfärbung. (Es ist zweckmäßig vor der Sektion eine Durchspülung der Gefäße vorzunehmen, um den störenden Farbstoff des Blutes, das ja auch Gallenfarbstoff enthält, auszuschalten.) Eine interessante Beobachtung konnte ich in der Orbita machen (Abb. 6b). Hier ist das Fett intensiv gelb gefärbt und ebenso sehen die Nerven von der Oberfläche gesehen gelb aus. Auf dem Querschnitt aber tritt ein Unterschied zwischen dem *Opticus* und den anderen Nerven hervor. Während die letzteren auch auf dem Durchschnitt gleichmäßig gelb sind — Abb. 6b zeigt rechts den Querschnitt des *Nervus oculomotorius* — ist der *Nervus opticus* in seinem Inneren weiß geblieben; nur die durale Scheide hat sich gelb gefärbt. Dieses Verhalten hängt damit zusammen, daß der *Opticus* in Wirklichkeit kein Nerv ist, sondern ein Teil des Zentralorganes und als solcher auch durch die Blut-Gehirnschranke vor dem Eindringen des Farbstoffes geschützt wird. Dieses Verhalten des *Opticus* ebenso wie das der Dura im entgegengesetzten Sinne habe ich bei einer Reihe von Sektionen an den Leichen Ikterischer wiedergefunden. Einmal war übrigens auch eine leichte gelbliche Verfärbung des *Infundibulums* erkennbar.

Die Gelbfärbung des *Plexus* ist für uns das Zeichen, daß die Blut-Liquorschranke (im Gegensatz zur Blut-Gehirnschranke) vom Farbstoff überschritten worden ist. Damit steht die altbekannte Tatsache im besten Einklang, daß man bei sehr hochgradigem und länger dauerndem Ikterus ganz analog wie bei hochgradigem und länger dauerndem Trypanblaufärbung den Gallenfarbstoff auch im Liquor wiederfinden kann

¹ Aussprache zum Vortrag *Behnsen*: Anat. Anz. 61, 185. Ergänz.-Heft.

(*Magendie* 1827, *Widal*, *Sicard* und *Ravaut*, *Mestrezat*, *Schmorl*, *Broggitter* und *Krauß* usw.). Es sei betont, daß das Bilirubin, wie das Trypanblau, nur bei einem Teil der Fälle und auch dann nur in sehr geringen

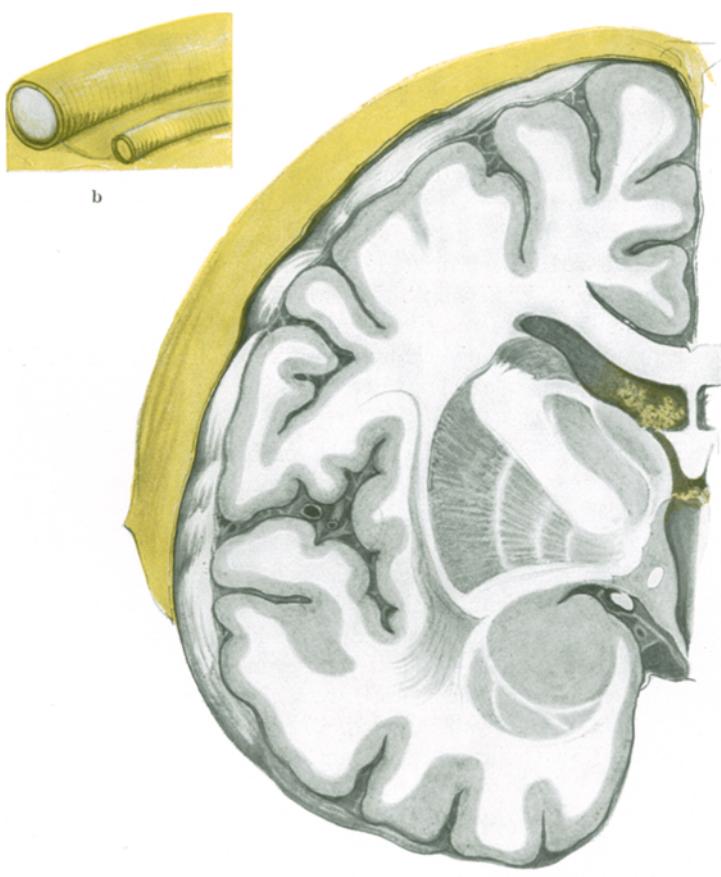


Abb. 6. Befund des Gehirns nach schwerem, länger dauerndem Ikterus beim erwachsenen Menschen (etwas schematisiert). a) Querschnitt durch das Gehirn. Intensivgelb: Dura; hellgelb: Plexus. b) Detail aus der Orbita bei geringer Vergrößerung. Links Opticus: Nur die Dursalscheide ist gelb; rechts Nervus oculomotorius: der gesamte Querschnitt ist gelb.

Mengen im Liquor auftritt. Der Vermutung *Walters*, daß der Gallenfarbstoff aus der „Hirnlympe“ stammen solle, kann ich nicht beistimmen, denn das Gehirn bleibt ja gerade farblos. Wir müssen vielmehr annehmen, daß die Blut-Liquorschranke für den Gallenfarbstoff, so wie für das Trypanblau, etwas besser durchgängig ist als die Blut-Gehirnschranke.

In der älteren Literatur (s. bei *Lickint*) findet man zum Teil ziemlich widersprechende Angaben über das Vorkommen von Bilirubin im Liquor beim Ikterus

des Erwachsenen. Jetzt scheint eine gewisse Klärung eingetreten zu sein; nach *De Castro* und *Lickint* hängt der Übertritt des Bilirubins vom Blut in den Liquor einmal von der Höhe des Bilirubinspiegels im Serum ab und sodann von der Dauer des Ikterus. *Schmorl* hatte bekanntlich aus der Beobachtung des Auftretens von Gallenfarbstoff im Lumballiquor, nicht aber im Ventrikelliquor, den Schluß gezogen, daß zwischen äußerem und innerem Liquor keine freie Kommunikation bestehe. Diese Schlußfolgerung hat heute wohl nur mehr historisches Interesse; sie ist durch zahlreiche Experimente und nicht zuletzt durch die Ergebnisse der Encephalographie widerlegt worden. Aber auch das Tatsächliche der Beobachtung *Schmorls* darf nicht verallgemeinert werden (s. *Lickint*).

Das Gesagte gilt für den Ikterus des Erwachsenen. Beim *Ikterus der Neugeborenen* hat man in besonders schweren Fällen auch eine Anfärbung der Gehirnsubstanz gefunden. Der Farbstoff soll speziell in den großen Kerngebieten der Hirnbasis und des Hirnstammes auftreten und man sprach daher von „*Kernikterus*“. Dieser Kernikterus ist nur bei Neugeborenen gefunden worden. Hierin sehen wir wiederum eine auffällige Übereinstimmung mit dem Verhalten des Trypanblaus, nämlich bei den Versuchen von *Behnson* an neugeborenen Mäusen.

Behnson hat im *Moellendorffschen* Laboratorium nachgewiesen, daß bei neugeborenen Mäusen das paraneural verabreichte Trypanblau, wenn auch nur in mäßigen Mengen und auf bestimmte Stellen beschränkt im Gehirn selber auftritt. Im wesentlichen handelt es sich dabei um eine Vergrößerung jener Zonen (Infundibulum, Plexusanheftungsgebiet, Area postrema), welche auch bei den erwachsenen Tieren eine erhöhte Durchlässigkeit aufweisen. Wenn es sich bei den Experimenten von *Behnson* auch nur um eine ziemlich bescheidene Mehrspeicherung bei längerer Farbstoffzuführung handelt — *Mandelstamm* und *Krylow* haben gefunden, daß bei Kaninchen¹ noch geringere Unterschiede zwischen neugeborenen und erwachsenen Tieren bestehen als bei Mäusen — so geht daraus doch hervor, daß die Blut-Gehirnschranke zur Zeit der Geburt noch nicht ihre durchschnittliche Dichte vollkommen erreicht hat. *Der Kernikterus beim neugeborenen Kind darf als Hinweis darauf angesehen werden, daß auch bezüglich des Gallenfarbstoffes die Blut-Gehirnschranke zur Zeit der Geburt etwas besser durchgängig sein kann als beim Erwachsenen.*

Das gleiche gilt offenbar für die Blut-Liquorschranke, welche an und für sich für saure Farbstoffe schon niedriger liegt als die Blut-Gehirnschranke. Während nämlich der Kernikterus ein seltener pathologischer Befund ist, der sich auch beim Neugeborenen nur bei ganz schwerem allgemeinem Ikterus vorfindet, wird eine leichte Gelbfärbung des Liquors schon bei dem regulären leichteren Ikterus der Neugeborenen fast regelmäßig festgestellt; beim Ikterus des Erwachsenen tritt auch die Liquorfärbung, wie gesagt, nur bei besonders schweren Fällen auf. Übrigens

¹ Daß bei Meerschweinchen kein Unterschied zwischen Neugeborenen und Erwachsenen besteht, ist nicht verwunderlich, da diese Tiere mit einem viel reiferen Nervensystem zur Welt kommen.

wurde die Gelbfärbung des Liquors beim Neugeborenen früher auf Blutbeimengungen bezogen, während heute der Zusammenhang mit dem Ikterus neonatorum wohl feststeht (Lit. s. bei *Lickint*)

4. Kombination der paraneuralen Trypanblauzuführung mit anderen Eingriffen am Gehirn (Durchbrechung der Blut-Gehirnschranke).

Man hat auf die verschiedenste Weise gleichzeitig mit der intravenösen Verabreichung von Trypanblau irgendwelche Eingriffe am Gehirn vorgenommen, um zu sehen, ob damit an der Permeabilität bzw. Impermeabilität der Blut-Gehirnschranke etwas geändert wird. Der Farbstoff soll hier also als Indicator für eine Erniedrigung oder Erhöhung der Schranke dienen. Es sei gleich vorausgeschickt, daß sich herausgestellt hat, daß es meist nur durch ganz grobe Läsionen gelingt, die Schranke zu ändern, insbesondere einen Übertritt des Trypanblaus in das Hirngewebe hervorzurufen. So ist schon seit langem nachgewiesen worden, daß sich nach örtlichen Verletzungen des Gehirns mit dem Messer oder der Glühnadel oder nach Einführung von Fremdkörpern (*Bellavitis*) das paraneural verabreichte Trypanblau im Herd wiederfindet und daß es dort in verschiedenen Gewebelementen gespeichert wird. Hier verdient die zu wenig beachtete, sorgfältige Studie von *Ch. C. Macklin* und *M. Ph. Macklin* aus dem Jahre 1920 hervorgehoben zu werden; von späteren Autoren seien *MacCurdy* und *Evans*, *W. Mendel* sowie *E. Russel* genannt (weitere Literatur s. S. 299). Makroskopisch sieht man (vgl. die guten Abbildungen von *Macklin*), wie der Farbstoff von einem Zentrum aus offenbar ein Stück weit in das umgebende Gewebe hinein diffundiert, wobei dann ein intensiv gefärbtes Zentrum von einem hellen Hof umgeben wird. Später kommt eine ringförmige stark gefärbte Zone hinzu, die offenbar der „Wucherungszone“ von *Ströbe* und mir¹ entspricht. Mikroskopisch beobachtet man zunächst im nekrotischen Gebiet des Herdinneren die typische Diffusfärbung (S. 274) an den absterbenden Nervenzellen, während am Rande bald die reaktionsfähigen Gliazellen und auch gesund gebliebene Nervenzellen feingranulär speichern. Die lebhaft proliferierenden mesodermalen Zellen des beginnenden Abbaustadiums¹, welche großen Teils von Gefäßwandzellen abstammen und welche die Hauptmasse der Elemente der Wucherungszone bilden, speichern ebenso wie die aus ihnen hervorgehenden Körnchenzellen vorwiegend grobgranulär. Unter den Gliazellen sollen nach neueren Beobachtern die *Hortegaschen* Elemente, welche ja auch als eine, wenn auch geringere Quelle der Körnchenzellen in Betracht kommen, durch ihre Speicherungsfähigkeit hervortreten. Doch gehen die Angaben in diesem Punkt ziemlich auseinander (s. S. 299).

¹ Siehe *Spatz: Bumkes Lehrbuch der Psychiatrie*, 3. Aufl., S. 619, 1929.

Die Erklärung der lokalen Färbbarkeit bei diesen Experimenten ist meines Erachtens folgende: Mit jeder groben Verletzung mittels Messer, Glühnadel oder Einführung eines Fremdkörpers werden *Gefäße durchtrennt; damit ist die Blut-Gehirnschranke lokal durchbrochen*. Der Farbstoff kann aus den Gefäßen austreten und diffundiert ein Stück in die Gehirnsubstanz hinein, wo er jetzt ungehindert an *sämtliche* Gewebelemente herangelangen kann. Daß tatsächlich die Verletzung der Gefäße die notwendige Voraussetzung zur lokalen Färbbarkeit ist, beweist besonders eindrucksvoll ein Experiment *Risers*: Es wurden bei Hunden die weichen Häute an einigen Stellen abgezogen und dann sofort Trypanblau intravenös verabreicht. Am lebenden Tier konnte dann festgestellt werden, wie das Trypanblau aus den verletzten Gefäßen austrat; später fanden sich die bekannten Speicherungsbilder in der Umgebung. Wurde der Farbstoff aber erst 6—10 Tage nach der Operation injiziert, so blieben die schwer geschädigten Hirnpartien des Herdes völlig farblos; die Gefäßwunden hatten sich inzwischen wieder geschlossen! Also nur wenn die in der Gefäßinnenhaut gelegene Schranke durchbrochen wird, ist die Vorbedingung für die Trypanblauaufnahme im Gehirn gegeben. Die Experimente von *Riser* widerlegen auch die Schlußfolgerungen, welche *Mendel* aus seinen Versuchen mit Stichverletzung des Gehirns gezogen hatte. Nach *Mendel*, der in *Goudsmits* einen Vorgänger hat, sollen die Nervenzellen durch ihre Schädigung beim Eingriff eine Fähigkeit verloren haben, die sie normalerweise vor dem Eindringen des Farbstoffes schützt¹. *Mendel* wendet sich damit gegen das Prinzip der Schrankentheorie; das Farblosbleiben des Hirngewebes beim ersten *Goldmannschen* Versuch wäre nach ihm nicht durch die Impermeabilität einer Schranke zu erklären, sondern durch eine Fähigkeit der normalen Nervenzellen, das Eindringen des Farbstoffes zu verhindern. Dann müßte man also bei der paraneuralen Trypanblauinverleibung *in der Umgebung der Nervenzellen* eine diffuse Durchtränkung erwarten, *in Wirklichkeit ist aber hier auch keine Spur von Farbstoff zu entdecken*. Ferner hat man wiederholt durch Gifte usw. schwere Nervenzellveränderungen erzeugt, ohne daß diese geschädigten Elemente imstande gewesen wären, nun den im Blut zirkulierenden Farbstoff aufzunehmen. Neuerdings hat *Walter* bei Tieren, welche Trypanblau paraneural erhalten hatten, Nervendurchschneidungen vorgenommen; die Ursprungszellen zeigten das charakteristische Bild der primären Reizung, Trypanblau hatten sie aber nicht aufgenommen. Damit muß man zusammenhalten, daß beim zweiten *Goldmannschen* Versuch auch ohne erkennbare Schädigung eine Speicherung in *allen* Elementen der vom Farbstoff erreichten Zonen eintritt (S. 311). Der Satz von *Mendel*, daß im ersten *Goldmannschen* Versuch

¹ *Mendel* fußt auf der Beobachtung, daß das Speicherungsverhalten der nervösen Zellen ein verschiedenes ist, welche Verschiedenheit er mit einem verschiedeneren Grad der Schädigung in Zusammenhang bringt (Abbildungen fehlen).

„ein gewisses Farbstoffangebot stets in allen Teilen des Zentralnervensystems besteht“, entbehrt vollkommen des Beweises. Die Schrankentheorie ist durch *Mendel* nicht erschüttert worden.

Mit anderen Mitteln als durch grobe lokale Eingriffe ist es bisher nur ganz ausnahmsweise gelungen, die Blut-Gehirnschranke in überzeugender Weise für das Trypanblau durchgängig zu machen. Es liegen zahlreiche Versuche, besonders aus der Schule der Frau *Stern*, mit verschiedenen Gefäßgiften, mit Injektionen, mit Röntgenstrahlen, mit Diathermie usw., vor.

Mit Diathermie konnte *H. Schmid* eine Färbung erzielen, doch war es dabei infolge sehr starker Dosierung zu herdförmigen Diapedesisblutungen und schweren Nekrosen des Gewebes und damit auch der Gefäße gekommen. Also offensichtlich liegt hierbei auch wiederum nur eine lokale Durchbrechung der Blut-Gehirnschranke vor. Eine Aussicht, durch Kopfdiathermie die Schranke für Medikamente zu öffnen, wird mit diesem Versuch jedenfalls nicht eröffnet.

Viel zitiert werden positive Resultate von *Siengaliewicz* bei experimenteller Kohlenoxydvergiftung. Hierbei scheinen keine groben Läsionen (Erweichungsherde) bestanden zu haben, aber die positiven Ergebnisse werden von anderer Seite nicht bestätigt (*Morgenstern* und *Birjukow*; *Grinsteyn* und *Popova*). Dagegen wollen *Stern* und *Rappoport* einen Übertritt gesehen haben und berichten auch kurz über den mikroskopischen Befund (Diffusfärbung der Nervenzellen). Sie geben an, daß gleichzeitig mit dem Übertritt des Farbstoffes eine „fettige Infiltration“ des Endothels und der Adventitia bestanden habe.

Der Einfluß der Röntgenstrahlen wurde von *B. Schmidt*, *Mogilnitzki* und *Podljaschuk* untersucht. Die letzteren Autoren wollen bei wiederholter Bestrahlung mit mittleren Dosen eine vermehrte Speicherung der Gefäßwandzellen und einige Male auch der perivaskulären *Hortegaschen* Gliazellen beobachtet haben. Mitteilungen über den makroskopischen Befund fehlen.

Negative Ergebnisse bei Versuchen, die Permeabilität der Blut-Gehirnschranke für Trypanblau zu steigern, sind oft mitgeteilt worden. So fanden keine Veränderungen: *Siengaliewicz* und *Clark* beim Peptonshock, *Kulkow*, *Schamburov* und *Garkawi* bei Erhitzung (obwohl eine Schädigung der Nervenzellen festgestellt wurde), sowie bei Injektionen von Salvarsan und von Urotropin ins Blut, *Romaniello* bei der Gravidität.

Die an und für sich größere Permeabilität der *Blut-Liquorschranke* ist auch experimentell leichter im Sinne der Steigerung zu beeinflussen. Hierauf beziehen ich zahlreiche Arbeiten aus der Schule der Frau *Stern*. Natürlich ist bei diesen Versuchen immer zu bedenken, daß das Trypanblau bei stärkerem Angebot auch normalerweise in den Liquor übergehen kann (s. S. 278). Über positive Ergebnisse im Sinne der Permeabilitätserhöhung ist berichtet worden: Bei allerdings sehr erheblicher

Steigerung des osmotischen Druckes im Blut durch intravenöse Injektion von hypertonischen Elektrolytlösungen (*Stern, Zeitlin und Gozmann*), nach Vergiftung mit CO, H₂S und HCN, nach intravenöser Injektion von sehr hohen Dosen von Urotropin (*Stern und Zeitlin*), nach Steigerung wie auch Herabsetzung der Blut-p_H (*Stern, Romel und Quertschikowa*), nach Splenektomie (*Stern, Belkina und Zlatowierow*), nach Thyreoidektomie und Kastration (*Stern, Baatard, Rappoport und Kremlew*), sowie endlich nach Infektion der Meningen (*Frau Zand, Stern und Rosenholz u. a.*) Dagegen genügt die Blockade des reticulo-endothelialen Systems nicht zur Steigerung der Permeabilität (*Stern, Kassil und Lokschnina*)¹. *Spiegel* und *Quastler* konnten auch durch Diathermie keine Veränderungen hervorrufen. *Lokschnina* gibt an, daß nach 30tägiger Vergiftung trächtiger Kaninchen mit Alkohol bei den Neugeborenen das dem Trypanblau physikalisch-chemisch nahestehende Kongorot durch die Schranke hindurchgehe, wobei aber zu bedenken ist, daß bei den Neugeborenen die Schranke an und für sich schon etwas niedriger ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sich die Blut-Gehirnschranke gegenüber dem Trypanblau als sehr stabil erwiesen hat. Sie versagt fast nur dann, wenn sie durch grobe Gewalt durchbrochen wird. Die Blut-Liquorschranke scheint bezüglich der Permeabilität des Trypanblaus etwas leichter zu beeinflussen zu sein. Eine andere Möglichkeit für den Eintritt des Trypanblaus ins Hirngewebe eröffnet sich mit der Umgebung der Schranke im zweiten *Goldmannschen* Versuch.

In jüngster Zeit ist eine Literatur für sich entstanden über die Frage, ob den *Hortegaschen Gliazellen* bei der Trypanblauspeicherung eine besondere Rolle zukomme, und ob man sie dem sog. reticulo-endothelialen System (*Aschoff-Kiyono*) zurechnen soll. Daß die *Hortegazellen* beim Stoffwechsel, ähnlich wie die Histiozyten des mesodermalen Bindegewebes, eine besondere Rolle spielen können, geht sowohl aus ihrer Umwandlung in Körnchenzellen (*Del Rio-Hortega*) hervor, als auch aus der von *Metz* und *mir* gefundenen Tatsache, daß sie zusammen mit den Gefäßwandhistiocyten das „Paralyseisen“ speichern. Es ist aber dann übereinstimmend festgestellt worden, daß die *Hortegazellen* Zellen unter normalen Bedingungen das paraneurale zugeführte Trypanblau nicht aufnehmen. Aus diesem Grunde haben es *Metz* und *ich* für unzweckmäßig erklärt, sie zum reticulo-endothelialen System zu rechnen². Dagegen ist

¹ Bei allen Arbeiten aus der *Sternschen* Schule muß man bedenken, daß die Autoren von einer vorgefaßten Meinung über die Zirkulation des Liquors ausgehen. Sie fußen auf der Ansicht, daß Stoffe, welche im Liquor ausbar sind, auch im Hirngewebe sind; sie unterscheiden also nicht, wie das möglich ist, zwischen Blut-Liquorschranke und Blut-Gehirnschranke. Aus dem Grunde ist oft nicht zu entnehmen, ob nur der Liquor oder auch das Hirngewebe untersucht worden ist. Alle morphologischen Angaben sind übrigens selbsterklärendlich dürftig.

² Trotz der Analogien mit den Histiozyten, die gerade besonders betont

eingewandt worden (*Asua* u. a.), daß die Speicherung deswegen ausbleibe, weil der Farbstoff infolge der Schranke gar nicht an die Zellen des Zentralorgans herankommen könne. Wie ist es nun, wenn das Trypanblau, sei es infolge einer Durchbrechung der Schranke, sei es nach Umgehung im zweiten *Goldmannschen* Versuch, die Möglichkeit des Herantretens hat? Treten die *Hortegaschen* Zellen dann ähnlich wie die Histiocyten des Bindegewebes durch ihre besondere Speicherungsfähigkeit hervor? Auf dem Neurologentag in Paris 1930, wo die Neuroglia als Referatthema aufgestellt war, wurde lebhaft über diese Frage diskutiert. Die Beantwortung lautete hier, wie auch andernorts verschieden. Die meisten Autoren waren so vorgegangen, daß sie paraneurale Trypanblau einverleibung mit groben Verletzungen des Gehirns kombinierten, andere hatten Mittel zur Herabsetzung der Schranke versucht. Dabei kamen zu einem positiven Resultat, d. h. zur Annahme einer besonderen Speicherungsfähigkeit der proliferierten *Hortegaschen* Zellen: *Russel*, *Testa*, *Bellavitis*, *Bolsi*, *Beletzky* und *Garkaviv*. Dagegen erhielten mehr oder weniger negative Ergebnisse: *De Robertis*, *Bratianu* und *Querriero* (Lit.), *Piolti*, *Gozzano* sowie Frau *Zand*. Diese Autoren fanden, daß die *Hortegaschen* Zellen nicht oder nicht wesentlich mehr an der Speicherung beteiligt sind als andere Gliazellarten, wie besonders die Astrocyten, während die Histiocyten durch eine viel intensivere Speicherungsfähigkeit auffallen. *Roussy*, *Lhermitte* und *Oberling* meinen, daß gradweise Unterschiede in der Speicherung bestehen in der Art, daß die Histiocyten am meisten, die Astrocyten am wenigsten daran teilnehmen, während die *Hortegaschen* Zellen in der Mitte stehen.

Wenn also auch unter besonderen Bedingungen die *Hortegaschen* Zellen etwas mehr von dem Farbstoff aufnehmen als andere Gliazellen, so liegt eine eigentliche Elektivität doch offenbar nicht vor. Meine eigenen Versuche beziehen sich auf das Verhalten der *Hortegaschen* Zellen im zweiten *Goldmannschen* Versuch (S. 311 u. 316). Hier kann von einer besonderen Speicherungsfähigkeit auch keine Rede sein (Abb. 14) (allerdings zeigen die Gliazellen bei dieser Versuchsanordnung auch keine besondere Neigung zur Proliferation). Vor allem ist zu bemerken, daß die Nervenzellen ebenfalls an der Speicherung teilnehmen, sie werden keineswegs durch eine Tätigkeit der Gliazellen vor dem Farbstoff geschützt.

Zusammenfassend komme ich erneut zu dem Schluß, daß der Begriff des reticulo-endothelialen Systems¹ überspannt würde, wenn man ihm

¹ Der Begriff Reticulo-endothiales System ist in erster Linie ein funktioneller. Die Zuordnung des Reticulo-endothelialen Systems würde noch nicht bedeuten, daß man damit die sogenannte Lehre von *Hortega* und seinen Schülern beitritt, daß die *Hortegaschen* Zellen eine mesodermale Abstammung seien. Neuerdings haben *Wells* und *Caro* Zellen von Hirngewebe von Hühnerembryonen mit Trypanblau gefärbt. Diese Zellen, die sie für *Hortegasche* Gliazellen halten, eine Speicherung gezeigt. Autoren haben aber nicht ausgeschlossen, daß es sich bei diesen Elternzellen um Gefäßwandhistiocyten handeln könnte.

die *Hortegaschen* Zellen unterordnen wollte. *Die Bedeutung der Glia als „Schirm“ gegenüber Fremdstoffen scheint nach den Farbstoffexperimenten zu schließen nicht groß zu sein.*

c) *Neuere Trypanblauexperimente bei endoneuraler Einverleibung.*

Das zweite *Goldmannsche* Experiment bedeutet also die Umgehung der Blut-Gehirnschranke.

Goldmann injizierte Trypanblau in die *äußereren Liquorräume*. Dabei finden sich große Unterschiede in der Verteilung, je nachdem man an der Konvexität des Großhirns eingeht oder in den Lumbalsack des Rückenmarkes bzw. in die Zisternen an der Hirnbasis injiziert. Auch die Ergebnisse der Lumbalinjektion (*Goldmann*) und der cisternalen (*eigene* Versuche) unterscheiden sich insofern als im letzteren Fall die Gehirnoberfläche schneller und in größerer Ausdehnung erreicht wird wie im ersten Fall.

Eine weitere Möglichkeit ist die der Injektion in die *inneren Liquorräume*, also in die Ventrikel.

Die dritte Möglichkeit der endoneuralen Einverleibung endlich ist die der Injektion in die *Hirnsubstanz* selber.

1. Injektion in die *äußereren Liquorräume*.

Der Weg über den *äußeren Liquor* ist praktisch weitaus am wichtigsten. Wir stehen hier an der Grenzfläche vom Liquor zum Gehirn, also an der Grenze zwischen einem flüssigen und einem festen Medium. Es steht fest, daß alle in die Liquorräume verbrachten Farbstoffe sich im flüssigen Medium sehr ausgedehnt, im festen dagegen gar nicht, oder doch beschränkt ausbreiten. *Walter* nimmt hier sogar eine dritte Schranke an, die Liquor-Gehirnschranke. Mit *Kafka* bin ich der Ansicht, daß man das Wort „Schranke“ (in Analogie mit der Blut-Gehirn- und der Blut-Liquorschranke) hier besser nicht gebrauchen soll.

Jedenfalls aber ist diese Grenze von Wichtigkeit. Einmal kommen Austauschbeziehungen zwischen Liquor und nervösem Parenchym für die normale Physiologie in Betracht (*Kafka*), ferner spielt die Ausbreitung von Krankheitsprozessen auf diesem Wege eine große Rolle und endlich ist die Frage der Wirksamkeit von Medikamenten bei der Einverleibung durch den *äußeren Liquor* von erheblicher praktischer Bedeutung. Freilich haben sich lange nicht alle Erwartungen erfüllt, welche z. B. an die endolumbale Therapie der Metalues von *Gennerich* geknüpft worden sind.

Man hat schon seit langem bei der in Rede stehenden Injektionsart, so wie ich das hier tue, vom Liquorweg gesprochen. Dem Weg über den Liquor (sei es nach Injektion in die subarachnoidalen Räume, sei es in die Ventrikel) wurde der Weg über das Blut gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung beruhte eben auf der Verschiedenartigkeit der Wirkung von Medikamenten und aus den Erfahrungen bei den beiden *Goldmannschen* Versuchen. Neuerdings ist nun von *A. Hauptmann* unter „Weg

über den Liquor“ *etwas ganz anderes* verstanden worden. *A. Hauptmann* geht bekanntlich gestützt auf die Lehren *L. Stern* von der Hypothese aus, daß zwischen die Hirngefäße und das nervöse Parenchym Liquor eingeschaltet sei. Man hätte darnach also außer dem *äußeren* und dem *inneren* Liquor noch einen Liquor in der Hirnsubstanz selber, sagen wir einen „*intramuralen Liquor*“ zu unterscheiden. Nach *Hauptmann* müssen alle Substanzen, welche vom Blut aus zu den Zellen des Zentralorganes gelangen, vorher diesen intramuralen Liquor passieren. Es gibt also nach ihm überhaupt *nur einen* Zutritt zu den nervösen Zellen und das ist eben der Weg über den Liquor; der Weg über das Blut mündet ja auch in ihn. Nun ist der intramurale Liquor im Gegensatz zu der freien Flüssigkeit, welche man gewöhnlich Liquor nennt, und die sich an der Hirnoberfläche und in den Ventrikeln befindet, rein hypothetisch. Viele Gründe sprechen gegen seine Existenz. Das bedenklichste ist aber, daß durch die *Hauptmannsche* Formulierung die alte Gegenüberstellung zwischen dem Weg über das Blut und dem Weg über den Liquor (im gewöhnlichen Sinne) zurückgedrängt wird. Diese hat sich praktisch bewährt, die Erfahrung lehrt immer wieder, daß Stoffe, welche in den Liquor (im gewöhnlichen Sinne) gelangen, sich in ihrer Verteilung vollkommen anders verhalten als wenn sie vom Blut aus zugeführt werden. — Der Hauptgrund, weshalb ich auf diese Dinge ausführlich eingehe¹, ist der, daß durch die Formulierung *Hauptmanns* eine erhebliche Begriffsverwirrung hervorgerufen worden ist. Manche Autoren zitieren *Hauptmann* in der Meinung, er verstehe unter seinem Weg über den Liquor das nämliche, was man gewöhnlich darunter versteht, während er tatsächlich in erster Linie an den entgegengesetzten Weg, nämlich den Blutweg, denkt.

Akute Versuche.

Bei einer ersten Reihe von Versuchen — ich berichte im folgenden über *eigene* Versuche am Kaninchen — wurden die Tiere bald nach der einmaligen suboccipitalen Injektion von Trypanblau in verschiedenen Zeitabständen getötet.

Nach 2 Stunden (2 Tiere), nach $4\frac{1}{2}$ Stunden (wieder 2 Tiere), nach 24 Stunden (1 Tier) und nach 30 Stunden (2 Tiere). Der Farbstoff wurde meist nach dem Verfahren von *Plaut* suboccipital unter Betäubung injiziert, 2mal lumbal nach dem Vorbild *Goldmanns*. Es wurde eine 0,5%ige Lösung benutzt und zwar $1\frac{1}{2}$ —1 ccm. Die meisten Tiere zeigten schwere Reiz- zum Teil auch Lähmungserscheinungen².

¹ Siehe auch meine früheren Ausführungen in: Zur Pathologie und Pathogenese der Hirnlues und Paralyse. Z. Neur. 101, 666, Fußnote und in einer Diskussionsbemerkung zu dem *Hauptmannschen* Vortrag. Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte, Kassel 1925, S. 272, sowie die Antwort *Hauptmanns*.

² *Goudsmit* hält die Reizerscheinungen für das Resultat einer Verletzung; das ist sicher unrichtig.

Es wurde bei allen Versuchen mit bloßem Auge zuerst die *Verteilung innerhalb der Liquorräume untersucht*. Der Farbstoff breitete sich sehr

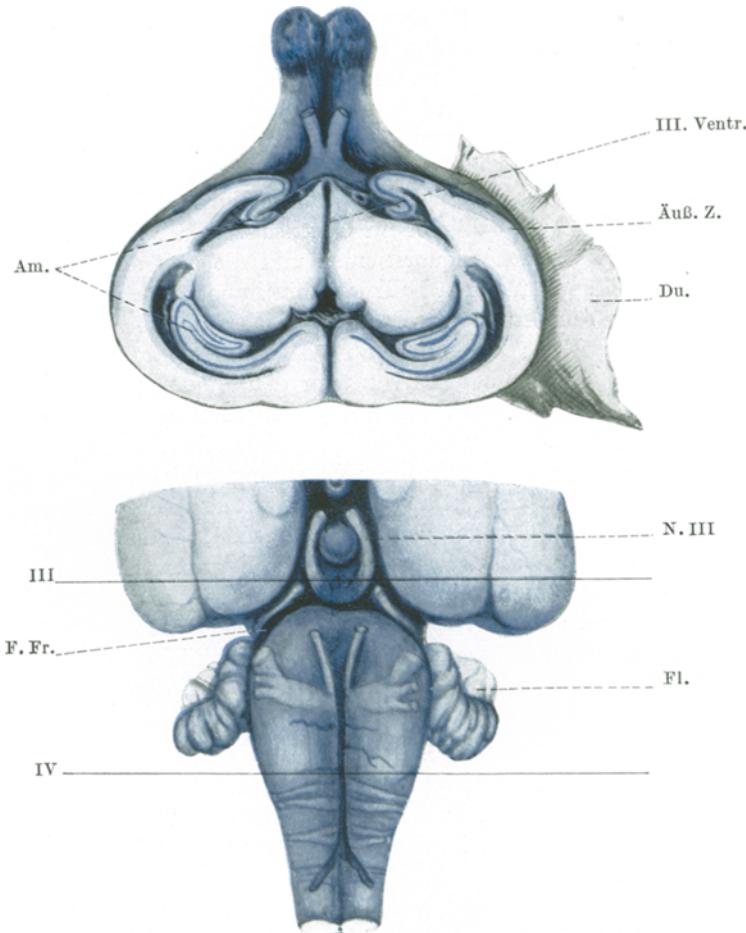


Abb. 7. Zweiter Goldmannscher Versuch beim Kaninchen, chronisch. Das Tier hat innerhalb von 21 Tagen 9mal Injektionen von je $1/2$ ccm einer sehr stark verdünnten Trypanblaulösung (durchschnittlich 0,1%) endoneural (in die Zisterne) injiziert bekommen (man vergleiche mit Abb. 11). Ansammlung des Trypanblaus in den Subarachnoidalräumen des Rückenmarkes und der Hirnbasis, besonders stark in der Basalzisterne, von wo es in die Fissura transversa (F. tr.) und in die interhemisphärische Fuge eingedrungen ist. Dura (Du.) ungefärbt. Oben ist der Querschnitt zu sehen. III. Ventr. III. Ventrikel mit innerer Farbzone. Äuß. Z. Äußere Farbzone. Am. Ammonshorn. N. III. Nervus oculomotorius. Fl. Flocculus.

rasch über große Teile der äußeren und der inneren Oberfläche aus, er wird sowohl in den subarachnoidalen Räumen des Rückenmarkes und der Hirnbasis als auch im Ventrikelsystem und in dem, beim Kaninchen offenen, Zentralkanal gefunden. Es bestehen gewisse Unterschiede je

nach dem Ort der Injektion: Unsere Abb. 7 und 8 zeigen das Verhalten bei suboccipitaler (zisternaler) Injektion (die Bilder beziehen sich aller-

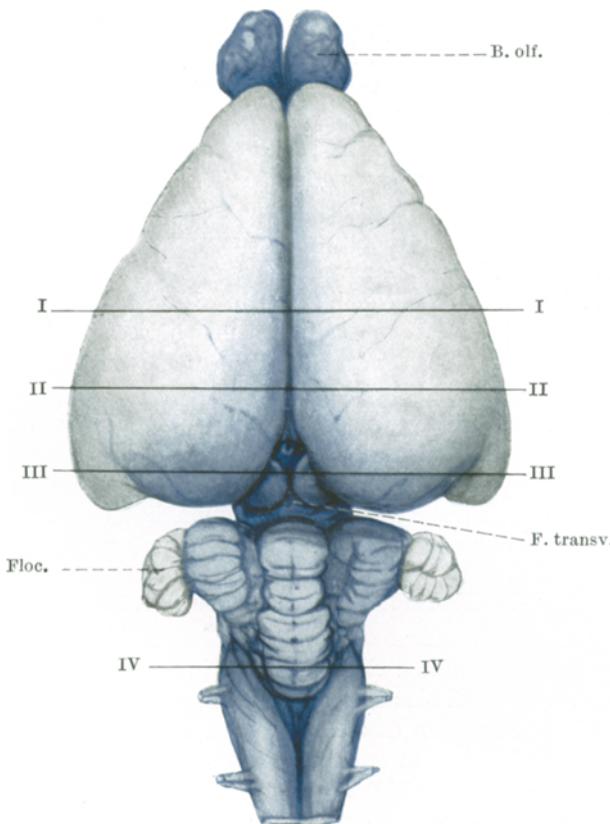


Abb. 8. Zweiter Goldmannscher Versuch beim Kaninchen, chronisch; wie Abb. 7. Gehirn von oben gesehen. Von der Konvexität des Großhirns ist nur die Nachbarschaft der Fissura transversa (F. transv.) und der interhemisphärischen Furche gefärbt. Stark tingiert ist der Bulbus olfactorius (B. olf.). Vom Kleinhirn ist der Flocculus (Floc.) ungefärbt geblieben. Die Linien I—IV geben die Lage der Querschnitte an, von denen II—IV abgebildet sind.

dings auf chronische Versuche, doch sind bezüglich der Ausbreitung an der Oberfläche hier nur wenig Unterschiede¹. Das Bild bei lumbaler Injektion demonstriert die Abb. 3 aus der Goldmannschen Monographie; im Prinzip entsteht dabei das nämliche Bild, nur gelangt ein geringerer Teil des Farbstoffes in das Gebiet der großen Zisterne und von der Konvexität des Großhirns wird noch weniger erreicht als bei der suboccipitalen Injektion. In den erweiterten subarachnoidalen Räumen des

¹ Bei den akuten Versuchen pflegt von der Konvexität des Großhirns noch etwas weniger gefärbt zu sein als bei den chronischen.

Hirnstammes, welche als Zisternen bezeichnet werden, findet sich der Farbstoff stets in besonderer Menge angehäuft. Auch die seitlich anschließenden Großhirnabschnitte sind, soweit sie der Basis angehören, mehr oder weniger gefärbt (Abb. 7). Dagegen werden von der Konvexität nur ganz bestimmte Teile vom Farbstoff erreicht (Abb. 8). Dieser Unterschied zwischen Basis und Konvexität war schon *Goldmann* aufgefallen. Offenbar ist es so, daß die große Zisterne an der Großhirnbasis fast nur mittels dreier großer Furchen mit der Konvexität in Verbindung steht. Diese drei Furchen, die sich gewissermaßen in der Basalzisterne vereinigen, sind: Hinten die Fissura transversa, vorne die Fissura interhemisphärica und seitlich die beim Kaninchen nur angedeutete Fissura lateralis Sylvii. Auf dem Wege der Fissura transversa gelangt der Farbstoff an die Konvexität des Mittel- und Zwischenhirns (Abb. 8) und an die Occipitalpole des Großhirns; auf dem Wege der interhemisphärischen Furche gelangt er an die Teile der Großhirnrinde, welche der Mantelkante anliegen. Der größere Teil der Konvexität des Großhirns, sowie teilweise auch die Konvexität des Kleinhirns, insbesondere der Flocculus, bleiben frei. Man muß annehmen, daß die Kommunikation der subarachnoidalen Räume dieser Partien mit denen der Basis eine unzulängliche ist. Die Körperorgane, einschließlich der Dura — man beachte den Gegensatz zum ersten *Goldmannschen* Versuch — sind hier ungefärbt geblieben.

Verteilung des Farbstoffs innerhalb des nervösen Gewebes.

Es wurden nun die Gehirne samt dem Rückenmark in einer bestimmten Reihenfolge in *Querschnitte* zerlegt. Dabei zeigte sich, daß der Farbstoff sowohl von den äußeren als auch von den inneren Liquorräumen, soweit sie Farbstoff enthielten, in das Zentralorgan selber eingedrungen war, aber nur in *Randzonen* von geringer Tiefe.

1. Eine *äußere Farbstoffzone* entlang den äußeren Liquorräumen — soweit diese vom Farbstoff erreicht worden sind — also eine *Zone an der äußeren Oberfläche*. An den Stellen der Oberfläche, welche, wie der größere Teil der Konvexität des Großhirns, vom Farbstoff freigeblichen sind, fehlt natürlich auch eine entsprechende Zone in der Hirnsubstanz.

2. Eine, meist schmälere *innere Farbstoffzone*, welche die inneren Liquorräume, die Ventrikel, umsäumt und also der *inneren Oberfläche* entspricht.

Daß der Farbstoff auf dem Weg über das Foramen Magendie und die Foramina Luschka in die Ventrikelräume vordringt, hatte schon *Goldmann* beobachtet; es bestehen übrigens individuelle Verschiedenheiten, wie weit der Farbstoff in dem Ventrikelsystem vordringt. Die Farbstoffzone an der inneren Oberfläche ist daher nicht immer gleich deutlich. Bei lumbaler Injektion werden die Seitenventrikel gewöhnlich nicht erreicht.

Die Farbstoffzonen sind auch, wenn man sie mit der binokularen Lupe betrachtet, recht scharf gegen das tieferliegende weiß gebliebene Gewebe abgesetzt, wobei ihr innerer Rand den Konturen der Oberfläche parallel

geht. Die Zonen sind schmal; bei den Versuchen von 2 Stunden (0,4 ccm einer 0,5%igen Lösung) wurde eine Tiefe der äußeren Farbstoffzone von 0,5 mm gemessen, nach 30 Stunden von 1 mm. Mit der Lupe kann man feststellen, daß der Farbton in den Zonen ganz gleichmäßig intensiv ist; einzelne Zentren treten innerhalb der Zone, im Unterschied zum Verhalten im chronischen Experiment, nicht hervor. Nur eine Ausnahme gibt es von dieser Regel: Im Rückenmark fällt die Substantia gelatinosa Rolandi durch ihre intensivere Färbung auf. *Hauptmann* und neuerdings *Gadrat* meinen, daß der Farbstoff besonders leicht in die Wurzeleintrittszone bzw. in die Hinterstränge eindringe und sie bauen hierauf Vorstellungen über die Pathogenese und die Therapie der Tabes auf. Ich habe schon früher betont, daß es sich in erster Linie um die Substantia Rolandi handelt; bei näherer Betrachtung verschiedener Querschnitte des Rückenmarkes kann man sich leicht davon überzeugen, daß es die Substantia gelatinosa Rolandi in ihrer auf verschiedenen Höhen so eigenartig wechselnden Form¹ ist, welche die stärkere Färbung aufweist (Abb. 11 und 12). Im übrigen sind die Zonen sowohl im Rückenmark als im Gehirn überall ganz gleichmäßig gefärbt; nur treten Gefäße öfters deutlicher gefärbt hervor, soweit sie innerhalb der Farbstoffzone liegen.

Mikroskopische Untersuchung: Es wurden formolfixierte Blöcke, nachdem sie vorher mit der Lupe untersucht worden waren, auf dem Gefriermikrotom geschnitten und an den Schnitten eine Kernfärbung mit Alaunearmin oder Bismarckbraun vorgenommen. Dazu wurden ungefärbte Schnitte in der Dicke von 10—60 μ zum Vergleich herangezogen. Das mikroskopische Bild enttäuscht im Vergleich zum makroskopischen. Die „diffuse Durchtränkung“ (S. 273) herrscht innerhalb der Farbstoffzonen vor, d. h. an sehr dicken Schnitten erkennt man in den Zonen bei Lupenvergrößerung meist eben einen leichten blauen Schimmer (ohne Kernfärbung besser als mit). Bei stärkerer Vergrößerung ist auch davon nichts mehr zu sehen. Gefäßwände, elastische Membranen und faserige Bestandteile tingieren sich selbst etwas intensiver; wir möchten vermuten, daß es sich dabei aber lediglich um ein physikalisch-chemisches Phänomen handelt. An den weichen Häuten war bereits nach 24 Stunden eine leichte entzündliche Reaktion nachweisbar. Bei Tieren, die hohe Farbstoffdosen erhalten hatten und bei welchen nach der Injektion auf die Reizerscheinungen, Lähmungserscheinungen gefolgt waren, wurde ferner gelegentlich eine „diffuse Färbung“ (s. S. 274)² einzelner Nervenzellen innerhalb der Zonen als Zeichen schwerer Schädigung erkennbar. *Granuläre Speicherung fand sich innerhalb der ersten 24 Stunden nur in mesodermalen Elementen, in den ektodermalen Zellen fehlte sie.*

¹ Näheres siehe *H. Spatz*: Beiträge zur normalen Histologie des Rückenmarkes des neugeborenen Kaninchens. *Histol. Arb. Großhirnrinde* 6, 483 (1918).

² *Woolsey* der einmalig große Mengen injizierte, sah vorwiegend „diffuse Färbung“, ebenso *Goldmann* bei seinen Versuchen an Kaninchen.

Versuche an Tierleichen.

Es wurden frisch getöteten Tieren entsprechende Dosen von Trypanblau suboccipital injiziert und dann wurden die Kadaver 2, 4 und 24 Stunden später seziert. Es zeigte sich dabei, daß die Ausbreitung des Farbstoffes in den subarachnoidalnen Räumen mit der Bevorzugung der Basis und dem relativen Freibleiben der Konvexität des Gehirns in *ganz der nämlichen Weise vor sich geht wie beim lebenden Tier. Auch das Eindringen in das Organ selber mit der Beschränkung auf bestimmte schmale Randzonen erfolgt ganz ebenso wie beim Versuch am lebenden Tier.* Wesentliche Unterschiede fanden sich erst bei der mikroskopischen Untersuchung. Hier waren beim Leichenversuch alle Gewebsbestandteile, Nervenzellen, Gliazellen und Gefäßwandzellen innerhalb der Farbzenen mitsamt den Kernen diffus gefärbt; das Gewebe verhielt sich dem Farbstoff gegenüber ähnlich, wie wenn man einen Mikrotomschnitt damit färbt.

Chronische Versuche.

Die Versuchstiere waren wieder erwachsene Kaninchen, denen nach der Methode von *Plaut* suboccipital mehrmals wöchentlich unter Betäubung relativ sehr geringe Mengen von Trypanblau in den äußeren Liquor injiziert wurden. Zunächst wurde Liquor entnommen und dann etwa die gleiche Menge ($1/2$ ccm) einer stark verdünnten Trypanblaulösung langsam ohne Druck eingeführt. Am Anfang wurden so starke Verdünnungen der Lösung genommen, daß keine oder nur geringe Reizerscheinungen auftraten. Bei allmählich steigender Konzentration kamen zwar öfters leichtere Reizerscheinungen vor, doch keine Lähmungserscheinungen, wie sie sonst bei hohen Dosen regelmäßig auf die Reizerscheinungen folgen. Vor jeder Injektion wurde der Liquor untersucht und die Zellen gezählt. Es zeigte sich, daß es im Liquor bald zu einer erheblichen Zellvermehrung kommt, welche bei Fortsetzung der Injektionen noch steigt. Die Mehrzahl der Zellen sind polymorphe Leukozyten und Lymphocyten; dazwischen findet man vereinzelt große mononukleäre Zellen, die den Farbstoff grobkörnig gespeichert haben. Ganz selten sieht man Farbstoff in Leukozyten. Auf die Art der klinischen Symptome soll hier nicht näher eingegangen werden. Auffällig war, daß Tiere, die schon eine Reihe von Einspritzungen mit steigenden Dosen erhalten hatten, ohne Erscheinungen blieben, während Tiere, welche die nämlichen Dosen zum ersten Mal erhielten, schwere Reizsymptome darboten. Zwischen der letzten Injektion und der Tötung wurden mindestens 1, meist 2 Tage eingeschaltet.

Zwei Protokolle seien wiedergegeben.

I. Nr. 212. Erwachsenes Kaninchen.

- 3. 11.: 0,5 ccm 0,05%ige Lösung suboccipital injiziert. Keine Erscheinungen.
- 6. 11.: 0,5 ccm 0,1%ige Lösung injiziert. Keine Erscheinungen.
- 10. 11.: 0,5 ccm 0,25%ige Lösung. Keine Erscheinungen.

14. 11.: 0,5 ccm 0,4%ige Lösung. Keine Erscheinungen. Im Liquor wird eine Zellvermehrung (Leukocyten und vereinzelte große trypanblauspeichernde Mononucleäre) festgestellt.

17. 11.: 0,5 ccm 0,5%ige Lösung. Im Liquor außer Leukocyten zahlreiche trypanblauspeichernde Mononucleäre. Eine Stunde nach der Injektion vorübergehende klonische Krämpfe. Das Tier beginnt abzumagern.

18. 11.: Das Tier wird 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet.

II. Nr. 612. Erwachsenes Kaninchen.

3. 10.: 0,5 ccm 0,5 pro mille Lösung. Keine Erscheinungen. Im Liquor waren vorher 9 Zellen gefunden worden.

5. 10.: 262 Zellen, Leukocyten und vereinzelte trypanblauspeichernde große Mononucleäre. 0,5 ccm 0,5 pro mille Lösung injiziert. Nachher kurzdauernde Krämpfe und krampfartige Beugung des Kopfes nach der einen Seite.

18. 10.: 0,5 ccm 0,1%ige Lösung. Nachher extreme Beugung des Kopfes nach der einen Seite, verschwindet nach 2 Stunden wieder.

10. 10.: 211 Zellen. 0,5 ccm 0,1%ige Lösung injiziert. Keine Erscheinungen.

12. 10.: 426 Zellen. 0,5 ccm 0,1%ige Lösung injiziert. Keine Erscheinungen.

15. 10.: 529 Zellen. 0,5 ccm 0,2%ige Lösung injiziert. Keine Erscheinungen.

17. 10.: 0,5 ccm 0,2%ige Lösung injiziert. Keine Erscheinungen.

19. 10.: 426 Zellen. 0,5 ccm 0,2%ige Lösung injiziert. Nach der Injektion unruhig, vorübergehend beschleunigte Atmung.

22. 10.: 450 Zellen. 0,5 ccm 0,4%ige Lösung injiziert. Vorübergehende Krämpfe mit Nystagmus.

24. 10.: 3413 Zellen. Das Tier frisst schlecht, wird 2 Tage nach der letzten Punktionsinjektion getötet.

Bei 2 Tieren wurde eine einmalige Injektion vorgenommen. Das eine wurde 16, das andere 47 Tage später getötet. Das eine Tier hatte 0,4 ccm einer 0,5%igen Lösung erhalten, worauf heftige Krämpfe mit Nystagmus folgten, die sich nach einigen Stunden wiederholten. Die Zellen waren zuerst sehr stark vermehrt, dann kehrte die Zahl allmählich zur Norm zurück. Bei dem anderen Tier waren 0,2 ccm einer 0,5%igen Lösung gegeben worden. Keine Erscheinungen. Zellvermehrung bis zu 180, die allmählich zur Norm zurückkehrt.

Ich schildere im folgenden die Ergebnisse der anatomischen Untersuchung zusammenfassend für diejenigen Tiere, welche eine größere Zahl von Injektionen erhalten hatten.

Abb. 7 und 8 zeigen die Verhältnisse an der Oberfläche. Man muß sich dazu vorstellen, daß das Rückenmark in seiner ganzen Ausdehnung ebenso gefärbt ist, wie der hier dargestellte oberste Anteil. Zunächst fällt wieder auf, daß die Dura (Abb. 7) im Gegensatz zum ersten Goldmannschen Versuch ungefärbt geblieben ist, wenn man sie isoliert betrachtet; (auf den ersten Blick erscheint sie blau, weil die blaue Farbe der darunterliegenden weichen Hämatoxylin-Häute durch die beim Kaninchen zarte Haut hindurchscheint). Die weichen Hämatoxylin-Häute, welche in ihren subarachnoidalen Räumen den äußeren Liquor enthalten, sind ebenso wie die Gefäße und die Hirnnervenwurzeln, welche innerhalb dieser Räume liegen, blau gefärbt. Die intensivste Farbstoffansammlung findet sich an der Hirnbasis wieder im Gebiet des Basalzisterne. Auf dem Wege der Fissura transversa ist der Farbstoff wieder an die Konvexität des Mittelhirns gelangt und an

hintere Abschnitte des Großhirns, auf dem Wege der interhemisphärischen Furche an jene Teile der Konvexität, welche dieser Furche anliegen.

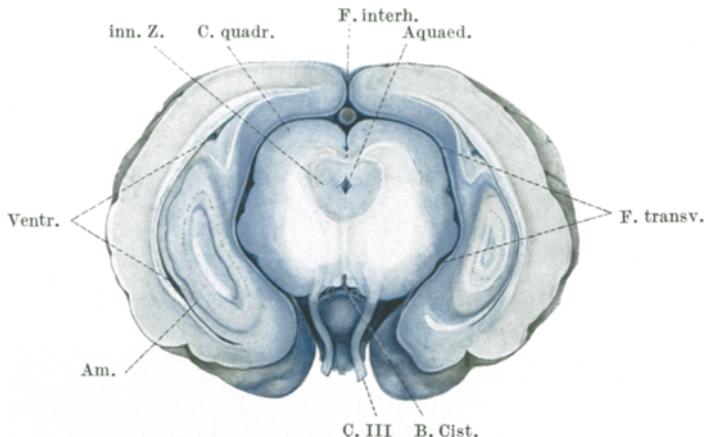


Abb. 9. Querschnitt durch das Mittelhirn auf der Höhe der vorderen Vierhügel (C. quadr.). Der Schnitt entspricht der Linie III auf Abb. 7 und 8. An der äußeren Oberfläche hat sich der Farbstoff von der Basalzisterne (cist. bas.) durch die Fissura transversa (F. transv.) und die Fissura interhemisphärica (F. interh.) ausgebreitet, um von da nach beiden Seiten in die äußere Farbstoffzone einzudringen. Vom Seitenventrikel (Ventr.) und vom Aquädukt aus (Aquad.) ist der Farbstoff in die innere Farbstoffzone diffundiert (inn. Z.). Innerhalb der Zonen hebt sich das Ammonshorn (Am.) als intensiv gefärbtes Zellband ab.

An der Basis hat sich das Trypanblau wieder über den Tractus und den Bulbus olfactorius bis zur Nasenschleimhaut und auf den Nervus opticus

bis zum Bulbus sowie auf die seitlich der großen Basalzisterne anliegenden Rindenanteile (besonders auf den zum Riechhirn gehörenden Lobus piriformis) ausgebreitet. Wichtig ist, daß auch jetzt, nach wochenlang fortgesetzter Injektion, die Konvexität des Großhirns, abgesehen von den genannten Stellen freibleiben ist.

Das Kleinhirn ist jetzt mittelstark gefärbt; freibleiben sind die beiden Flocken, welche beim Kaninchen in

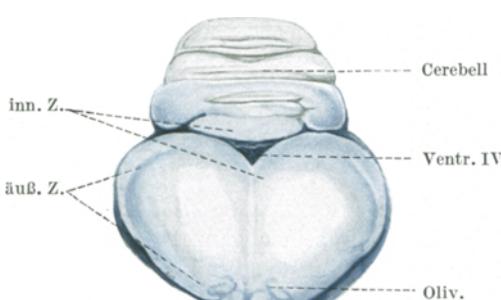


Abb. 10. Querschnitt durch die Medulla oblongata. Der Querschnitt entspricht der Linie IV auf Abb. 7 und 8. In der äußeren Farbstoffzone (äuß. Z.) liegt die untere Olive, die intensiv gefärbt hervortritt. In der Umgebung des IV. Ventrikels (IV. Ventr.) findet sich eine innere Farbstoffzone (inn. Z.), in der die dorsalen Hirnnervenkerne und der Plexus liegen.

einer Knochenkapsel sitzen. Deutlich ist jetzt die Blaufärbung der tiefen Halsdrüsen.

Nun wurde das Zentralorgan wieder in einer bestimmten Reihenfolge in Querscheiben zerlegt. Die Linien auf Abb. 7 und auf Abb. 8 geben die

Lage der Schnitte an. Das Bild von Querschnitt I, durch die vordere Commissur gehend, wurde nicht reproduziert. Abb. 7 oben stellt den Querschnitt II durch das Zwischenhirn dar auf Höhe des Tuber cinereum, Abb. 9 den Querschnitt III durch das Mittelhirn (vordere Vierhügel), und Abb. 10 den Querschnitt IV durch die Medulla oblongata. Abb. 11 zeigt den Querschnitt des Rückenmarkes auf Höhe der Halsanschwellung und Abb. 13 den Querschnitt des Brustmarkes.

Die Messung der Farbstoffzonen an der äußeren Oberfläche ergab eine Tiefe von 1,5—2 mm. Nach 30 Stunden war, wie gesagt, 1 mm gemessen worden. Die Zonen hatten sich also trotz der langen Dauer des Versuches nur wenig verbreitert. Nur ist die Abgrenzung gegen die Tiefe zu jetzt weniger scharf. (Außerdem ist gegenüber den akuten Versuchen die Färbung der Zonen etwas weniger intensiv, was aber wohl damit zusammenhängt, daß die Tiere im akuten Versuch bald nach der letzten Injektion getötet worden waren.) Bei der Betrachtung mit der Lupe erkennt man wieder innerhalb der Zonen einzelne Gefäße besonders intensiv gefärbt hervortreten. Bei 20facher Vergrößerung bemerkt man auch bereits hie und da die Einlagerung von blauen Körnern in der Gefäßwand und auch in den Meningen. An den Gefäßen geht diese Körnereinlagerung auch stellenweise über die Zonen hinaus. *Was endlich sehr auffällt, das ist das Hervortreten einzelner Zentren innerhalb der Farbstoffzonen.* Dies ist ganz besonders deutlich bezüglich der Substantia gelatinosa Rolandi des Rückenmarkes (Abb. 11 und 12). Ferner ist es die untere Olive in der Medulla oblongata und das Ammonshorn (Abb. 7, 9 und 10) im Großhirn, deren Zellbänder intensiv blaugefärbt sind. Außerdem ist im allgemeinen zu sagen, daß innerhalb der Zonen die weiße Substanz weniger gefärbt erscheint als die graue.

Mikroskopisch: (Technik s. S. 305) Abb. 13 zeigt bei 30facher Vergrößerung einen Ausschnitt aus dem Ammonshorngebiet, der jener Stelle des Ammonshornes entnommen ist, wo dieses der Basalzisterne anliegt. (s. Abb. 7). Man erkennt zunächst, daß hier eine Meningitis vorhanden ist. Die Meningitis findet sich überall da, wo Farbstoff in die Subarachnoidalräume eingedrungen ist. Die Schädlichkeit (der Farbstoff) und die

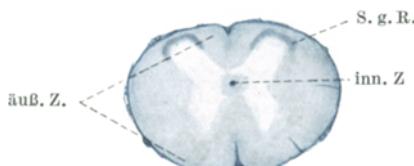


Abb. 11. Querschnitt durch die Halsmarkanschwellung. In der äußeren Farbstoffzone (äuß. Z.) fällt die Substantia gelatinosa Rolandi durch ihre intensive Färbung auf (S. g. R.); die innere Farbstoffzone (inn. Z.) um den offenen Zentralkanal herum ist wesentlich schmäler als die in diesem Fall sehr breite äußere Farbstoffzone. Die Vorderhörner und der Hauptteil der Hinterhörner liegen in dem freigebliebenen Gebiet zwischen den beiden Farbstoffzonen.

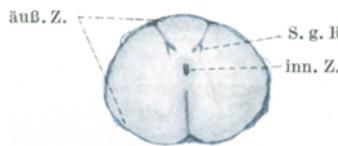


Abb. 12. Querschnitt durch das mittlere Brustmark. Wieder fällt die Substantia gelatinosa Rolandi durch intensive Färbung auf.

durch sie ausgelöste Gewebsreaktion gehen einander parallel. Ich habe früher schon von „Trypanblaumeningitis“ gesprochen. Die Infiltratzellen, welche die Maschenräume der weichen Hämäte infiltrieren, sind die nämlichen Zellen, welche während des Lebens im Liquor gefunden

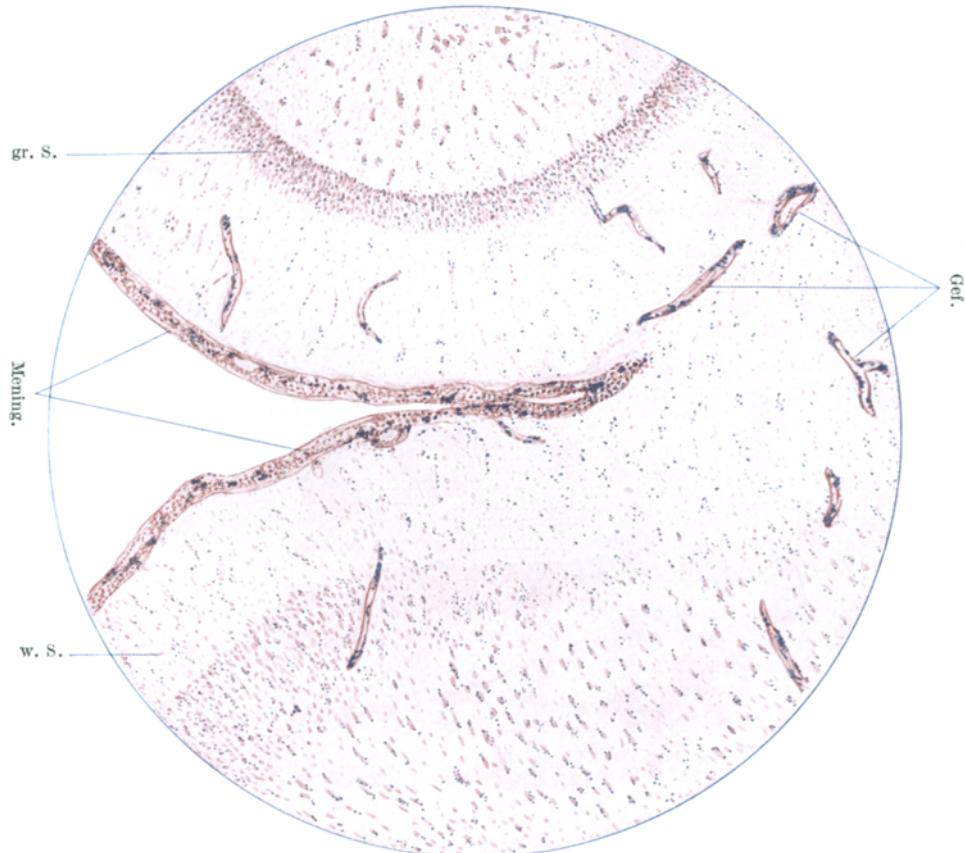


Abb. 13. Ammonshorn von dem Tier, von welchem Abb. 7–12 stammen, bei 50facher Vergr. Kernfärbung mit Alauacarmine. Anhäufung von Farbstoff und Infiltratzellen in den Meningen (Mening.) der Fissura hippocampi. Grobgranuläre Trypanblauspeicherung in Gefäßwandzellen (Gef.). Feingranuläre Speicherung in den Elementen der nervösen Substanz. Die blauen Körper stehen dichter im Gebiet der grauen Substanz (gr. S.), während sie in der weißen Substanz (w. S.) weniger dicht stehen.

wurden: Zwischen Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten liegen große mononukleäre Zellen, welche mit groben Farbstoffkörnern vollgepfropft sind. Dieselbe Farbstoffspeicherung begegnet man auch in fixen Bindegewebszellen der weichen Hämäte. Bei der Vergrößerung unserer Abb. 13 ist nur zu erkennen, daß eine Zellvermehrung in den Meningen und eine Speicherung von groben dunklen Trypanblaukörpern

vorhanden ist. Hier und dort begleiten die Infiltratzellen die Gefäßscheiden ein Stück in das Zentralorgan hinein. Man kann dann also von einer Meningo-Encephalitis sprechen. Ferner sieht man in der Tiefe innerhalb der Farbstoffzonen zweierlei: 1. Eine mehr dunkelblaue grobkörnige Speicherung in den Gefäßwandzellen. 2. Eine ganz hellblaue feinkörnige Speicherung in den Gewebszellen.

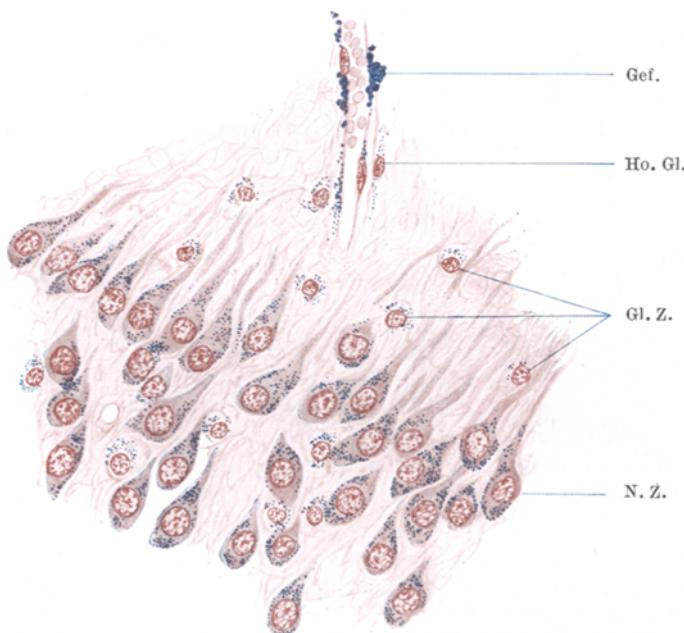


Abb. 14. Aus dem dichten Band des Ammonshornes bei 350facher Vergr. Grobgranuläre Speicherung in Gefäßwandzellen. Feingranuläre Speicherung in Hortegaschen Gliazellen (Ho. Gl.) und in anderen Gliazellen (Gl. Z.). Feingranuläre Speicherung in den dichtstehenden Nervenzellen (N. Z.). Man beachte, daß alle Zellen gespeichert haben.

Deutlicher werden diese Verhältnisse, wenn man stärkere Vergrößerungen benützt. Abb. 14¹ stammt aus dem dichten Band des Ammonshornes. *Sämtliche* Nervenzellen enthalten reichlich feine hellblaue Körnchen in ihrem Zelleib, während der Kern ebenso wie die Fortsätze ungefärbt bleiben. Eben dieses Bild der *feingranulären Speicherung* kehrt auch an den Gliazellen wieder und zwar an sämtlichen Unterarten; ein Unterschied zwischen *Hortegaschen* Elementen und anderen Gliazellen kann nicht festgestellt werden. Mit anderen Worten: *Sämtliche ektodermale Gewebeelemente innerhalb der Farbstoffzonen zeigen das Bild der feingranulären Speicherung*. Die Fortsätze der Nervenzellen, Neuriten wie Dendriten bleiben dabei immer frei. Man vergleiche hiermit die viel

¹ Abb. 14 ist ein Ausschnitt aus Abb. 13.

grobkörnigere Speicherung des Trypanblaus in den Gefäßwandzellen, vorwiegend Adventitialzellen (Abb. 14, Gef.); der Farbstoff hat hier auch eine erheblich dunklere Nuance¹. Die grobgranulär speichernden Zellen sowohl hier als in den Meningen entsprechen natürlich den „Pyrrolzellen“ *Goldmanns*. Verläßt man nun die Farbstoffzonen und untersucht die tieferliegenden makroskopisch farblos gebliebenen Hirnabschnitte, so vermißt man die feingranuläre Speicherung, dagegen findet man ver einzelt grobkörnige Speicherung in Gefäßwandzellen.

An der *inneren* Farbstoffzone kehren im wesentlichen die nämlichen Verhältnisse wieder: Die Gliazellen und die Ependymzellen speichern fein granulär; die Gefäße speichern auch hier grobgranulär, ganz ebenso wie in der äußeren Farbstoffzone.

Beurteilung der eigenen Versuche.

Das Neue an meinen Beobachtungen (1922) gegenüber den Feststellungen Goldmanns ist, daß sich das Trypanblau bei seinem Eindringen in das Zentralorgan auf schmale Randzonen entlang der äußeren und der inneren Oberfläche beschränkt. Die Farbzonen erreichen in den ersten Tagen eine Tiefe von 1—2 mm; dann bleiben sie ziemlich unverändert, auch wenn man wochenlang weiter Farbstoff zuführt; das Gebiet zwischen der äußeren und der inneren Zone bleibt dauernd ungefärbt².

Goldmann hatte angenommen, daß das Trypanblau von den subarachnoidalen Räumen *den Gefäßen entlang*, nämlich innerhalb der *Virchow-Robinschen Räume*, in das zentralnervöse Gewebe bis zu den periganglionären Räumen gelange. Zahlreiche Autoren, wie *Tilney*, *van Hasselt*, *Kubie* und *Schultz*, sowie letztlich *Gadrat* haben sich dieser Ansicht ganz oder teilweise angeschlossen. Man stellt sich ja vielfach vor, daß die *Virchow-Robinschen Räume* auch Liquor enthalten sollen, der in freier Kommunikation mit dem Liquor der subarachnoidalen Räume stehen soll (vgl. Abb. 4). Auch in neueren Arbeiten hört man immer wieder die Vorstellung, daß Stoffe vom äußeren Liquor aus auf dem Wege über die mit Liquor gefüllten Gefäßscheiden in das Gehirn eindringen. Ich betone, daß meine Trypanblauversuche durchaus gegen diese Meinung sprechen. *Von Anfang an sehen wir den Farbstoff innerhalb von Zonen, welche überall annähernd die gleiche Tiefe haben.* Die Beobachtung mit bloßem Auge führt zur Erkenntnis, daß der Farbstoff hier „in breiter Front“ vollkommen ohne Rücksicht auf den Verlauf der Gefäße vorgedrungen sein muß. *Schaltenbrand* und *Bailey* (l. c. S. 214, 1928) kamen auch zu diesem Resultat.

Wie ist es möglich, daß das Phänomen der Farbstoffzonen von *Goldmann* und fast allen Beobachtern bis in die jüngste Zeit hinein nicht

¹ In den Abb. 13 und 14 sind die Körner der feingranulären Speicherung zu dunkel gekommen, sie sind in Wirklichkeit mehr hellblau.

² Dies wurde auch von *Mandelstamm* und *Krylow* neuerdings bestätigt.

beachtet worden ist? *Zweifellos liegt der Grund darin, daß man der makroskopischen Betrachtung zu wenig Beachtung geschenkt hat*¹. Man hat sich zu sehr vom mikroskopischen Bild leiten lassen. Im mikroskopischen Bild aber imponiert zunächst die grobkörnige Speicherung in den Gefäßwandzellen und darin sah man den Beweis dafür, daß der Farbstoff auf diesem Wege auch eingedrungen sein müßte. Diesen Fehlschluß zieht auch *Gadrat* in seiner soeben erschienenen Monographie über die perivaskulären Räume, obwohl er übrigens betont, daß der Farbstoff nur in Randzonen gelangt. Nun kehrt aber an der inneren Oberfläche das nämliche Bild der grobgranulären Speicherung der Gefäßwandzellen innerhalb der inneren Farbzone wieder, obwohl doch eine Kommunikation der *Virchow-Robinschen* Räume der subependymären Gefäße mit den inneren Liquorräumen gar nicht in Frage kommen kann! Auch die stärkere Diffusfärbung der Gefäßwände beim akuten Versuch kann nicht als Beweis für ein Eindringen des Farbstoffes auf dem Wege der Gefäßscheiden anerkannt werden, denn auch dieses Phänomen findet sich in der inneren Farbstoffzone genau so wie in der äußeren. Offenbar ist diese stärkere Diffusfärbung lediglich ein physikalisches Phänomen, welches an den Gefäßwänden auftritt, wenn das umgehende Gewebe diffus durchtränkt wird. Zu bemerken ist auch, daß man niemals eine Färbung des nervösen Gewebes entlang einem größeren intracerebralen Gefäß, also etwa im Ausbreitungsgebiet der Arteria striolenticularis, sieht. Überall stellt man wieder fest, daß die Farbstoffzonen nur *eine* Beziehung haben, nämlich die zu den Oberflächen². Wir kommen zu dem Schluß, daß die Annahme *Goldmanns*, *Gadrats* u. a., daß der Farbstoff auf dem Weg über die Gefäßscheiden in das zentralnervöse Gewebe gelange, fallen gelassen werden muß.

Eine andere Denkmöglichkeit ist die, daß *Liquorströmungen* innerhalb des Gehirns existieren, welche den Farbstoff mit sich in die Tiefe führen. Es gibt ja bekanntlich eine Reihe von Vorstellungen über Strömungen des intramuralen Liquors, meist in den Gewebsspalten, hie und da auch in den *Virchow-Robinschen* Räumen. *Monakow* hatte bekanntlich eine solche Liquorströmung angenommen, welche zentrifugal von den Ventrikeln zur äußeren Oberfläche ziehen sollte; er berief sich dabei auch auf Farbstoffversuche (S. 319). Nach dem Ausfall unserer Versuche müßte man daran denken, daß auch eine zentripetale Strömung im Sinne von

¹ *Goldmann* hat allerdings die Verteilung des Farbstoffes auf der Oberfläche mit bloßem Auge verfolgt, aber von dem so charakteristischen Bild des Querschnittes spricht er nicht. Seine Abb. 3, Taf. II bei schwacher Vergrößerung läßt eine gleichmäßige Durchfärbung des ganzen Rückenmark-Querschnittes vermuten, von der Zonenbildung sieht man nichts.

² Im chronischen Versuch sieht man freilich gelegentlich auch in der Tiefe außerhalb der Zonen eine grobkörnige Speicherung in Gefäßwandzellen, aber das Gewebe rings herum bleibt frei. Eine solche grobkörnige Speicherung in Gefäßen außerhalb der Zonen ist durch cellulären Transport zu erklären.

Mott u. a. stattfindet, wobei das dauernde Freibleiben eines ausgedehnten Gebietes zwischen den Zonen an der inneren und an der äußeren Oberfläche freilich ganz unerklärt bleiben würde. Um zu entscheiden, ob überhaupt Liquorströmungen hier in Frage kommen, wurden die geschilderten Versuche an Tierleichen vorgenommen mit dem genannten Ergebnis, daß die Farbstoffzonen dabei makroskopisch ganz in der nämlichen Weise in Erscheinung treten wie beim Versuch am lebenden Tier. *Der Ausfall des Experimentes am toten Tier spricht also eindeutig gegen die Annahme Monakows und Motts vom Vorhandensein gerichteter Liquorströme im Gehirn.* Das Phänomen der Farbstoffzonen kann auf diese Weise nicht erklärt werden.

Es bleibt also nur die Annahme, daß der Farbstoff durch *Diffusion* von den äußeren Liquorräumen in das Gehirn und Rückenmark gelangt. In bisher nicht veröffentlichten Versuchen mit *E. Guttmann*, die vor etlichen Jahren angestellt worden sind, wurde das Eindringen von Farbstoffen verschiedener Dispersität in das Gehirn mit der *Diffusion* derselben in Gelatine vergleichend untersucht. Wie das bereits seit langem bekannt ist, dringt das semikolloidale Trypanblau zunächst nur 1 mm in die Gelatine ein, bei längerem Stehenlassen noch etwas tiefer, um dann aber nicht mehr weiter vorzurücken. Es wurden ferner feiner disperse saure Farbstoffe einerseits (Orange G, Patentblau) und größer dispers gelöste (Tusche) andererseits geprüft. Dabei zeigte sich, daß das Eindringen der Farbstofflösungen in das Gehirn ihrer Diffusibilität in Gelatine parallel geht. Tusche, welche ebenso wie das Trypanblau dort, wo sie hinkommt, Entzündung hervorruft, dringt überhaupt nicht in die nervöse Substanz ein, sie wird in den subarachnoidalen Räumen und in den Pialtrichtern der einstrahlenden intracerebralen Gefäße zurückgehalten (S. 331). *E. Guttmann* hat auch Trypanblau und Tusche gleichzeitig (im chronischen Experiment) injiziert und konnte dabei sehr schön das unterschiedliche Verhalten der beiden Substanzen feststellen. Das Trypanblau war nämlich auch dabei wieder „in breiter Front“ in das Organ eingedrungen und wurde innerhalb seiner Zone von allen Gewebelementen gespeichert. Außer der Dispersität der Lösung kommen für die Tiefe des Eindringens noch andere Faktoren in Betracht, nämlich 1. die Menge und die Konzentration der Lösung und 2. die Dauer des Versuches. Diese Faktoren spielen bei Diffusionsversuchen in Gelatine ebenfalls eine Rolle.

Aus alledem ist zu folgern, daß das Eindringen des Trypanblaus und anderer saurer Farbstoffe vom äußeren Liquor aus in das zentralnervöse Gewebe hinein den Gesetzen der *Diffusion* folgt. Wir haben an der Grenzfläche von Liquor und Gehirn ganz ähnliche Verhältnisse wie an der Grenze einer Flüssigkeit gegenüber einem Gel. Grobdispers gelöste Stoffe werden von den Meningen zurückgehalten, feiner dispers gelöste Stoffe dringen in Randzonen ein, wobei die Tiefe der gefärbten Zone

durch die Dispersität der Farbstofflösung bestimmt wird. *Das Eindringen geschieht in breiter Front und ist unabhängig von irgendwie chen Gewebsstrukturen, insbesondere von den Gefäßscheiden; das Gehirn verhält sich dabei vielmehr wie eine einheitliche kolloidale Masse.*

Auch die Verteilung des Farbstoffes innerhalb der Liquorräume wird nicht durch Liquorströmungen reguliert, sondern folgt den Gesetzen der Diffusion und Schwere (*Sachs, Wilkins und Sams*).

Die mit bloßem Auge feststellbare Diffusion des Trypanblaus in Randzonen des Gehirns und Rückenmarks führt zunächst nur zur „diffusen Durchtränkung“ dieser Zonen. Im ersten Stadium besteht eine Diskrepanz zwischen makroskopischem und mikroskopischem Befund. Von der diffusen Durchtränkung sieht man bei stärkerer Vergrößerung gar nichts. Die Speicherung beschränkt sich in den ersten Tagen auf die mesodermalen Elemente der weichen Hämpe und der Gefäße (Pyrrolzellen *Goldmanns*). Es spricht aber alles dafür, daß der Farbstoff in der Phase der diffusen Durchtränkung, d. h. in gelöstem Zustand, seine Wirkung auf die Funktion der parenchymatösen Elemente ausübt, wie dies neuerdings *Klink*¹ wieder betont. (Zu einer ausgesprochenen „diffusen Färbung“ mit deutlicher Tinktion des Kerns kommt es nur bei schwerer Schädigung der Elemente). Die diffuse Durchtränkung ist die Voraussetzung dafür, daß evtl. (bei genügender Dosierung) innerhalb der Zonen später mit dem Mikroskop auch an den Glia- und Nervenzellen jenes Phänomen wahrgenommen werden kann, das wir als granuläre Speicherung bezeichnen. Die granuläre Speicherung bedeutet lediglich eine besondere Art der Verarbeitung des aufgenommenen Farbstoffes. Leider findet man immer noch das Vorurteil weit verbreitet, die granuläre Speicherung sei gleichbedeutend mit der Aufnahme des Farbstoffes in das Gewebe und wenn keine Speicherung nachweisbar sei, dann sei eben auch keine Farbstoffaufnahme erfolgt.

Charakteristisch für diese Anschauung ist eine sehr fleißige Arbeit von *Goudsmit*, deren Schlußfolgerungen, aber noch in der jüngsten Zeit einen verwirrenden Einfluß ausgeübt haben. *Goudsmit* polemisiert heftig gegen *Goldmann* und kommt zu dem Schluß, daß nach subarachnoidalner Injektion von Trypanblau nur die Zellen der Pia und der Gefäße (sowie das Ependym) den Farbstoff speichern. Gliazellen und besondere Nervenzellen nehmen den Farbstoff nicht auf, außer wenn durch die Injektion eine schwere lokale Schädigung stattgefunden hat (diffuse Färbung). Lebende Nervenzellen können den Farbstoff nicht speichern („Living ganglion cells did not store the dye“). Unsere Abb. 14 beweist ebenso wie die Bilder *Goldmanns, Mandelstamms* u. a. das Gegenteil. Aber es besteht kein tatsächlicher Widerspruch zwischen den Resultaten *Goudsmits* und den unsrigen. Warum sah *Goudsmit* keine granuläre Speicherung in Gliazellen und Nervenzellen? Die Antwort ist sehr einfach. Er hat seine Tiere — es waren Kaninchen wie bei uns — 12 bis 16 Stunden nach der Injektion getötet. Seine Experimente entsprechen also

¹ *Klink*, ein Schüler *Rickers* glaubt, daß das gelöste Trypanblau vom Nervensystem und von der innervierten Blutstrombahn aus weitgehenden Einfluß auf Leber und Niere ausübt.

unseren *akuten Versuchen*, bei welchen eine granuläre Speicherung in Gliazellen und Nervenzellen ebenfalls fehlt. *Goudsmit* schließt aber nun hieraus, daß das Trypanblau weder bei intravenöser noch bei subarachnoidalner Injektion die Nervenzellen zu färben vermöge. Das Farblosbleiben des Nervensystems beim ersten *Goldmannschen* Versuch habe nichts mit einer Blut-Gehirnschranke zu tun, sondern beruhe einfach darauf, daß die nervösen Elemente nicht fähig sind, Vitalfarbstoffe zu speichern. Speichern ist dem Autor aber offenbar gleichbedeutend, mit Aufnahme des Farbstoffes. Psychologisch am interessantesten ist dabei, daß *Goudsmit* das makroskopisch erkennbare Eindringen des Trypanblaus in die von mir geschilderten Randzonen gesehen haben muß, denn seine Abb. 4 läßt sie deutlich erkennen. Aber offenbar hat er auf das, was man nur mit dem bloßen Auge sieht, keinen Wert gelegt. Diese Einstellung ist leider nicht ganz vereinzelt.

Zweifellos ist das Phänomen der Speicherung stark überschätzt worden. Eine Bedeutung aber kommt ihm zu: Granuläre Speicherung ist gebunden an Vorgänge in der *lebenden Zelle*. Die granuläre Speicherung findet sich niemals beim Leichenversuch. An der Speicherung können ferner grundsätzlich *alle* Zellen innerhalb einer Farbstoffzone teilnehmen, aber es bestehen sehr erhebliche Differenzen bezüglich des Beginns und der Intensität. Hierauf haben *Mandelstamm* und *Krylow* in neuerer Zeit besonders hingewiesen. Die Speicherung beginnt in Zellen der weichen Häm und in Adventitialzellen der Gefäße (in den weichen Häm und innerhalb der Zonen im nervösen Gewebe); sie hat in diesen Elementen vorwiegend einen *grobkörnigen* Charakter. Wenn die Speicherung deutlich ausgesprochen ist; entsteht das Bild der „*Pyrrolzellen Goldmanns*“, unter Umständen kommt hier auch Phagocytose¹ in Betracht. Dagegen kommt in den Gliazellen und Nervenzellen nur die feingranuläre Speicherung vor und auch diese findet sich immer erst nach Ablauf einer bestimmten Zeit und bei einer bestimmten Konzentration des Farbstoffes im Gewebe. Nach *Mandelstamm* und *Krylow* folgt auf die Speicherung der mesodermalen Elemente zunächst die Speicherung der Glia und dann erst die der Nervenzellen. Erwähnt sei auch, daß sich die feinen Granula nur im Zelleib der Neuronen vorfinden, nicht in den Neuriten und auch nicht in den Dendriten. Die *Hortegaschen* Gliazellen unterscheiden sich in keiner Weise von den anderen Gliazellen (s. S. 299). D. h. also während die Angehörigen des reticulo-endothelialen Systems durch ihre besondere Speicherungsfähigkeit auffallen, speichern die *Hortegaschen* Zellen trotz des Farbstoffangebotes nur in dem mäßigen Grade, wie es die übrigen Gliazellen tun. Eine besondere Affinität bestimmter Nervenzellgruppen zum Trypanblau besteht nicht. Nervenzellen speichern eben überall da, wo graue Massen in den Randzonen liegen. Das makroskopisch festzustellende Hervortreten einzelner Zentren, durch besonders intensive Blaufärbung, wie dies an der *Substantia gelatinosa Rolandi* im Rückenmark und am Ammonshorn im Gehirn zu beobachten ist, beruht lediglich darauf, daß diese Zentren besonders reich an kleinen,

¹ Theoretisch besteht der Unterschied zwischen Phagocytose und Speicherung in folgendem: Bei der *Speicherung*, welche wir in erster Linie bei semikolloidalen sauren Farbstoffen beobachten, dringt der Farbstoff in das Zellinnere ein (diffuse Durchtränkung) und wird hier in weniger lebenswichtigen Teilen konzentriert und gewissermaßen ausgeschieden. So erzeugt die Zelle aus einer Farbstofflösung, die aus ultramikroskopisch kleinen Teilchen besteht, mikroskopisch sichtbare „*Granula*“. Bei der Phagocytose nimmt die Zelle Körper, welche schon vorher mikroskopisch sichtbare Größe besaßen, wahrscheinlich durch Änderung der Oberflächenspannung auf. Während zur Speicherung offenbar alle Zellen befähigt sind (vorausgesetzt, daß der Farbstoff an sie herangelangt), ist die Eigenschaft der Phagocytose bestimmten Zellarten vorbehalten. Phagocytose kann auf Speicherung folgen: Beim Untergang einer Zelle, die gespeichert hat, können die zusammengebackenen Farbstoffkörner von anderen Zellen durch Phagocytose aufgenommen werden.

dicht liegenden speicherungsfähigen Elementen sind. Umgekehrt erscheint weiße Substanz innerhalb der Zonen heller gefärbt; da die Nervenfasern nicht speichern, kommen hier als speicherungsfähige Elemente eben nur Gliazellen in Betracht.

Woollard vermißte vollständig jegliche Färbung an Glia- und Nervenzellen, obwohl er seinen Tieren (Katzen) eine ganze Reihe von Injektionen beigebracht hat. Der Grund dieses abweichenden Verhaltens ist unklar, man könnte an eine andersartige Beschaffenheit der benützten Trypanblaulösung denken. Bei *Woolsey* handelt es sich offenbar wieder um akute Versuche (einmalige Injektion); er beobachtete nur diffuse Färbung an Glia- und Nervenzellen. Auch *Gozzano* sah keine granuläre Färbung, weil er nur akute Versuche angestellt hat.

Es ist nun von verschiedenen Seiten (*Walter, Gaertner, Josephy* usw.) eingewandt worden, meine Versuche würden nichts besagen für die normale Durchlässigkeit der Membrana gliae limitans (S. 286), denn das Trypanblau sei ja ein Gift, welches das Gewebe schwer schädige; ich hätte ja selber darauf hingewiesen, daß dadurch eine Meningitis hervorgerufen werde. Dagegen erwidere ich (s. auch S. 287): 1. Auch sehr stark verdünnte Trypanblaulösungen, welche weder klinische Reizerscheinungen, noch anatomisch die Veränderungen der Meningitis hervorrufen, durchdringen die Membrana gliae limitans und zwar sehr schnell. 2. Auch andere ungiftige Stoffe durchdringen sofort — obwohl sie bei paraneuraler Einverleibung durch die Schranke zurückgehalten werden — die Membrana gliae limitans, wenn sie genügend feindispers sind; es sei nur an die von *Weed* und *Riser* mit seinen Mitarbeitern sogar beim Menschen benutzte isotonische Eisensalzlösung (das *Weedsche Gemisch*) erinnert (s. S. 329). 3. Farbstoffe, welche die nämlichen Entzündungerscheinungen an der Hirnhaut hervorrufen, dringen nicht ein, wenn sie größer dispers sind, dies gilt von der Tusche; sie sind also nicht imstande die Durchlässigkeit der Membrana gliae limitans zu ändern. Damit scheint mir der Hinweis auf die angeblich permeabilitätsändernde Wirkung der Giftigkeit entkräftet zu sein.

Manchen erscheint die Vorstellung, daß sich das Gehirn beim Eindringen von Farbstoffen vom Liquor aus ähnlich wie eine ungeformte kolloidale Masse verhalten soll, als zu grob mechanisch; *Josephy* nannte sie direkt „unsympathisch“. Ich meine, daß es viel eher grobmechanisch gedacht ist, wenn man sich nur an die im Mikroskop sichtbaren Strukturen hält; die jenseits des mikroskopisch Erkennbaren liegende kolloidale Struktur der Hirnmasse führt uns zu einer weit verfeinerten Vorstellung. Nach meiner Überzeugung sind wir ganz allgemein viel zu sehr befangen in den Vorstellungen, die wir uns auf Grund des mikroskopischen Bildes gemacht haben. *Wir vergessen oft über histologischen Einzelheiten, die Gewebsmasse als Ganzes.*

Wir kamen zu der Überzeugung, daß die Hypothesen von einer Zirkulation des Liquors innerhalb der nervösen Substanz, sei es von innen nach außen im Sinne von *Monakow*, sei es von außen nach innen im Sinne von *Mott, Ahrens* u. a. in den Farbstoffversuchen keine Stütze finden. Wir können ferner weder in den eigenen Experimenten, noch in

denen anderer Autoren einen Beweis dafür sehen, daß Liquor in den *Virchow-Robinschen* Gefäßscheiden vorhanden ist, welcher nach der Vorstellung mancher Autoren die Verbindung zwischen dem äußeren und dem „intramuralen“ Liquor herstellen soll, etwa gar auf dem Wege eines Zusammenhangs der *Virchow-Robinschen* Räume mit den pericellulären Räumen von *His*. Wir sehen endlich keinen Beweis dafür, daß überhaupt einen „intramuralen“ Liquor gibt, der nach *Lina Stern* und *Oppermann* alle nervösen Elemente umspülen und für ihre Ernährung verantwortlich sein soll.

2. Injektion in den inneren Liquor.

Das Trypanblau gelangt, wie wir sahen, schon bei der subarachnoidalnen Injektion gewöhnlich auch in die inneren Liquorräume. Dies geschieht meines Erachtens auf dem Wege der Verbindungen, welche zwischen äußeren und inneren Liquorräumen bestehen; in den Ventrikeln angelangt findet dann das Eindringen in eine schmale Zone der Hirnkammerwand statt; es entsteht die „Farbstoffzone entlang der inneren Oberfläche“ (S. 304). Es sei aber darauf hingewiesen, daß frühere Autoren das gleiche Bild in ganz anderer Weise gedeutet haben. So kam *Ahrens* auf Grund von Versuchen mit dem kolloidalen sauren Kongo-rot zu der merkwürdigen Vorstellung, der Farbstoff sei infolge eines zentripetalen Liquorstroms von außen nach innen quer durch die Hirnmasse hindurchgedrungen. Natürlich wäre dabei völlig unerklärt, wieso das Gehirn zwischen der äußeren und der inneren Zone ungefärbt bleibt.

Innerhalb der Zone entlang der inneren Oberfläche liegen wichtige Kerne der *Medulla oblongata*, deren Schädigung es durchaus verständlich macht, daß die Tiere bei stärkerer Dosierung rasch zugrunde gehen.

Mikroskopisch beobachtet man in der Farbzone entlang der inneren Oberfläche durchaus das gleiche Bild, wie es in der Farbzone an der äußeren Oberfläche beschrieben worden ist. Im chronischen Versuch, nach Zuführung erheblicherer Mengen, begegnet man einer feingranulären Speicherung in den Ependym- und Gliazellen sowie innerhalb von Nervenzellen, welche in dieser Zone liegen. Die Gefäße fallen wieder durch grobgranuläre Speicherung ihrer Adventitialzellen und im akuten Versuch durch stärkere diffuse Durchtränkung ihrer Wände in die Augen. Natürlich wird dabei niemand behaupten, daß deswegen die Gefäßscheiden den Weg bezeichnen, der den Farbstoff ins Gewebe geführt haben soll, denn hier besteht ja keine Kommunikation der Gefäßscheiden mit dem Liquorreservoir. Auch Anzeichen der entzündlichen Reaktion (kleinzellige Infiltrate) können in der inneren Zone genau so vorkommen, wie in der äußeren, so daß man von einer Farbstoffependymitis sprechen könnte.

Direkte Injektionen von Trypanblau bzw. Lithiumcarmin in die Ventrikel sind von *Kleestadt*, *Wislocki* und *Putnam* sowie von *Nañagas*

(nach Lampenrußhydrocephalus), *Peterhof* und neuerdings von *Mandl*-*stamm* vorgenommen worden. Alle haben ein Eindringen des Farbstoffes festgestellt. Dies Ergebnis ist von *Monakow* und seinen Schülern meines Erachtens durchaus zu Unrecht zugunsten der Theorie von einem zentrifugalen Liquorstrom gedeutet worden. Es handelt sich hier genau so um Diffusion wie beim Eindringen von der äußeren Oberfläche aus. Man hat sogar die gleichzeitig feststellbare Färbung an der äußeren Oberfläche im Sinne des zentrifugalen Liquorstroms gedeutet unter der irrig... aussetzung, daß eine direkte Kommunikation zwischen innerem ... äußerem Liquor nicht bestehe.

Die meisten Autoren haben sich auf eine einmalige Injektion in die Seitenventrikel beschränkt. Bemerkenswert ist, daß bei der dementsprechend geringfügigen Speicherung der Farbstoff mikroskopisch fast ausschließlich in den Gefäßwandzellen wiedergefunden wurde. Dies entspricht der allgemeinen Erfahrung, daß diese Elemente innerhalb einer vom Farbstoff durchtränkten Zone als erste das Phänomen der Speicherung aufweisen. Die Adventitialzellen haben eben, so wie andere Elemente des reticulo-endothelialen Systems, eine besonders ausgebildete Fähigkeit zur Trypanblauspeicherung.

In jüngster Zeit hat *Jorns* einmal semikolloidale saure Farbstoffe wie Trypanblau und Lithiumcarmin und sodann das etwas mehr diffusible Trypanrot bei Kaninchen und Hunden in die Ventrikel eingespritzt (0,1—0,3 einer 1,0—1,5%igen Lösung). Gewöhnlich wurde auch hier nur eine einzige Injektion gemacht. Die Ergebnisse sind offenbar denen unserer *akuten* Versuche an die Seite zu setzen. Dem entspricht, daß bei makroskopisch deutlich erkennbaren Zonen (ventral stärker als dorsal) das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung geringfügig war. Die „diffuse Durchtränkung“ beherrscht eben, wie der Autor selber hervorhebt, das Bild. Granuläre Speicherung wurde nur in sehr bescheidenem Maße in Gliazellen und Nervenzellen gefunden und auch das Ependym beteiligte sich daran nur wenig. (Der Autor verweist darauf, daß *Peterhof* bei größeren Farbstoffmengen, aber bei kurzer Versuchsdauer überhaupt keine Speicherung in den Ependymzellen feststellen konnte.) Im Gegensatz dazu speichern die adventitiellen Zellen der Gefäßwände den Farbstoff wieder verhältnismäßig reichlich, auch dann wenn das Angebot gering ist. Die Endothelzellen bleiben aber frei. Bei Verwendung des etwas diffusibleren Trypanrots war die makroskopisch erkennbare Farbstoffzone etwas tiefer als bei den Trypanblauversuchen; die Speicherung ist im allgemeinen noch geringer, aber die Adventitialzellen sind wiederum bevorzugt. Der Autor bekennt sich auch zu der Ansicht, daß die Farbstoffzonen in den Kammerwänden durch Diffusion zustandekommen. „Sowohl die Ausbreitung der Farbstofflösungen im Hirngewebe als auch die Speicherungsvorgänge lassen die Abhängigkeit von der Dispersität des gelösten Stoffes erkennen.“ Die Tatsache, daß auch bei geringem

Angebot eine deutliche Speicherung in den Adventitialzellen eintritt, läßt den Autor vermuten, daß „die Hirngefäße an der Liquorresorption maßgebend beteiligt sind“. Auf das bei vielen Untersuchern im Vordergrund des Interesses stehende Problem der Liquorresorption gehe ich hier absichtlich nicht ein.

Jorns ist sich übrigens klar darüber, daß eine Resorption des Liquors im Hirngewebe ihre engen Grenzen haben muß, weil man sich ja sonst das Zustandekommen des Hydrocephalus occulus nicht erklären könnte.

Ein Teil der Wand der Hirnkammern wird vom Plexusepithel gebildet. Sicher ist, daß makroskopisch dementsprechend auch hier eine Färbung eintritt (s. Abb. 10). Mikroskopisch fand *Kleestadt*, der bei jungen Ziegen wiederholt Lithiumcarmin injiziert hatte, eine deutliche Speicherung in den Plexuszellen, ebenso *Mandelstamm* in einem seiner Fälle und zwar sowohl in den Plexusepithelien als auch in den Histiocyten des Stomas. Dagegen erhielten *Peterhof* und *Jorns* mit den geringen Dosen, die sie anwandten und der kurzen Dauer der Versuche, keine Speicherung. Wenn ich diese Ergebnisse mit den eigenen vergleiche, so kann zusammenfassend gesagt werden, daß es im Plexus beim Farbstoffangebot vom Liquor her zu einer diffusen Durchtränkung kommt, der aber erst bei höherer Dosierung eine Speicherung folgen kann. Zugunsten einer elektiven Resorptionsfunktion des Plexus im Sinne von *Askanazy* und *Dietrich* sprechen die Versuche jedenfalls nicht.

Es ist auffällig, daß der Plexus beim Angebot der nämlichen Farbstoffe vom Blut her wenigstens in seinem Stromaanteil schon ziemlich bald eine ziemlich erhebliche Speicherung aufweist. Dabei kann das Angebot vom Blut her doch jedenfalls nicht größer sein als das Angebot vom Liquor her bei intraventrikulärer Injektion. Man hat nun auch die anderen Stellen im Gehirn, welche bei paraneuraler Zuführung im Gegensatz zum übrigen Gehirn das Trypanblau aufnehmen (Boden des 3. Ventrikels, Area postrema usw.), auf ihr Verhalten bei der Zuführung des Farbstoffes vom Liquor her geprüft. Es fand sich, ähnlich wie im Plexus, keine oder nur eine geringe Speicherung. *Mandelstamm* kam sogar zu der Auffassung, daß sich diese Stellen mehr ablehnend verhalten wie ihre Umgebung, da er hier selbst die Speicherung in den Gefäßwandzellen vermißte. Darnach müßte man ein diametral entgegengesetztes Verhalten dieser Stellen bei paraneuraler und endoneuraler Trypanblauinjektion annehmen, was zur Zeit allerdings schwer erklärt werden kann.

3. Injektionen in die Hirnsubstanz.

Bei dem Versuch Trypanblau unmittelbar in die Hirnsubstanz zu injizieren gelingt es nur bei Anwendung eines höheren Druckes größere Mengen einzuverleiben. Während bei der Injektion in den Liquor die Stoffe in der freien Flüssigkeit rasch diffundieren können, finden sie in der festen Masse des Gehirns andere Verhältnisse vor. Durch die Anwendung eines höheren Druckes werden natürlich leicht komplizierende Läsionen des Gewebes hervorgerufen. Darum haben einige Autoren mit dem Farbstoff gefüllte Glasröhren, die am einen Ende offen waren,

in das Organ versenkt. Man findet dann makroskopisch eine circumscripte Blaufärbung des Gewebes in der Umgebung der Capillare.

Bei der mikroskopischen Untersuchung (*Mandelstamm, Schaltenbrand* und *Putnam*)¹ kehrt nun genau dasselbe Bild wieder, wie es bei der subarachnoidalnen und bei der ventrikulären Injektion vorgefunden wurde. Wieder sind es die Adventitialzellen der Gefäße, welche durch ihre grobkörnige Speicherung am meisten in die Augen fallen. *Schaltenbrand* und *Putnam* sagen ganz in unserem Sinne: „Diese Tatsache läßt sich mit der Annahme vereinigen, daß die Farbe das Hirn diffus durchdringt, wie ein Stück Gelatine. Die auffallend starke Anhäufung des Farbstoffes in bestimmten Zellen ist eher ein Maß für die phagocytische Kraft dieser Zellen als die Folge bestimmter präformierter Saftströmungen. Die besondere Anhäufung entlang den Gefäßen weist auf den Mechanismus des cellulären Abtransportes hin. Es spricht unseres Erachtens nichts dafür, daß die Farbe in gelöstem Zustand sich vorzugsweise in den *Virchow-Robinschen* Räumen ausgebreitet hätte.“

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Experimente mit Injektion von Trypanblau in die Ventrikel und direkt in die Gehirnmasse ebenfalls keinen Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Liquorströmungen im Gehirn ergeben haben. Die Tatsachen sprechen überhaupt nicht für das Vorhandensein eines intramuralen Liquors; sie lassen sich vielmehr ungezwungen durch die Annahme erklären, daß das Gehirn sich dem Eindringen des Farbstoffes gegenüber ähnlich verhält, wie eine ungeformte kolloidale Masse ohne freie Flüssigkeit.

4. Anwendung der Experimente mit endoneuraler Injektion auf die menschliche Physiologie und Pathologie.

Wie beim ersten, so ist auch beim zweiten *Goldmannschen* Experiment die Übertragung vom Tierversuch auf den Menschen möglich. Dies ergeben Versuche an menschlichen Leichen und auch am lebenden Menschen.

1. Versuche an der *menschlichen Leiche* mit subarachnoidalner Injektion von Trypanblau sind von *mir* schon 1923 angestellt worden. Der Farbstoff wurde nach lumbaler und suboccipitaler Punktions eingeführt. Ich berichte hier ausführlicher über die Ergebnisse.

Die Ausbreitung an der Oberfläche geschieht analog den Erfahrungen des Tierversuches. An der äußeren Oberfläche füllen sich sehr rasch die Zisternen des Rückenmarkes und der Hirnbasis. Von der großen Basalzisterne gelangt der Farbstoff durch die 3 Zisternen, welche den 3 großen Fissuren entsprechen, an die Konvexität des Gehirns: Durch die

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Frau *Zand* veröffentlicht soeben eine Mitteilung (Revue neur. 1933 I, 744–749), wonach bei intracerebraler Injektion von Trypanblau eine Speicherung im Ependym und im Plexusepithel auf der Seite der Einspritzung auftrat.

Cisterna fissurae transversae an die Oberfläche des Mittelhirns und Zwischenhirns, durch die Cisterna fissurae lateralis Sylvii an seitliche Teile der Konvexität des Endhirns und endlich durch die Cisterna fissurae interhemisphäricae an allerdings sehr eng begrenzte mediane Abschnitte des Endhirns. Der überwiegende Hauptteil der Konvexität des Endhirns bleibt dem Farbstoff, wenn nicht stärkerer Druck angewandt wird, unerreichbar. Wenn man suboccipital injiziert, so werden bei gleicher Farbstoffmenge größere Abschnitte der Konvexität erreicht, als bei lumbaler Injektion. Bei suboccipitaler Punktionsöffnung breitet sich der Farbstoff auch meist (in individuell verschiedener Weise), über größere Teile der inneren Oberfläche, den 4. Ventrikel, den Aquädukt, den 3. Ventrikel und hie und da auch die Seitenventrikel aus.

Auf dem Querschnitt kann man wiederum, wenn man einige Zeit nach der Injektion wartet, den Farbstoff in die Hirnsubstanz selber eindringen sehen. Wieder erkennt man eine schmale Zone entlang den farbstoffhaltigen Partien der äußeren Oberfläche und eine meist noch schmälere Zone entlang der vom Farbstoff erreichten Teile der inneren Oberfläche. Nach mehreren Stunden haben die Zonen durchschnittlich wieder die Tiefe von $1/2$ —1 mm erreicht. Natürlich steht aber die Randzone von 1 mm Tiefe beim menschlichen Gehirn in einem ganz anderen Verhältnis zur Gesamtfläche als beim Kaninchengehirn mit seinem so sehr viel kleineren Querschnitt, bei dem alle Strukturen auch viel enger beieinander liegen. So liegen im Kaninchengehirn innerhalb einer Randzone von $1/2$ —1 mm Tiefe mehrere Rindenschichten, während beim Menschen nur die oberflächlichsten Lagen der ersten Schicht, d. i. die vorwiegend gliöse „Deckschicht“, in diese Zone fallen. Auf dem Rückenmarksquerschnitt umfaßt die Trypanblauzone beim Kaninchen einen beträchtlichen Teil der weißen Substanz, beim Menschen dagegen nur die Fromannsche Randzone und am Hinterhorn das Lissauersche Gebiet und einen Teil der Wurzeleintrittszone. Mit anderen Worten beim menschlichen Zentralorgan dringt das Trypanblau zwar auch in die Masse selber ein, erreicht aber mit Ausnahme der Wurzeleintrittszone im Rückenmark kaum irgendwo nervöse Elemente. Auch die Zentren am Boden der Rautengrube liegen zu tief um erreicht zu werden.

2. Erfahrungen über die Verteilung des Trypanblaus nach subarachnoidalner Injektion beim lebenden Menschen scheinen nicht vorzuliegen. Wir müssen hier zum Vergleich Versuche heranziehen, welche Marinesco und Draganesco sowie später Cestan, Riser und Laborde mit diffusibleren Stoffen, mit Ferrocyanwasserstoff-Salz-Lösungen, beim Menschen angestellt haben. Die zuletzt genannten Autoren verwandten das isotonische Gemisch von Weed, das keine Reizerscheinungen hervorruft soll (näheres s. S. 329). Nach dem 6 Stunden später erfolgten Tod wurde das Gehirn in Formol, dem verdünnten Salzsäure zugesetzt worden war, fixiert zur Herstellung der Berliner Blaureaktion. Mikroskopisch

fanden sich wieder blaue Körner in den subarachnoidalen Räumen (gehäuft in den Wänden der dort befindlichen Gefäße) sowie darunter in einer Zone der Hirnsubstanz von 1—2 mm Tiefe. Auch hier wieder fand sich eine Ansammlung der Körner in der Wand intracerebraler Gefäße und zwar hier auch noch etwas weiter in die Tiefe reichend. Im Gebiet der Medulla oblongata gelangt das Salz von der inneren Oberfläche aus auch in das Gebiet der oberflächlich liegenden Hirnnervenkerne am Boden der Rautengrube. Am Rückenmark, wo sich an der hinteren Oberfläche eine erheblich stärkere Imprägnation findet als an der vorderen, liegen die Niederschläge im Organ selber auch wieder in einer Randzone entlang der gesamten äußereren Oberfläche. Am meisten gehäuft sind sie im Gebiet der Eintrittszone der hinteren Wurzeln, woraus Folgerungen bezüglich der Pathogenese der Tabes gezogen werden. Es wird betont, daß das Salz im Rückenmarkbereich nirgends die graue Substanz erreicht, bis auf die äußersten Partien des Hinterhorns. Allerdings betrug die Einwirkungsdauer bei diesem Experiment *Risers* auch nur 6 Stunden. Fraglos ist die gefärbte Zone immer noch erheblich breiter als man sie bei der Anwendung des semikolloidalen Trypanblaus nach einer Einwirkungsdauer von 6 Stunden zu erwarten hätte.

Merkwürdig ist, daß *Gennerich* bei Versuchen an Leichen von Metalluetikern mit 1—3%iger Ferrocyanalkalilösung die Niederschläge (mit 1%iger Kupfersulfatlösung) durch den gesamten Querschnitt der Großhirnrinde hindurch verfolgt hat, während sich bei syphilisfreien Leichen gar keine Niederschläge fanden (Bestätigung ist bisher meines Wissens noch nicht erfolgt). *Riser* schließt aus seinen Experimenten (im Gegensatz zu *Gennerich*), daß der *Therapie* mit Injektion von Medikamenten in den äußeren und auch in den inneren Liquor enge Grenzen gezogen sind. Die Meningen zwar und die in ihnen liegenden Nervenwurzeln werden in großer Ausdehnung leicht erreicht, von dem darunterliegenden Parenchym jedoch gelangen nur in die oberflächlichsten Lagen mit dem Stoff in Berührung. (Dies dürfte aber meines Erachtens für diffusible Stoffe bei langer Einwirkungsdauer doch nicht völlig zutreffen.) Daher, folgert *Riser*, kann eine solche Behandlungsweise nur bei Meningitiden und Meningoencephalitiden sowie bei Radiculitiden (Tabes) in Betracht kommen, vorausgesetzt daß große Mengen Liquor entfernt und durch entsprechende Mittel ersetzt werden. Entzündungsprozesse, welche sich sehr in der Tiefe und außerdem vorwiegend an der Konvexität abspielen, wie der Prozeß der Paralyse, können auf diese Weise überhaupt nicht erreicht werden. Daß intraventrikuläre Injektionen noch weniger weit führen, geht aus den Experimenten auch hervor.

Nach meinen Leichenversuchen zu urteilen würde das Trypanblau auch beim lebenden Menschen, vielleicht abgesehen von der Wurzel-eintrittszone, kaum irgendwo mit nervösen Elementen in Berührung kommen, insbesondere wären die Nervenzellen überall vor ihm geschützt,

weil sie tiefer liegen. Wir haben bereits die Tatsache betont, daß je größer der Umfang des Querschnittes des Organes ist, desto weniger funktionstragende Strukturen in die Farbstoffzonen fallen. Dieser von den Autoren bisher noch gar nicht berücksichtigte Umstand erklärt aber meines Erachtens ohne weiteres, daß größere Tiere bei der subarachnoidalen Trypanblauinjektion viel seltener schwere Reiz- und Lähmungserscheinungen bekommen wie kleine Tiere. Schon *Goldmann* ist es aufgefallen, daß er beim Hund nur ausnahmsweise die Krämpfe beobachten konnte, welche beim Kaninchen bei höheren Dosen immer auftraten. Auch Differenzen zwischen den Angaben *Goldmanns* über die Giftigkeit des Trypanblaus und den Angaben anderer Autoren, welche nur an Hunden oder Katzen gearbeitet haben, können sich auf diese Weise erklären.

Nach meinem Dafürhalten kommt eine endoneurale Behandlung beim Menschen nur dann in Betracht, wenn man diffusible Stoffe verwendet.

Auf die Bedeutung des zweiten *Goldmannschen* Versuches für die *menschliche Pathologie* habe ich schon früher besonders hingewiesen. So wie sich der Farbstoff im Experiment nach lumbaler oder suboccipitaler Injektion in höchst charakteristischer Weise über ganz bestimmte Teile der Oberflächen ausbreitet, genau so verteilen sich Fremdkörper, welche beim Menschen im Laufe einer Erkrankung in die Liquorräume gelangen. Sehr eindrucksvoll ist das Bild der subarachnoidalnen Blutung, wenn das Blut, sei es im Bereich des Rückenmarkes, sei es an der Hirnbasis, in größeren Mengen in die Liquorräume gelangt. Es kann dabei eine totale Injektion der subarachnoidalnen Räume des Rückenmarkes und sämtlicher Zisternen des Gehirns entstehen.

In der nämlichen Weise breitet sich die entzündliche Reaktion aus, welche dem Eindringen von Erregern in die Liquorräume und seiner Verteilung folgt; es entsteht dann das bekannte Bild der basalen *Meningitis*. Auch das Trypanblau ruft ja eine Meningitis hervor, welche der Ausbreitung des injizierten Fremdkörpers parallel geht. In den Zisternen sammeln sich die Fremdstoffe an und ebenda finden wir auch jeweils den höchsten Grad der Entzündung. Die Konvexität des Endhirns wird nur auf dem Wege der Cisterna fissurae lateralis Sylvii erreicht, große Teile bleiben lange von der Entzündung verschont, wenigstens bei akuten Prozessen. Umgekehrt beschränkt sich die Entzündung bei primärer Infektion der Meningen der Konvexität unter Umständen lange Zeit auf diese.

Ich habe ferner darauf aufmerksam gemacht, daß die basale Meningitis fast stets von einer *Ependymitis* begleitet wird, so wie der Ausbreitung des Farbstoffes an der äußeren Oberfläche im zweiten *Goldmannschen* Versuch stets auch eine Ausbreitung an der inneren Oberfläche parallel geht und der Trypanblaumeningitis eine Trypanblauependymitis entspricht. Die sog. *Ependymitis granularis* ist das bleibende Residuum

der akuten Ependymitis und sie ist meines Erachtens das sichere Kennzeichen einer durchgemachten Meningitis. Das regelmäßige Vorkommen der Ependymitis granularis bei der progressiven Paralyse hat meines Erachtens nichts mit dem paralytischen Prozeß zu tun, sondern ist auf eine früher durchgemachte Meningitis luica zu beziehen, von der anscheinend kein Paralytiker verschont geblieben ist.

Bei den meisten Meningitiden sind vom Zentralorgan selber nur oberflächliche Randzonen vom Entzündungsprozeß ergriffen; man spricht dann von *Meningoencephalitis*. Regelmäßige Komplikationen der Meningitis sind die Neuritis der durch die Zisternen hindurchziehenden Hirnnervenwurzeln und die Arteriitis der basalen Gefäße, welche ja auch alle im Subarachnoidalraum verlaufen. Auch hier finden wir Analogien im Farbstoffversuch.

Bei den meisten Encephalitiden finden wir dagegen ganz andere Ausbreitungstypen. Bei der progressiven Paralyse z. B. verteilt sich die entzündliche Reaktion über große Abschnitte des Rindengraus in seinem ganzen Querschnitt und über das gesamte Grau des Streifenhügels. Hier bestehen keinerlei Beziehungen zu den Oberflächen. Man kann hier vielmehr daran denken, daß eine Ausbreitung der Erreger vom *Blut* aus stattgefunden hat.

Das Wesentliche ist, zusammengefaßt, daß bei der Ausbreitung einer Noxe vom Liquor aus (wenn lumbal oder suboccipital injiziert wurde) ausgedehnte Teile der *äußeren und inneren Oberfläche* ergriffen werden, wobei mit der Erkrankung der weichen Hämäte auch die in ihnen eingebettet liegenden Nervenwurzeln und Gefäße gefährdet werden; *dagegen pflegen vom Zentralorgan selber nur Randzonen zu erkranken*¹.

Auch zur Erklärung der sog. *Randdegeneration des Rückenmarkes* sind die Experimente mit Injektion von Farbstoffen in den Liquor von großer Bedeutung.

Endlich haben *Hallervorden* und ich² versucht, die Erfahrung über die Diffusion von Farbstoffen im Gehirn für die Pathogenese der Entmarkungskrankheiten nutzbar zu machen. Danach kommt bei der multiplen und bei der diffusen Sklerose die Diffusion eines myelinauflösenden Stoffes — im ersten Fall hauptsächlich aus intracerebralen Gefäßen, im zweiten Falle besonders vom inneren Liquor aus — in

¹ Näheres siehe in meiner Bearbeitung des Kapitels Encephalitis in *Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten* sowie in den von mir bearbeiteten Kapiteln der Anatomie der Hirnblues und der Paralyse in *Bumkes Lehrbuch der Psychiatrie*.

Bei der Encephalitis epidemica, der *Economoschen* Krankheit, erinnerte mich die Ausbreitung der entzündlichen Reaktion zunächst an die Ausbreitung vom Liquor aus, indessen gibt es eine Reihe von Tatsachen, welche hiermit nicht übereinstimmen; vielleicht kommt hier der Nervenweg in Betracht (S. 346).

² *Hallervorden, J. u. H. Spatz*: Über die konzentrische Sklerose und die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Ausbreitung von Entmarkungsprozessen. *Arch. f. Psychiatr.* **98**, 641—701 (1933).

Betracht. Bei der seltenen konzentrischen Sklerose liegt der Sonderfall der „rhythmischen Diffusion“ vor. Die Entstehung der kugelschalenartig angeordneten Entmarkungsherde bei der konzentrischen Sklerose wird mit der Entstehung der *Liesegangschen* Ringe im kolloiden Medium verglichen (s. S. 330).

II. Vitale Färbung mit diffusiblen sauren Farbstoffen.

Diffusible Farbstoffe sind keine „guten“ Vitalfärbemittel, weil sie rasch ausgeschieden werden und es zu keiner granulären Speicherung kommt; außerdem sind sie schwer fixierbar. Dafür vermögen sie die Schranken zu überschreiten.

a.) Bei paraneuraler Einverleibung.

In einer systematischen Studie haben *Krebs* und *Wittgenstein* nachgewiesen, daß höher disperse saure Farbstoffe die *Blut-Liquorschranke* leicht überschreiten. Geprüft wurden Uranin, Chrysolin, Patentblau V, Äsculin, Eriocyanin, Orange-G, Lichtgrün F. S. und Säurefuchsins, nach intravenöser Injektion. Bei genügender Dosierung gelang es den Autoren stets, diese Farbstoffe im Liquor wieder zu finden. Es mußten allerdings nicht unerhebliche Dosen verwendet werden, damit eine entsprechende Konzentration im Blute zustande kam, welche bei sauren Farbstoffen eine Voraussetzung zum Übertritt ist. Ernsthaftere Giftwirkungen von Seiten des Zentralnervensystems wurden dabei nicht beobachtet; kein einziges Tier ist an den Folgen der Einspritzung eingegangen. Die Autoren suchten ferner nachzuweisen, daß auch verschiedene andere nicht farbige, diffusible anodische Substanzen in den Liquor unter der Voraussetzung übertreten, daß die Stoffe in nicht zu geringer Konzentration im Blute vorhanden sind. Für einzelne diffusible saure Farbstoffe war es schon vor *Krebs* und *Wittgenstein* bekannt, daß sie vom Blut aus in den Liquor übertreten können; dies gilt besonders für das Fluorescin bzw. für das ihm nahe verwandte Uranin. *Kafka* hat schon 1912 die gute Permeabilität des Uranins bei Versuchen am Menschen benutzt. Später haben dies *Schönfeld* und *Leipold* bestätigt; diese Autoren wiesen ferner den Übertritt des Äsculins in den Liquor nach. *Karczag* und *Paunz* fanden ebenso wie *Flatau* das Säurefuchsins im Liquor wieder und zwar in seiner farblosen Carbinolform, welche durch verdünnte Salzsäure in die farbige Form zurückgeführt werden konnte. Wenn *Lina Stern*, wie auch andere Autoren mit solchen Farbstoffen ein negatives Resultat erhielt, so liegt das offenbar an zu geringer Dosierung. Von besonderer Bedeutung ist es, daß es *Schaltenbrand* und *Putnam* gelang, mit der binocularen Lupe den Übertritt des Fluorescins vom Blut in den Liquor direkt zu beobachten. Sie sahen, wie der Farbstoff aus dem Plexus und in geringeren Mengen aus den Gefäßen der Meningen austrat und den Liquor färbte.

Bezüglich des Verhaltens der diffusiblen sauren Farbstoffe an der *Blut-Gehirnschranke* liegen nur relativ wenige Beobachtungen vor¹. *Krebs* und *Wittgenstein* haben nämlich nur den Liquor ihrer Tiere untersucht, also nur die Blut-Liquorschranke geprüft; die Gehirne ihrer Tiere wurden offenbar nicht angesehen. Dagegen finden sich bei *Schaltenbrand* und *Putnam* auch Angaben bezüglich des Gehirns. Sie beobachteten nämlich eine leichte Verfärbung der grauen Substanz, die aber viel weniger intensiv war als die jeweilige Färbung des Liquors. *Julius Schuster* sah nach intravenöser Injektion von allerdings sehr großen Mengen von Methylblau bei Kaninchen eine Blaufärbung der grauen Substanz des Zentralorgans bei fehlender oder nur ganz geringer Färbung der weißen Substanz; der Effekt konnte durch Zusatz von Formalinessigsäure noch gesteigert werden. Auf die von *Schuster* zitierte Theorie der „Elektropie“ von *Karczag* kann hier nicht näher eingegangen werden, ebenso wenig auf die verwandten Theorien von *R. Keller* über die „Elektrohistologische Färbungsreaktionen“.

Zusammenfassend ist zu sagen: Während die semikolloidalen sauren Farbstoffe die Blut-Liquorschranke nur bei ungewöhnlich hohem Spiegel im Blut, die Blut-Gehirnschranke praktisch überhaupt nicht zu überschreiten vermögen, permeieren die diffusiblen sauren Farbstoffe bereits unter physiologischen Bedingungen, evtl. schon nach einmaliger Injektion, die Blut-Liquorschranke und bei höherer Dosierung auch die Blut-Gehirnschranke. Anders ausgedrückt: *Die Permeabilität anodischer Farbstoffe ist abhängig von ihrem Dispersitätsgrad. Dabei wird zuerst die Blut-Liquorschranke überschritten und dann evtl. auch die Blut-Gehirnschranke.*

Der Faktor der Dispersität, dessen allgemeine Bedeutung für die Permeabilität der sauren Farbstoffe schon lange erkannt worden ist, spielt also zweifellos auch beim Eindringen in das Zentralorgan eine wichtige Rolle. Wie ist aber der Unterschied zwischen dem Verhalten der Blut-Liquorschranke und dem der Blut-Gehirnschranke zu erklären? *Krebs* und *Wittgenstein* betonen, daß nicht nur der Dispersitätsgrad der Farbstoffe und nicht nur die Beschaffenheit der semipermeablen Grenzmembran bei der Permeabilität eine Rolle spielen, sondern außer dem Ladungssinn der permeierenden Stoffe *auch die Beschaffenheit des Milieus zu beiden Seiten der Membran*. Ist auf der einen Seite einer semipermeablen Membran eine eiweißreiche, auf der anderen eine eiweißarme Flüssigkeit, so werden Krysalloide leichter permeieren als Kolloide und

¹ Eigenartig ist die Beobachtung von *Syz*, wonach bei Fröschen nach Injektion von Säurefuchsin in den Rückenlymphsack, dann eine von Krämpfen begleitete gleichmäßige Durchtränkung der Gehirn- und Rückenmarksubstanz eintritt, wenn gleichzeitig eine schwere Verletzung des Vorderhirns stattgefunden hatte. Wieder mußte dabei durch Zusatz von HCl die farblose Verbindung in die farbige übergeführt werden.

nach der *Donnanschen* Regel Anionen leichter als Kationen. Tatsächlich permeieren basische Farbstoffe die Blut-Liquorschranke außerordentlich schlecht, wie wir noch sehen werden (S. 335). Die Tatsachen, welche bezüglich der Permeabilität der *Blut-Liquorschranke* durch Farbstoffe gefunden worden sind, entsprechen sehr wohl den theoretischen Voraussetzungen, wenn man bedenkt, daß das Blut eine eiweißreiche, der Liquor eine eiweißarme Flüssigkeit ist. Ich glaube nun, daß die bisher gefundenen Verhältnisse an der *Blut-Gehirnschranke* ebenfalls mit diesen theoretischen Voraussetzungen in Einklang zu bringen sind. *Krebs* und *Wittgenstein* ist dies entgangen, weil sie die Blut-Gehirnschranke überhaupt nicht berücksichtigt haben. An der Grenze zwischen Blut und Gehirn haben wir zweifellos ganz andere Milieuverhältnisse als an der Grenze von Blut und Liquor; an der ersten dürfte das Hirngewebe das eiweißreichere Milieu sein. *Krebs* und *Wittgenstein* haben gefunden, daß die sauren Farbstoffe unter sonst gleichen Bedingungen relativ langsam aus dem Blut in die Gewebe abwandern. Zu den Geweben ist aber auch das Hirngewebe zu rechnen und damit kann man erklären, daß die sauren Farbstoffe vom Blut aus in das Gehirn relativ schlechter eindringen als in den eiweißarmen Liquor. Bezuglich der basischen Farbstoffe müßte es nach der Theorie umgekehrt sein. Tatsächlich ist es auch so. Die basischen Farbstoffe permeieren sehr schlecht in den Liquor, dagegen kann man nachweisen, daß sie leicht in das Gehirn eindringen (*Friedemann* und *Elkeles*) entsprechend der allgemeinen Beobachtung, daß sie rasch das Blut verlassen um in die Gewebe einzudringen, wo sie wahrscheinlich an das Eiweiß adsorbiert werden. Bei der Permeabilität der basischen Farbstoffe scheint übrigens der Dispersität nach den bisher vorliegenden Befunden gar keine erhebliche Rolle zuzukommen.

Bei der Permeabilität der Schranken *sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen*: Die Dispersität der Farbstofflösungen, ihr Ladungssinn und die Beschaffenheit des Milieus zu beiden Seiten der Schranken. Das verschiedene Verhalten der semipermeablen Membran (= Endothel der Capillaren nach unserer Auffassung) an der Grenze von Blut-Liquor einerseits und an der Grenze von Blut-Gehirn andererseits könnte erklärt werden, auch wenn man die gleiche Porengröße der Membranen voraussetzt (vgl. S. 339 und *Walter*, S. 210f.).

b) Bei endoneuraler Injektion.

E. Guttmann fand, daß sich diffusible saure Farbstoffe bei suboccipitaler Einverleibung in den Liquor in den Liquorräumen im Prinzip in der nämlichen Weise ausbreiten wie die kolloidalen sauren Farbstoffe, nur können sie noch leichter größere Teile der Oberfläche erreichen. Wesentlich ist, daß auf dem Querschnitt die gefärbten Zonen innerhalb des Zentralorgans (beim akuten Versuch) tiefer sind als im Trypanblauversuch. Die Tiefe der Farbzonen entsprach dem Diffusionsfortschritt in Gelatine.

Jorns stellte fest, daß das Trypanrot entsprechend seiner etwas besseren Diffusibilität bereits tiefer einzudringen vermag als das Trypanblau. Im chronischen Versuch vermißt man entsprechend der Diffusibilität der Farbstoffe das Bild der granulären Speicherung.

Hier sei der Experimente mit Salzen der *Ferrocyanwasserstoffäsäure* gedacht, weil diese durch eine Farbreaktion (Berlinerblau-Reaktion) nachgewiesen werden können. Vorausgeschickt sei, daß bei paraneuraler Einverleibung ein Übertritt der Ferrocyanalsalze durch die Blut-Liquorschranke von den meisten Autoren (*Lewandowsky*, *Stern* und *Gautier*, *Loeper* und *Laubry*, *Wislocki* und *Putnam*) negiert wird. *Cavazzani* und neuerdings *Krebs* und *Wittgenstein* erhielten allerdings bei intravenöser Injektion von hohen Dosen eine positive Berlinerblau-Reaktion im Liquor. Der Übertritt ist also offenbar möglich, erfolgt aber nur bei höherer Konzentration im Blut. Daß andererseits bei subarachnoidalner Injektion sofort eine positive Reaktion eintritt, ist schon von *Bruno* und *Lewandowsky* betont worden und von *Bruno* auch nach intracerebraler Injektion. In neuerer Zeit hat nun bekanntlich *Weed* und ihm folgend unter anderen *Foley*, *Wislocki* und *Putnam*, *Knor*, *Riser* und *Gadrat* Ferrocyanwasserstoffsalzlösungen vielfach zur subarachnoidalnen Injektion verwandt. *Weed* führte dazu ein Gemisch von Ferrocyanalkalium und Eisenammoniumcitrat ein, das isotonisch und völlig reizlos sein soll. Die Gehirne werden dann in Formalin, dem verdünnte Salzsäure zugesetzt ist, fixiert. Die mikroskopisch feststellbaren blauen Körner haben natürlich nichts mit den Speicherungskörnern des Trypanblaus zu tun, sondern sie sind Niederschlagsprodukte. Wie aus den Versuchen von *Riser* und *Gadrat* hervorgeht, erfolgt die Farbreaktion im Zentralorgan wiederum innerhalb von *Randzonen*, die zwar auch noch ziemlich schmal, aber doch offensichtlich erheblich tiefer sind als die Trypanblauzonen. *Weed* selber legt das Hauptgewicht auf die mikroskopische Untersuchung. Es fällt auf, daß die Niederschläge besonders gehäuft in den Gefäßwänden auftreten und zwar sowohl in den subarachnoidalnen Räumen, als auch in den Zonen innerhalb der Hirnmasse. Innerhalb des Zentralorgans gehen die Niederschläge in den Gefäßwänden gelegentlich auch etwas weiter in die Tiefe, als die Zone als Ganzes reicht (*Gadrat*). Hieraus hat man nun den Schluß gezogen, daß die Eisensalzlösung auf dem Wege über die *Virchow-Robinschen* Räume in das zentralnervöse Gewebe eindringe. Aber *Weed* selber betont, daß es ihm nur unter Anwendung ganz unphysiologischer Bedingungen (hoher Druck, gleichzeitige intravenöse Injektion stark hypertoner Salzlösungen Verbluten der Tiere aus der Carotis) gelungen sei, eine ausgiebige „Injektion“ der *Virchow-Robinschen* Räume zustande zu bringen. Meines Erachtens geht aus den Versuchen von *Weed*, *Riser*, *Gadrat* keineswegs hervor, daß die Eisensalzlösung auf dem Weg über die Gefäßscheiden in die nervöse Substanz eindringt. Meines Erachtens diffundiert sie vielmehr ebenso in „breiter Front“

hinein wie das Trypanblau, nur kommt es dann *sekundär* in den Gefäßscheiden zu stärkeren Niederschlägen der Trypanblaugranula. Dieses Phänomen dürfte der stärkeren Durchtränkung der Gefäßwände im akuten Versuch mit Trypanblau (S. 305) an die Seite zu setzen sein. Übrigens lehnt *Weed* selber eine zentripetale Liquorstromrichtung (nach *Mott*) ausdrücklich ab; er glaubt auch nicht, daß physiologischerweise eine Liquorresorption in den Hirncapillaren stattfindet. *Gadrat* schließt sich dem an; er leugnet auch einen Zusammenhang zwischen *Virchow-Robinschen* Räumen und den sog. periganglionären Räumen (in denen wir Artefakte sehen, s. Abb. 4, Schrumpfräume).

Schaltenbrand und *Bailey* haben gezeigt, daß Silbernitratlösung¹ suboccipital in den Liquor injiziert ebenfalls in „breiter Front“ in Randzonen des Zentralorganes eindringt. Bei diesem Eindringen findet sich ein sehr eigenartiges Phänomen: Die Ablagerung des reduzierten Silbers fand in parallelen Schichten statt. Offenbar geschieht die Diffusion in diesem Sonderfall nicht gleichmäßig, sondern „rhythmisich“ und führt so zur Ausfällung in konzentrischen Schichten nach Art der *Liesegang-schen* Ringe (Diffusion von Silbernitrat in Gelatine, der Kaliumbichromat zugesetzt ist). Die Autoren heben ausdrücklich hervor, daß die Diffusion in „breiter Front“ erfolgt, (dabei finden sich gelegentlich an der Stelle der einstrahlenden Gefäße zapfenförmige Vorrägungen). *Hallervorden* konnte bei Wiederholung der Versuche von *Schaltenbrand* und *Bailey* dieses eigenartige Diffusionsphänomen bestätigen.

Alle diese Tatsachen sprechen durchaus in dem Sinne, daß auch das Eindringen höher disperter Lösungen vom Liquor ins Zentralorgan den Gesetzen der Diffusion folgt.

III. Vitalfärbung des Zentralorgans mit grobdispersen anodischen Farbstoffen.

Hier kommen in erster Linie die Experimente mit Tusche in Frage, deren anodische Beschaffenheit nach *Schulemann* feststeht; daß diese grobdisperse Lösung vom Blut aus nicht ins Nervensystem einzudringen vermag (*Stern* und *Gautier*) ist wohl verständlich. Wir werden uns hier nur mit den Ergebnissen der *endoneuralen* Injektionsweisen auseinanderzusetzen haben.

1. Injektion in die äußeren Liquorräume.

Wenn die diffusiblen und auch die semikolloidalen Farbstoffe in breiter Front in die Hirnmasse eindringen, so konnte man erwarten, daß Stoffe, die zu grobdispers sind, um durch die Intima piae hindurchzudringen, die Fortsetzung der subarachnoidalnen Räume, die *Virchow-Robinschen* Räume der Hirngefäße, wählen würden. Dies ist aber

¹ Daß Silbersalzlösungen vom Blut aus ins Gehirn einzudringen vermögen, ist durch *Bielschowsky* und *Cobb* gezeigt worden.

nicht der Fall. *E. Guttmann* stellte mit bloßem Auge bzw. mit Hilfe der Lupe fest, daß sich bei den akuten Versuchen mit Tusche nur die Subarachnoidalräume und die Pialtrichter füllen; von den Randzonen, wie sie beim Trypanblauversuch im Organ auftreten, ist hier nirgends eine Andeutung vorhanden. *Ferner drang die Tusche, wenn kein Druck angewandt wurde, nicht in die Virchow-Robinschen Räume ein.* Bei der mikroskopischen Untersuchung bestätigte *Guttmann* zunächst die Angabe von *Foix* und *Gumener*, daß die Tusche ähnlich wie das Trypanblau, in den weichen Häuten eine ausgesprochene Meningitis hervorruft, deren Ausbreitung der Verteilung der Tusche parallel geht. Ferner fanden sich im chronischen Versuch Tuschekörnchen und Infiltratzellen zusammen auch in den Pialtrichtern, während in größerer Tiefe (im chronischen Experiment) nur hie und da Tuschepartikel evtl. wieder von Infiltratzellen begleitet sich in Adventitialzellen vorfinden. Mit *Weed* muß man annehmen, daß es sich hier um einen *cellulären Transport* phagocytierter Partikel handelt; der Befund kann also nicht für die Frage der Wege des Eindringens verwandt werden. Man begegnet übrigens hie und da Tuschepartikeln in perivaskulären Gliazellen; dies kann auch nur durch Phagocytose erklärt werden, weil ja sonst die Grenze zwischen mesodermalem und ektodermalem Gewebe streng gewahrt wird. Das Ergebnis von *Guttmann* stimmt im wesentlichen mit den Ergebnissen früherer Autoren (*Sicard, Foix* und *Gumener*) überein. Nur geben die letztgenannten Autoren an, daß sie bei Versuchen an der Leiche unter Anwendung von Druck eine Injektion der Gefäßscheiden erzielt hätten. *Schaltenbrand* und *Bailey* fanden dagegen keine Füllung der perivaskulären Räume, obwohl gleichzeitig hypertonische Kochsalzlösung intravenös verabreicht wurde und das Tier aus den Carotiden verblutet wurde.

Trotzdem liest man immer wieder die Ansicht, daß es nachgewiesen sei, daß man mit Farbstoffen von den äußeren Liquorräumen aus eine Injektion der *Virchow-Robinschen Räume* ohne weiteres erreichen könne. Ganz zu Unrecht wird dabei auf die Versuche von *Key* und *Retzius* verwiesen. Diese Autoren injizierten subarachnoidal an der Leiche eine mit Berlinerblau gefärbte Leimlösung. Die Leimlösung beschränkt sich ähnlich wie die Tusche auf die subarachnoidalen Räume, sie wird durch die Intima piae zurückgehalten und dringt nicht in das nervöse Gewebe selber ein. Wohl füllt sie aber die sog. Pialtrichter, das sind diejenigen Stellen, wo sich der Subarachnoidalraum trichterförmig zu den *Virchow-Robinschen Räumen* der in das Gehirn eintretenden Gefäße verengt (s. Abb. 4). Durch das Aufhören der Injektion an den Trichtern entsteht ein sehr eigenartiges Bild, welches die Abb. 2, 3 und 4 auf Tafel 9 sowie Abb. 1 auf Taf. 8 von Band 1 der Studien von *Key* und *Retzius* sehr schön wiedergeben. Unsere Abb. 15 ist einer dieser Abbildungen entnommen. Sämtliche Abbildungen zeigen, daß der Farbstoff, nur ein ganz minimales Stück in die Gefäßscheiden des Gehirns eingedrungen ist.

Im Text allerdings erwähnen die Autoren, daß die Farbmasse gelegentlich entlang den Gefäßscheiden doch auch noch weiter in die Tiefe eingedrungen sei. Aber dann mußte bei der Injektion Druck angewendet werden! Also, auch die Versuche von *Key* und *Retzius* beweisen, daß wenn man nicht unphysiologische Mittel zu Hilfe nimmt, größer disperse Lösungen vom Subarachnoidalraum aus nicht weiter als in das allererste Anfangsstück der *Virchow-Robinschen* Räume einzudringen vermögen. *Schaltenbrand* und *Bailey* haben übrigens auf die verschiedenste

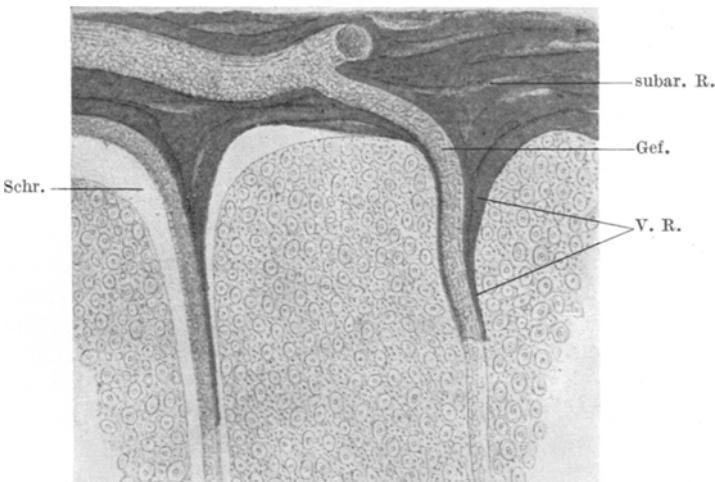


Abb. 15. Eindringen eines postmortalen in die äußeren Liquorräume injizierten Farbstoffes (mit Berlinerblau gefärbte Gelatine) in die *Virchow-Robinschen* Räume nach *Key* und *Retzius*. Man sieht, daß der Farbstoff nur ein ganz kurzes Stück den intracerebralen Gefäßen folgt (subar. R. subarachnoidale Räume mit Farbstoff gefüllt; Gef. Gefäß von den weichen Häuten in die Gehirnsubstanz eintretend; Schr. Schrumpfung; V. R. Farbstoff innerhalb des Anfangsstückes der *Virchow-Robinschen* Räume).

Weise versucht, eine physiologische Bedeutung der anatomisch nachgewiesenen Verbindung zwischen Subarachnoidalraum und *Virchow-Robinschem* Raum experimentell zu beweisen, ohne daß es ihnen gelückt wäre. Daß histologisch hier eine Verbindung nachweisbar ist, wird auch von mir nicht geleugnet. Auch die Tatsachen der Histopathologie zeigen dies immer wieder. *Schaltenbrand* und *Bailey* verweisen neuerdings auf das Beispiel der Hefemeningitis; hier kann man nachweisen, daß die Hefekeme vom Subarachnoidalraum aus die *Virchow-Robinschen* Räume gewissermaßen eröffnet haben, allerdings ist es dabei gleichzeitig auch gelegentlich zu einem Durchbruch der Pia-Gliamembran gekommen.

Meines Erachtens ist der histologische und histogenetische *Zusammenhang zwischen subarachnoidalen und Virchow-Robinschen Räumen* unbestreitbar, aber man hat die Bedeutung dieser Tatsache für den Stoff-

austausch überschätzt. Man kann nicht ohne weiteres aus dem histologischen Zusammenhang mit dem Subarachnoidalraum ableiten, daß die *Virchow-Robinschen* Räume auch Liquor enthalten müssen¹. Offenbar sind diese Räume normalerweise sehr stark kollabiert, vielleicht spielen auch die sog. Piallippen am Rande der Trichter die Rolle eines Ventils, welches nur durch starken Druck von außen eröffnet werden kann. *Die Farbstoffversuche ergaben, daß diffusible und semikolloidale Stoffe „in breiter Front“ und unabhängig von den Gefäßscheiden in das Zentralorgan eindiffundieren, während grobdisperse Lösungen an der Pia und in den Pialtrichtern Halt machen.*

2. Ventrikuläre Injektion.

Wie bei den Trypanblauversuchen, so erhält man auch bei den Tuscheexperimenten bereits bei der subarachnoidalnen Injektion eine Farbstoffansammlung in den inneren Liquorräumen, wenigstens bei einem Teil der Versuche. *Guttmann* stellte makroskopisch an der Innenfläche der Hirnkammern einen grauen Schimmer fest; mikroskopisch fanden sich zunächst im Ventrikellumen mit Tusche vollgepropfte Makrophagen, die auch im Lumbalpunktat des lebenden Tieres gesehen worden waren. In den Plexusepithelien wurde niemals, im Plexusstroma nur vereinzelt Tuscheaufnahme festgestellt. Dagegen wurden in den Ependymzellen beim *chronischen* Versuch reichlich feine Tuschkörnchen beobachtet (an der dem Lumen zugewandten Seite). Ferner traten die Tuschkörnchen vereinzelt in Gliazellen vom Charakter der *Hortega*-schen Gliazellen und zwar sowohl subependymal als auch gelegentlich zwischen den Ependymzellen auf.

Jorns hat 1%ige Tusche bzw. Zinnoberaufschwemmung (*Quinke*) bei Kaninchen und bei Hunden direkt in den Ventrikel injiziert. Die Tiere wurden allerdings schon nach 3 Tagen getötet. Makroskopisch zeigte es sich, daß der Farbstoff mechanischen Bedingungen folgend sich in den tieferliegenden Stellen der Ventrikel und in den Winkeln angelegt hatte. Mikroskopisch fand sich Tusche nur in Makrophagen; das Plexusepithel war ebenso frei, wie auch das Ependym. Dieser negative Befund bezüglich des Ependyms hängt offenbar mit der kurzen Dauer der Versuche zusammen. Das Resultat ist das gleiche wie bei *Kleestadt*, der seine Tiere auch schon nach 5—7 Tagen getötet hat.

Die Tusche verhält sich also an der inneren Oberfläche wieder ganz ähnlich wie an der äußeren. Zunächst bleibt sie einfach an der Grenze zwischen flüssigem und festem Medium liegen, um dann später von ver einzelten Elementen ganz am Rande des Organes durch Phagocytose aufgenommen zu werden. Dabei handelt es sich also um einen grundsätzlich anderen Vorgang als bei der „granalären Speicherung“ des Trypanblaus, der eine diffuse Durchtränkung vorausgeht (S. 316 Fußn.).

¹ *Held* sieht in der Pia-Gliamembran die „innere“ Oberfläche des Zentralorganes, man würde übrigens besser sagen, die „intramurale“ Oberfläche. Unter innerer Oberfläche kann man nur die Oberfläche an den Ventrikelaräumen und dem offenen Zentralkanal verstehen.

3. *Intracerebrale Injektion.*

Hier sind die Versuche von *E. Forster*, *Cavallaro* und *Kulizenko* mit Tuscheinjektionen direkt ins Gehirn zu nennen. Nach *Forster* findet sich die Tusche zunächst als Klumpen innerhalb der durch Einstich bedingten Verletzung; eine sofortige Diffusion in das Gewebe findet nicht statt. Bald findet man dann aber eine Aufnahme von Tusche in Gliazellen und (offenbar geschädigten) Ganglienzellen. Nach 3 Tagen aber ist der Farbstoff nurmehr ganz ausnahmsweise in Ganglienzellen nachweisbar, dafür findet er sich reichlich in den benachbarten Gliazellen (wohl meist Hortegazellen nach der heutigen Bezeichnungsweise). Nach 6 Tagen sind auch die Gliazellen mehr oder weniger frei und die Elemente des Gefäßbindegewebsapparates haben fast ausschließlich die Phagocytose übernommen. *Cavallaro* betont die phagocytären Eigenschaften der Hortegaschen Zellen und der aus ihnen abgeleiteten Gitterzellen.

B. Die basischen Farbstoffe.

Bei den basischen Farbstoffen ist der farbtragende Bestandteil eine Base, welche mit einem Säureradikal, meist -Cl, zu einem Salz verbunden ist. In destilliertem Wasser wandern sie bei der Kataphorese zur Kathode. Die Vitalfärbung mit basischen Farbstoffen hat gegenüber der Färbung mit sauren Farbstoffen den Nachteil der schwereren Fixierbarkeit. Viele basische Farbstoffe werden — wie auch manche saure — im Organismus verändert; sie werden in farblose Verbindungen umgesetzt, welche unter Umständen durch Luftzutritt oder durch oxydierende Chemikalien zu den farbigen regeneriert werden können. Die Färbung tritt außerordentlich schnell ein und im Prinzip kann am überlebenden Objekt die nämliche Wirkung erzielt werden wie beim lebenden Tier (!). Auch bei der Vitalfärbung mit basischen Farbstoffen kann zwischen einer diffusen und einer körnigen Färbung unterschieden werden. Für die Diffusfärbung ist nach *Nirenstein* die Lipoidlöslichkeit verantwortlich zu machen. Bei der körnigen Färbung kommt es meist zu einer Verankerung des Farbstoffes an präformierte Gebilde in den Zellen, so z. B. auch an *Nissl*-Schollen. Nach *v. Möllendorff* spielt dabei eine Ausflockung durch kolloide Säuren eine Rolle. Bei intravenöser Einverleibung ist bei allen basischen Farbstoffen zum Unterschied von den sauren unter gleichen Bedingungen die starke Giftigkeit bemerkenswert. Diese hängt nach *Krebs* und *Wittgentein* damit zusammen, daß die basischen Farbstoffe schneller aus der Blutbahn abwandern, als die sauren und sich an das Gewebeweiß adsorbieren. Jedenfalls sind bei den höheren Wirbeltieren — die meisten Untersuchungen beziehen sich auf Protozoen oder Kaltblütlter (Frösche) — intensivere Färbungen am ganzen Organismus, d. h. wenn man sich nicht auf lokale Effekte (*Vonwiller*) beschränkt, meistens mit Schädigungen größerer Art verknüpft.

I. Die diffusiblen basischen Farbstoffe.

Die Beurteilung des Verhaltens der basischen Farbstoffe dem Zentralnervensystem gegenüber hat merkwürdige Wandlungen durchgemacht. *Paul Ehrlich* hat schon im Jahre 1886 gefunden, daß Methylenblau und Neutralrot das Zentralnervensystem vital färben. Seine bekannte Methode der vitalen Methylenblaufärbung beruht hierauf. Er nannte diese Farbstoffe „neurotrop“ und vergleicht ihre Wirkung mit neurotropen Arzneimitteln. Nach weiteren Untersuchungen gehören auch das Auramin, Chrysoidin, Bismarckbraun, Phosphin, Flavanilin und Äthylenblau zu den neurotropen Farbstoffen.

Während *Ehrlich* mit Methylenblau in erster Linie sensible Nervenfasern mit-
samt ihren Endverzweigungen, sowie auch Nervenzellen diffus gefärbt erhielt, fand
C. Becker mit Neutralrot eine Färbung von Granula (wohl Plastosomen) in den
Vorderhornzellen des Fröschrückenmarkes. *Cowdry* färbte in Nervenzellen Plasto-
somen mit Janusgrün, *J. Arnold*, *Poloumordwinow* und *Montet*¹ erhielten auch eine
Färbung der *Nissl*-Schollen mit basischen Farbstoffen. Diese Befunde haben aber
für unsere Fragestellung wenig Interesse, da es sich um ausgesprochen supravitale
Färbungsergebnisse bei niedrigen Tieren handelt.

Mit diesen alten Befunden von *Ehrlich* schien die 1926 erschienene
bereits erwähnte ausgezeichnete Arbeit von *Krebs* und *Wittgenstein* zu-
nächst in einem unlösbaren Widerspruch zu stehen. Diese Autoren
gelangten bei der Prüfung der diffusiblen basischen Farbstoffe Methylen-
blau, Neutralrot, Brillantkresylblau, Fuchsin, Methylengrün, Safranin O,
Pyronin G, und Prune pure zu dem Ergebnis, daß diese Farbstoffe trotz
ihrer Diffusibilität im Gegensatz zu den diffusiblen sauren Farbstoffen
die „Meningen“ unter physiologischen Bedingungen nicht zu über-
schreiten vermögen.

Der scheinbare Widerspruch zwischen *Ehrlich* und dieser Arbeit ist
nun vor kurzem durch die Publikationen von *Friedemann* und *Elkeles*
gelöst worden, welche die basischen Farbstoffe Methylenblau, Neutral-
rot, Toluidinblau, Brillantkresylblau und Fuchsin benutzt haben. *Krebs*
und *Wittgenstein* haben offenbar unter dem Banne der Lehre vom „Weg
über den Liquor“ nur den Liquor, aber nicht das Gehirn ihrer Versuchs-
tiere untersucht. Der Liquor aber war frei von Farbstoffen. *Friedemann*
und *Elkeles* stellten nun fest: in den Liquor dringen basische Farbstoffe
vom Blut her allerdings nicht ein, aber das Gewebe des Zentralorganes kann
sich färben. Die Autoren erkannten sofort, daß dieses Ergebnis unver-
einbar ist mit den Lehren von *Monakow*, *Lina Stern* und *Hauptmann*.
Dagegen sind diese Befunde eine neue Stütze für die Forderung von
Walter, daß man scharf scheiden muß zwischen Blut-Liquorschanke
und Blut-Gehirnschanke. Die erstere ist für basische Farbstoffe undurch-
lässig, die letztere ist permeabel. Die Befunde von *Friedemann* und
Elkeles finden eine Bestätigung in unabhängig von ihnen erhobenen
Befunden von *H. Schmid* bei Anwendung von Prune pure. Sowohl die
erstgenannten Autoren als *Schmid* heben hervor, daß die Färbung sich
auf die graue Substanz des Zentralnervensystems bezieht. *Schmid*
bringt auch eine Abbildung, aus der hervorgeht, daß es sich um eine
diffuse Färbung der Nervenzellen mitsamt den Zellkernen handelt.

Es sei vermerkt, daß auch *Lina Stern* eine Färbung des Gehirns bei paraneuraler
Injektion von Methylviolett gesehen hat. Mit Safranin und Pyronin erhielten
Friedemann und *Elkeles* keine Färbung des Zentralorganes.

Hier möchte ich bisher noch nicht publizierte Resultate von Unter-
suchungen mitteilen, welche der zu früh verstorbene Kollege *Kurt Blum*
vor mehreren Jahren im hiesigen Laboratorium vorgenommen hatte.

¹ Zit. nach v. *Moellendorff*.

Blum war so vorgegangen, daß er Kaninchen *wochenlang* basische Farbstoffe intravenös (daneben auch teilweise subcutan) einverleibte; dabei wurde jeder Farbstoff immer an 2 Tieren ausprobiert. Die Tiere boten, wenn sie nicht unmittelbar nach einer Injektion starben, wenig klinische Erscheinungen; auch der Gewichtsverlust war meist nicht groß. Bei einigen Versuchen und zwar mit den Farbstoffen Methylenblau, Äthylenblau, Nilblausulfat und Thionin wurde eine Färbung des Gehirns — und zwar wieder ausschließlich der grauen Substanz — festgestellt. Dagegen war das Ergebnis negativ bei Anwendung von Neutralrot, Chrysoidin, Auramin, Bismarckbraun, Janusgrün, Malachitgrün und Methylviolett trotz meist länger dauernder Farbstoffzufuhr. Ein Protokoll sei mitgeteilt.

Kaninchen Nr. 627. Am 18. 1. 24: 10 ccm Neutralrot, gesättigte, wässrige Lösung intravenös injiziert; 19. 1. desgl. (Gewicht 2,5 kg); 21. 1. desgl. (Gewicht 2,5); 23. 1. desgl. (Gewicht 2,5); 25. 1. desgl. (Gewicht 2,5); 28. 1. desgl.; 30. 1. desgl. (Gewicht 2,5); 1. 2. 10 ccm Neutralrot, subcutan injiziert; 4. 2. Neutralrot 3 ccm subcutan und 4 ccm intravenös injiziert (Gewicht 2,4); 6. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 15 ccm subcutan injiziert (Gewicht 2,5); 9. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 10 ccm subcutan injiziert (Gewicht 2,4); 12. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 8 ccm subcutan injiziert; 15. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 10 ccm subcutan injiziert; 20. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 10 ccm subcutan injiziert (Gewicht 2,4); 22. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 10 ccm subcutan injiziert (Gewicht 2,5); 25. 2. Neutralrot, gesättigte Lösung 10 ccm subcutan injiziert; 27. 2. desgl.; 29. 2. desgl.; 3. 3. desgl.; 5. 3. desgl.; 7. 3. desgl.; 10. 3. desgl.; 12. 3. desgl.; 14. 3. desgl.; 17. 3. desgl.; 21. 3. Neutralrot, 10 ccm intravenös injiziert; 25. 3. 25 ccm rotgefärbten Eiter aus einem Absceß durch Punktionsentleert; 27. 3. Neutralrot, 10 ccm intravenös injiziert. Am 2. 4. wurde das Tier getötet. Das Tier erhielt also im ganzen von Neutralrot intravenös 94 ccm und subcutan 176 ccm injiziert innerhalb von 75 Tagen. Trotzdem wurde bei der Tötung und darauf folgenden Sektion, 5 Tage nach der letzten Injektion, *keine* Färbung festgestellt.

Das negative Resultat mußte überraschen, denn die 4 zuerst genannten Farbstoffe hatte *Ehrlich* als „neurotrop“ befunden und bezüglich der 3 anderen lagen ebenfalls positive Angaben in der Literatur vor. Ein Unterschied in der Diffusibilität konnte nicht in Frage kommen. Besonders verwirrend war es aber, daß auch bei jenen basischen Farbstoffen, bei denen *Blum* positive Resultate erzielt hatte, diese nicht regelmäßig vorhanden waren, so wie aus den untenstehenden Protokollen zu ersehen ist.

Kaninchen 644 erhält am 29. 2. 1 ccm *Nilblausulfat* intravenös in Urethanbetäubung (Gewicht 2,1); am 3. 3. 1,5 ccm; am 4. 3. desgl. (Gewicht unverändert geblieben); am 5. 3. wieder 1,5 ccm (Gewicht 2,2); am 7. 3. 2 ccm (Gewicht 2,2); am 10. 3. 3 ccm. Bisher hatte das Tier keine klinischen Erscheinungen dargeboten und hatte auch nicht an Gewicht abgenommen. Unmittelbar nach der letzten Injektion Tod unter Krämpfen. Sektion: Die graue Substanz des Zentralnervensystems ist deutlich blau gefärbt; die Färbung verstärkt sich bei Luftzutritt. Außerdem ist die ganze Hypophyse gefärbt, die Lungen sowie die Augenmuskeln und das Zwerchfell. Undeutliche Färbung der übrigen Muskulatur. Alle anderen Organe sind ungefärbt geblieben; mit ihnen auch die Dura und der *Plexus chorioideus*.

Kaninchen 422. 12. 3. Injektion von 1,0 ccm *Nilblausulfat* intravenös in Urethanbetäubung; 14. 3. desgl. (Gewicht 3,0); 21. 3. und 24. 3. Injektionen derselben Menge (Körpergewicht 2,7); 27. 3. 1,5 ccm (Gewicht 2,5); 31. 3. 2. 4. 7. 4. jeweils die nämliche Dosis (Körpergewicht 2,6); 10. 4. 2 ccm *Nilblausulfat* intravenös; 15. 4. dieselbe Dosis (Körpergewicht 2,5); 22. 4. 3 ccm *Nilblausulfat* (Körpergewicht 2,5). Am 24. 4. 24 wird das Tier, das nur einen leichten Gewichtsverlust aufgewiesen hatte und sonst niemals irgendwelche klinischen Erscheinungen darbot, getötet. Das Tier hatte im ganzen 12 Injektionen erhalten. Die Sektion ergab, daß das Zentralorgan und sämtliche Körperorgane völlig farblos geblieben waren.

Als gefärbt erwies sich also bei Versuchen mit dem nämlichen Farbstoff nur das Gehirn des einen Tieres und zwar desjenigen, welches weniger erhalten hatte. Dieses Tier war aber der letzten Injektion unter Krämpfen erlegen. Das andere Tier, das eine viel größere Menge im Laufe der Versuchszeit erhalten hatte, das aber einen Tag nach der letzten Injektion getötet worden war, bot ein völlig negatives Resultat dar. Bei der nachträglichen Durchsicht der Protokolle ergab sich mir nun, daß positive Ergebnisse immer nur da vorhanden waren, wo die Tiere unmittelbar nach einer Injektion starben. Dagegen war das Resultat stets negativ, wenn die Tiere einen Tag nach der letzten Injektion getötet worden waren, auch wenn sie vorher monatelang Injektionen erhalten hatten. Obwohl die Untersuchungen von *Blum* nicht abgeschlossen waren, so glaube ich doch, daß man aus ihnen ein sehr interessantes Resultat entnehmen darf: Eine Färbung des Zentralorgans (und wie es scheint auch der meisten anderen Organe) mit basischen Farbstoffen erfolgt nur dann, wenn das Versuchstier einer Farbstoffinjektion erliegt oder unter Umständen auch, wenn es direkt nach einer Injektion getötet wird. Ich habe daraufhin die Angaben aller derjenigen Autoren, welche mit basischen Farbstoffen ein positives Resultat am Zentralorgan erhalten hatten, noch einmal durchgesehen. Da fand sich, wenn eine Angabe da war, daß die Tiere bald nach der letzten Injektion gestorben seien oder, daß man sie unmittelbar danach getötet habe. Ich glaube daher nicht zu weit zu gehen, wenn ich schließe: *Die Färbung des Zentralorgans mit basischen Farbstoffen tritt nur unter supravitalen Bedingungen ein.* Ich nehme an, daß auch bei denjenigen Tieren, welche bei der Sektion ein negatives Resultat bezüglich der Färbung darboten, der Farbstoff die Blut-Gehirn-Schranke permeiert hatte, aber sehr rasch von dem *lebenskräftigen* Gewebe zerstört worden ist. Offenbar verliert der Farbstoff damit auch seine Giftigkeit, denn soweit die Tiere nicht unmittelbar einer Injektion erlagen, boten sie keine Krankheitserscheinungen dar, welche dem Bilde einer chronischen Vergiftung entsprochen hätten. Auf diese Weise kommt es natürlich auch nie zu einer Speicherung nach Art vieler saurer Farbstoffe. Erst das absterbende Gewebe — sei es, daß eine Dosis zu toxisch gewesen ist, sei es, daß man das Tier gleich nach der Injektion getötet hat — vermag den eingedrungenen Farbstoff nicht mehr zu zerstören und dann kommt es eben zur Färbung. Dies ist ein vorläufiger Erklärungsversuch, der weiterer Prüfung bedarf.

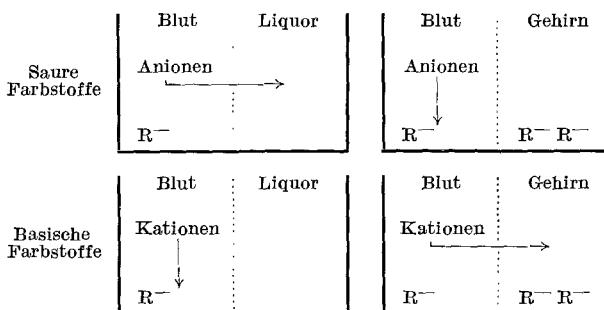
Wie ist das Nichteindringen der diffusiblen basischen Farbstoffe in den Liquor zu erklären? *Krebs* und *Wittgenstein* hatten diese Impermeabilität der *Blut-Liquorschranke* theoretisch erwartet, nämlich nach der Regel, daß Kationen aus einem eiweißhaltigen Milieu in ein eiweißfreies Milieu schlechter permeieren als Anionen. Aber die nähere Untersuchung hat gezeigt, daß im Organismus bezüglich der Blut-Liquorschranke nicht einfach entgegengesetzte Verhältnisse bestehen wie bei den sauren Farbstoffen. Es fand sich nämlich die merkwürdige Tatsache, daß bei den basischen Farbstoffen gar nicht eine entsprechende Konzentration im Blut zustande kommt; d. h. schon gleich nach der Injektion findet man nicht die zu erwartende Konzentration des Farbstoffes im Blute. Eine weitere Steigerung der Konzentration ist wegen einer anderen Besonderheit der basischen Farbstoffe nicht möglich, nämlich wegen ihrer Giftigkeit. Die mangelnde Konzentration der Farbstoffe im Blut wird durch eine Abwanderung aus dem Blut in die Gewebszellen erklärt. Diese Abwanderung ins Gewebe ist nach *Krebs* und *Wittgenstein* dadurch bedingt, daß die Kationen nach der *Donnanschen* Regel aus dem eiweißhaltigen Medium des Blutes dem eiweißreicherem Medium des Gewebes zustreben wo sie adsorbiert werden.

An der *Blut-Gehirnschranke* finden wir wieder entgegengesetzte Verhältnisse. In Umkehr der bei den sauren Farbstoffen herrschenden Proportion überschreiten die basischen Farbstoffe die Blut-Gehirnschranke sehr rasch. Dies ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, daß an der Grenze von Blut zum Gehirngewebe eben auch das eintreten muß, was von *Krebs* und *Wittgenstein* bezüglich der Gewebe im allgemeinen festgestellt worden ist: Die Kationen streben aus dem Blut heraus und dem eiweißreicherem Gewebe zu. Die Tatsache des verschiedenen Verhaltens der beiden Schranken gegenüber den basischen Farbstoffen und zwar im umgekehrten Verhältnis wie bei den sauren Farbstoffen wird m. E. durchaus verständlich, wenn man voraussetzt, daß die Milieuverhältnisse zu beiden Seiten der Membran verschieden sind, wenn man annimmt, daß bei der Blut-Liquorschranke dem Blut ein sehr eiweißarmes, bei der Blut-Gehirnschranke ein eiweißreicheres Milieu gegenübersteht. Die neugefundenen Tatsachen stehen dann durchaus mit der *Donnanschen* Regel in Einklang. Die Resultate bleiben freilich völlig unerklärlich, wenn man an der Lehre *Hauptmanns* festhalten will, daß die Stoffe *immer* den Weg über den Liquor nehmen müssen.

Nach der *Donnanschen*¹ Elektrolyt-Verteilungsregel müssen negative Kolloidelektrolyte mit einem nicht dialysierbaren Anion R^- diffusible Kationen „festhalten“, diffusible Anionen „abstoßen“ bis ein Gleichgewicht eintritt. Unter der Voraussetzung, daß das Blut mehr solche

¹ *Donnan*: Z. Elektrochem. 19, 572 (1911). Man vergleiche auch die Ausführungen von *Walter* in seinem Referat S. 211. Die Übereinstimmung mit dem *Donnan-Prinzip* ist natürlich nur für die Farbstoffversuche gemeint; bezüglich der Frage im allgemeinen siehe *Kafka* S. 253.

negative Kolloidelektrolyte (Eiweißkörper) enthält als der Liquor, aber weniger als das Gehirn, ergibt sich, daß das entgegengesetzte Verhalten der sauren und der basischen Farbstoffe an der Blut-Liquorschranke und an der Blut-Gehirnschranke mit der *Donnanschen Regel* in Einklang steht. Das untenstehende Schema soll das veranschaulichen.



II. Kolloidale basische Farbstoffe.

Ein weiterer Unterschied im Verhalten saurer und basischer Farbstoffe besteht darin, daß auch kolloidale basische Farbstoffe die Blut-Gehirnschranke überschreiten können, während die kolloidalen sauren, wie wir sahen, nicht zu permeieren vermögen. Allerdings liegen hier bisher nur einige wenige Beobachtungen vor. *Schükry* sah eine Färbung des Gehirns bei einem Kaninchen, das 3,5 ccm einer 0,5%igen Viktoriablaulösung in die Vena marginalis erhalten hatte. Schwere Vergiftungsscheinungen. Nach 45 Min. wurde der Liquor farblos gefunden, während das Gehirn gefärbt war, und zwar merkwürdigerweise in ungleichmäßiger Verteilung. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand *Schükry* auch feine Körner in Nerven- und Gliazellen der Rinde gefärbt. (*Blum* hatte bei mehrmaliger Injektion von Viktoriablau keine Färbung des Zentralorgans erhalten. Die Tiere waren aber eben auch erst einen Tag nach der letzten Injektion getötet worden.) Die andere Beobachtung stammt von *Friedemann* und *Elkeles* mit dem früher schon von *Fischel* und von *Michaelis* als Vitalfärber des Zentralorgans erkannten Alizarinblau. Auch *Blum* hatte mit Alizarin ein positives Resultat erhalten, wenn er das Gehirn längere Zeit an der Luft liegen ließ. Das Alizarin ist übrigens nicht basisch, sondern amphoter, es verhält sich aber wie die basischen Farbstoffe; man kann es sehr wahrscheinlich machen, daß es in kolloidal gelöster Form in das Gehirn übertritt. *Friedemann* und *Elkeles* legten die Gehirnoberfläche während des Alizarinblauversuches durch Trepanation frei. Das Gehirn färbte sich fast momentan blau. Der Liquor blieb, sowohl in den äußeren als in den inneren Liquorräumen farblos. Durch diese Versuchsanordnung kann also auch ausgeschlossen werden, daß der Liquor sich allenfalls zuerst färbt, dann aber den Farbstoff an

das Gehirn abgeben könnte. Auch die Anwesenheit eines intramuralen Liquors in der Gehirnmasse wird dadurch sehr unwahrscheinlich gemacht. *Friedemann* und *Elkeles* fanden nämlich, daß der Liquor momentan das braune Alizarinblau S in das kolloidale Alizarinblau verwandelt, selbst noch in einer Verdünnung von 1:16. Wäre das Gehirn von Liquor durchtränkt, so müßte die Verbläbung auch erfolgen, wenn Alizarinblau S dem Gehirnbrei zugesetzt wird. Das ist aber nicht der Fall — wohl aber tritt Bläbung ein, wenn dem Gehirnbrei Spuren von Liquor zugesetzt werden. Damit scheint nachgewiesen, daß die Blut-Gehirnschranke für Kolloide gut durchgängig sein kann, während die Blut-Liquorschranke nur bei sehr hohem Spiegel im Blut allenfalls permeabel wird (s. S. 289).

Friedemann und *Elkeles* teilen neuerdings mit (1932), daß es ihnen gelungen sei, die Permeabilität der Blut-Gehirnschranke für Alizarinblau und basische Farbstoffe durch Adrenalin¹ erheblich zu steigern, während beim Trypanblau ein vermehrter Übergang unter dem Einfluß von Adrenalin nicht feststellbar war.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die basischen Farbstoffe, offenbar unabhängig von ihrer Dispersität, zwar imstande sind, die Blut-Gehirnschranke zu überschreiten, daß ihr Nachweis im Zentralorgan aber nur dann möglich ist, wenn das Versuchstier unmittelbar nach einer Injektion zugrunde geht oder getötet wird. Wahrscheinlich wird der Farbstoff vom lebenskräftigen Gewebe sofort zerstört. Die Blut-Liquorschranke bleibt dabei immer impermeabel. Es besteht also zweifellos ein ganz anderes Verhalten als bei den sauren Farbstoffen. Im übrigen muß betont werden, daß das Schicksal der basischen Farbstoffe im Organismus noch immer äußerst problematisch ist.

III. Endoneurale Zuführung basischer Farbstoffe.

In den Liquor injizierte basische Farbstoffe lassen sich, wenn sie nicht entfärbt werden, in der nämlichen Ausbreitung verfolgen, wie die sauren. Sie zeigen die gleiche Verteilung in den Liquorräumen und sie dringen ebenso — ihrer Dispersität entsprechend — in Randzonen der Hirnsubstanz ein. Entsprechende Versuche wurden von *Kramer*, *Palzscy* (mit Methylenblau), *Guttmann* und *Schükry* angestellt.

Direkte Injektion ins Gehirn: Hier liegen Versuche mit Methylenblau von *Bruno* und mit Malachitgrün (in Verbindung mit Cocain) von *Suñer* vor.

C. Speicherung anderer farbiger Stoffe im Zentralorgan.

Hier sei eines merkwürdigen Metalles gedacht, das durch seine schwärzliche Farbe im Organismus optisch nachweisbar ist. Es handelt sich um das *Tellur*, welches (schon früher als antiluisches Heilmittel

¹ Dies spricht wohl auch zugunsten meiner Meinung, daß die Schranke in der Gefäßwand zu suchen ist.

bekannt) von *Jahnel*, *Page* und *Müller* im chronischen Versuch im Zentralorgan von Kaninchen und Mäusen nachgewiesen worden ist. Die genannten Autoren setzten Depots von metallischem Tellur, das in Öl suspendiert war; es wird dabei sehr langsam resorbiert und erzeugt eine chronische Vergiftung. (Die Färbbarkeit des Gehirns wurde nur bei diesem Vorgehen erzielt und nicht bei der Anwendung von löslichen Tellurverbindungen, mit

denen man akute Vergiftungen erzeugen kann.)

Jahnel und seine Mitarbeiter nehmen an, daß das dem Körper in Form eines Depots verabreichte metallische Tellur ganz allmählich zu telluriger Säure vielleicht auch zu Tellursäure oxydiert wird und daß diese Säuren dann in irgendeiner Form, vielleicht in einer Eiweißkomplexverbindung, an bestimmten Orten teilweise wieder zu Tellur reduziert werden. Zu diesen Orten gehört das Zentralorgan, und zwar seine graue Substanz. Mikroskopisch hat man zunächst ein ähnliches

Bild wie bei der „diffusen Durchtränkung“, d. h.

man kann nur bei schwacher Vergrößerung einen diffusen grauen Schleier wahrnehmen. Dazu kann aber eine Speicherung von schwärzlichen Körnern besonders in den Nervenzellen dazukommen, wie dies Abb. 16 zeigt. Die Färbbarkeit der grauen Substanz des Zentralorganes mit metallischem Tellur ist von *Pentschew* in meinem Laboratorium auch für die Katze nachgewiesen worden, doch magen diese Tiere dabei sehr rasch ab und erliegen leicht Infektionen. *Pentschew* konnte mit dem Augenspiegel (*Marchesani*) feststellen, daß am lebenden Tier (Kaninchen) die Retina gefärbt ist. Hierbei sei daran erinnert, daß beim Ikterus die Papille weiß bleibt entsprechend der Impermeabilität des zentralnervösen Gewebes gegenüber dem Gallenfarbstoff. Sehr interessant ist es, daß *Jahnel*, *Page* und *Müller* das Tellur im Liquor *nicht* nachweisen konnten. Man möchte also an einen ähnlichen Unterschied

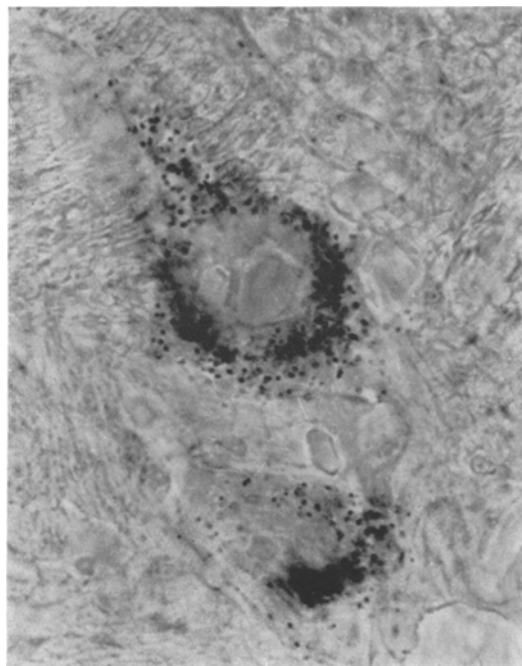


Abb. 16. Zwei Nervenzellen des Vorderhorns des Kaninchens. Tellur granulär speichernd. Keine Färbung. 900fache Vergr.

zwischen Blut-Liquorschranke und zwischen Blut-Gehirnschranke denken, wie er sich gegenüber den basischen Farbstoffen bemerkbar macht. Jedenfalls lehren auch diese Erfahrungen wieder, wie nötig es ist, Blut-Gehirnschranke und Blut-Liquorschranke begrifflich zu trennen.

Diese Befunde mit Tellur sind recht bemerkenswert, weil wir sonst über die Verteilung von dem Körper experimentell einverleibten Metallen im Zentralorgan wenig wissen. Zu einer Speicherung kommt es hier gewöhnlich nicht. Die bekannte Wirkung des Bleies auf das Gehirn erklärt man sich nicht durch Speicherung, sondern durch einen „Bleistrom“, der durch das Gehirn hindurchzieht und es dabei chronisch durch Kumulation der Insulte schädigt (*Straub*).

D. Die Eintrittswege der Farbstoffe in das Zentralorgan, ihre Verteilung in diesem und die Wege des Abtransportes.

I. Die Abflußwege.

Das Problem der Wege, auf denen Fremdstoffe das Zentralorgan und seine Hüllen wieder verlassen, ist vielfach mit der Farbstoffmethode zu lösen gesucht worden. Zweifellos spielt auch hier die Dispersität der benützten Stoffe eine sehr große Rolle, insbesondere bezüglich der Schnelligkeit der Ausscheidung.

Die Grundlage unserer Kenntnisse ist auch hier durch die Versuche von *Key* und *Retzius* (an Leichen) gelegt worden. Neuerdings haben sich insbesondere Schüler des russischen Forschers *Spermansky* mit dem Problem befaßt.

Es kommen hauptsächlich 3 Wege in Betracht, auf denen Stoffe das Zentralorgan und seine Liquorräume verlassen können (nachdem die Bedeutung der resorptiven Funktion des Plexus auf Grund neuerer Experimente ziemlich allgemein negiert wird).

1. Der Weg in das Blut, d. i. in das Venensystem, sei es mit, sei es ohne Vermittlung der *Pacchionischen Granulationen*.
2. Der Weg in das Lymphsystem.
3. Der Weg in die Saftbahnen der Nerven.

1. Der Weg in das Venensystem.

Dieser Weg ist zweifellos der wichtigste. Der Weg über das Venensystem führt letzten Endes zu den Ausscheidungsorganen, insbesondere zur Niere. Doch interessiert dieser letzte Abschnitt weniger als der erste, d. h. die meisten Autoren beschäftigen sich mit dem Ort, an welchem die Farbstoffe aus dem Zentralorgan bzw. dem Liquor in das Venensystem über treten. Schon *Key* und *Retzius* haben auf Grund ihrer Experimente mit durch Berlinerblau gefärbte Gelatine die Bedeutung der *Pacchionischen Granulationen* für die Resorption von Fremdstoffen betont. *Weed* schloß aus dem Ausfall der Experimente mit seinem Eisen-

Salzlösungsgemisch, daß die *Pacchionischen* Granulationen ganz in erster Linie der Ort seien, wo eine Aufsaugung (wie er meint, auch des normalen Liquors) erfolge. Die Dispersität der von beiden Autoren benutzten Stoffe ist natürlich eine sehr verschiedene. Auf der anderen Seite kamen *Papilian* und *Stanescu-Jippa* (Methylenblau), *Iwanow* (Tusche) und auch *Jorns* (Tusche) zu der Überzeugung, daß ein viel wesentlicher Teil der in den Liquor injizierten Fremdstoffe in Venen und Capillaren der weichen Hämorrhoidalhäute und in solchen der Randzonen des Zentralorgans aufgesaugt werde. Daß tatsächlich die Gefäße des Zentralorgans selber imstande sind Abbaustoffe in großen Mengen abzutransportieren, das lehrt die Pathologie, insbesondere die Erfahrungen bei Erweichungsherden. Die Zeitdauer, welche für die Resorption notwendig ist, ist selbstverständlich sehr verschieden je nach der Dispersität der in Betracht kommenden Stoffe. *Ziegler* fand Ferrocyan-Kalium bereits nach 10 Sek. im Blut wieder; nach 20—30 Min. ist es im Harn nachweisbar (*Lewandowsky*). Dagegen braucht Methylenblau (*Sicard*) längere Zeit, bis es im Urin erscheint. Grobdisperse Stoffe, die letzten Endes vorwiegend durch den Darm ausgeschieden werden, bleiben erfahrungsgemäß sehr lange im Zentralorgan und in den Liquorräumen liegen. Es sei auch an die Erfahrungen erinnert, die man mit den Röntgenkontrastmitteln in dieser Hinsicht auch beim Menschen gemacht hat (*Jakobi* und *Löhr*).

2. Der Weg in das Lymphsystem.

Auch hier stammen die ersten Beobachtungen, soweit mir bekannt ist, von *Key* und *Retzius*. Diese sahen bei ihren erwähnten Leichenversuchen eine intensive Injektion in der *Nasenschleimhaut* bereits mit bloßem Auge (1. Band, Tafel 37, Abb. 4). Bei mikroskopischer Betrachtung (Tafel 37—39) ergab sich eine Blaufärbung der Olfactoriuszweige und der zahlreichen Lymphgefäße. Die Beobachtungen stammen allerdings vom Hund; hier bestehen also ganz enge Beziehungen zwischen den Subarachnoidalräumen des Gehirns und den Lymphgefäßen der Nasenschleimhaut; die Autoren konnten den Farbstoff sogar bis in das Epithel der Riechschleimhaut verfolgen. Bei den Versuchen an menschlichen Leichen färbte sich allerdings nur sehr viel weniger; die Autoren erhielten hierbei niemals eine Füllung der fraglichen Lymphgefäße. Sie lassen es dahingestellt, ob dieser negative Befund davon abhängt, daß sie nie ganz frische Leichen zum Injizieren erhalten konnten, oder ob beim Menschen die mächtigere Ausbildung der *Pacchionischen* Granulationen vielleicht eine kompensierende Rolle spielt in dem Sinne, daß beim Menschen dieser Abflußweg stärker entwickelt ist, während bei Hund und Kaninchen in der Regel die Lymphbahnen der Nasenschleimhaut in dieser Beziehung wichtiger sind. Immerhin müssen wir doch auch beim Menschen nach Erfahrungen der Pathologie Beziehungen zwischen Nasenschleimhaut und Liquorräumen des Gehirns annehmen, wenn sie

auch nicht so intensiv sind, wie sie sich die alten Griechen vorgestellt haben.

Bemerkt sei noch, daß beim Hund die injizierten Lymphgefäße der Nasenschleimhaut sich bis zu den Lymphdrüsen des Halses weiterverfolgen ließen.

Beim lebenden Hund erhielt *Goldmann* ebenfalls eine Färbung der Nasenschleimhaut und der tiefen Halsdrüsen, und zwar mit Trypanblau. Ich kann das bezüglich des Kaninchens im chronischen Versuch bestätigen. Bei Tieren haben übrigens auch *Baum* und *Trautmann* sowie neuerdings *Iwanow* und *Romodanowsky* sowie *Galkin* (mit Tusche) positive Resultate erhalten.

Iwanow hat Tusche lumbal injiziert. Schon nach wenigen Stunden fand er eine Injektion der zunächstliegenden Lymphdrüsen, d. h. der tiefen Rückendrüsen, der mesenterialen und mediastinalen Drüsen im Bereich des Rückenmarkes und der tiefen Halsdrüsen im Bereich des Gehirns. Er fand dies in gleicher Weise nach Versuchen am lebenden Tier (Hund) und beim toten Tier (dann nach Anwendung eines mäßigen Druckes). *Iwanow* und *Romodanowsky* sowie *Pigalew* (alle aus der Schule *Speranskys*) gelang es dann endlich vom Subarachnoidalraum aus nicht nur die näheren, sondern auch weiter abliegende Lymphdrüsen, die *Peyerschen Plaques* und die solitärischen Darmfollikel, sowie auch einzelne Lymphgefäße und endlich auch den *Ductus thoracicus* zu injizieren. Hierzu mußten sie allerdings eine Reihe von Hilfsmitteln anwenden: Isolierung des Subarachnoidalraums des Rückenmarkes, in den injiziert wurde, durch lokale Vernarbung, Aufschwemmung der Tusche in einer hypertonischen Salzlösung und endlich wiederholte Blutentnahme während der Injektionen, die nach dem Tode auch noch an der Leiche fortgesetzt wurden. Die Autoren kommen zu dem Resultat, daß die Injektion auf dem Wege von Lymphgefäßen geschehe, welche unmittelbar von den Meningen abgehen. In diesen Gefäßen strömt, nach ihrer Vorstellung, der Liquor zentrifugal und passiert eine ganze Reihe zwischengelagerter Lymphstationen bis zu den peripheren Lymphknoten und lymphoiden Bildungen. „Der weitere Weg führt die nunmehr mit Lymphe und ihren Formelementen vermischt cerebrospinale Flüssigkeit in zentripetaler Richtung wiederum durch eine Reihe entsprechender Knoten bis zum Erguß in die Hauptkollektoren der Lymphe (*Ductus thoracicus* u. a.).“

Nach den vorliegenden Befunden habe ich den Eindruck, daß das Lymphsystem als Abflußbahn für größer disperse Stoffe in Frage kommt, während die diffusiblen Farbstoffe den Blutweg wählen. Ich glaube, daß es nicht berechtigt ist, aus den zuletztgenannten Experimenten einen Schluß bezüglich der physiologischen Resorptionsorte des Liquors zu ziehen, wie es die russischen Autoren tun.

3. Der Weg über die Saftbahnen der Nerven.

Key und *Retzius* (Studien 2. Band) haben zuerst nachgewiesen, daß Farbstoffe (bei der Leiche) vom Subarachnoidalraum aus bei leichtem Druck in Spalträume der Nerven einzudringen vermögen. In erster Linie werden dabei perineurale Spalträume injiziert, doch gelangt der Farbstoff dann auch in das Epi- und Endoneureum; erst die *Schwannsche* Scheide setzt seinem weiteren Vordringen einen Halt entgegen. *Key* und *Retzius* sehen in den derart injizierten Spalten „Saftbahnen“ der Nerven, die ebenso wie das Zentralorgan eigentliche Lymphgefäße nicht besitzen. Neuerdings sind die Ergebnisse von *Key* und *Retzius* auch durch Experimente an lebenden Tieren durch *Mantel* sowie durch *Sarmann* und *Spitzer* (mit Methylenblau) bestätigt worden. Dagegen sahen *Iwanow* und *Romadonowsky* bei subarachnoidalner Injektion von Tusche nur im Nervus opticus, in den Fila olfactoria und im Nervus acusticus eine Injektion der Nerven in ganzer Ausdehnung.

Eine Füllung der Spalträume des Nervus opticus ist schon von *Key* und *Retzius* und dann später öfters wieder festgestellt worden. Auch einen Übergang vom einen Nerven in den anderen wurde beobachtet. Eine Verbindung zwischen den subarachnoidalen Räumen und den perilymphatischen Raum des inneren Ohres wurde von *Karbowski* mit Carmingelatinelösung und Tusche festgestellt bei Versuchen an lebenden Tieren und mit Tusche auch an Leichen von Säuglingen.

II. Die Wege des Eindringens von Farbstoffen in das Zentralorgan.

Aus den früheren Ausführungen ergibt sich, daß Stoffe auf 3 Wegen aus dem übrigen Körper in das Zentralorgan hineingelangen können.

1. Der Weg über das arterielle Blut.
2. Der Weg über den Liquor.
3. Der Weg über die Nerven.

1. Der Weg über das Blut der intracerebralen Gefäße.

Dieser Weg steht auch hier ganz an erster Stelle. Bei allen „paraneuronalen“ Injektionsarten können die Stoffe letzten Endes in die *intracerebralen* Arterien und Capillaren gelangen. Es fragt sich dann nur, ob sie die Blut-Gehirnschranke zu überschreiten vermögen. Der Weg über das Blut kommt auch in erster Linie für die Ernährung des Gehirns in Frage und er ist auch wichtig für die Ausbreitung infektiöser Prozesse („embolische Encephalitis“).

2. Der Weg über den Liquor¹.

Es ist genügend davon die Rede gewesen, daß eine eigenartige Ausbreitung von Fremdstoffen erfolgt, wenn sie im Experiment in die freie

¹ Man vergleiche auch die gleichlautende Einteilung *Walters* (S. 227). Meine Einteilung weicht aber von derjenigen *Steiners* in seinem Referat (S. 360) ab. Ich

Flüssigkeit gelangen, die wir Liquor nennen. Welche Wege führen unter natürlichen Bedingungen, d. h. sei es in der Physiologie, sei es in der Pathologie, in die Liquorräume? Der wichtigste Weg führt zweifellos über die Arteria chorioidea und über die meningealen Gefäße durch die Blut-Liquorschranke. Die Stoffe werden sich dann dem Gehirn gegenüber nicht anders verhalten, als wenn sie künstlich durch Injektion in den Liquor gelangen. Es scheint, daß die Substanzen, welche die Blut-Liquorschranke zu überschreiten vermögen, gleichzeitig wohl auch meist an der Grenze vom Liquor zum Gehirn nicht Halt machen. Wenn aber, wie im ersten *Goldmannschen* Versuch erst bei besonders hohen Dosen nur Spuren in den Liquor überzutreten vermögen, so wird ein Eindringen in das Gehirn nach Verteilung auf die Gesamtmenge des Liquors nicht verfolgt werden können. Aus der Pathologie wissen wir ferner, daß die sonst gut geschützten Liquorräume unter Umständen auf dem Wege über Lymphgefäß der Umgebung zugänglich sind. Es sei nur an die Entstehung der Meningitis beim Furunkel der Oberlippe oder bei Eiterungen im Innenohr erinnert. Auch auf dem Wege der Adventitia der Hirngefäße scheinen Krankheitskeime eingeschleppt werden zu können, die dann zu Entzündungsprozessen im Gebiet der Liquorräume führen.

3. Der Nervenweg.

Es kann keine Frage sein, daß auch die Nerven nicht nur als Abflußbahn für Stoffe, sondern auch als Eintrittspforte in Betracht kommen können. Ob dabei nur die „Saftbahnen“ oder ob nicht auch gelegentlich die Achsenzylinder selber als Weg in Betracht kommen, bleibe dahingestellt. Die Fortpflanzung von Infektionen aus der Peripherie (wo *Speransky* eine eigene „periphere Barriere“ annimmt) über die Spinalganglien und Wurzeln bis zum Zentralorgan, spielt zweifellos in der Pathologie eine sehr große Rolle. Für das Tetanustoxin ist dieser Weg ebenso nachgewiesen, wie für das invisible Virus der Lyssa. *Marinesco* u. a. haben wichtige Beiträge geliefert¹. Der Weg kommt sicher auch noch für zahlreiche andere Infektionsprozesse (*Orr* und *Rous*) in Frage, wenn man auch nicht so weit gehen will, wie dies heute schon *Speransky* tut. Auf jeden Fall harrt hier noch ein großes Feld weiterer Forschung.

trenne scharf zwischen dem Zugang durch die *intracerebralen* Gefäße einerseits und dem Zugang durch die *meningealen* sowie *Plexus*-Gefäße andererseits. Beide Male kreisen die Stoffe im Blut; aber im letzteren Fall kommen sie zunächst durch die Blut-Liquorschranke in den Liquor und erst auf dem Wege über den Liquor können sie dann indirekt in das Gehirn gelangen, wo sie eine prinzipiell andersartige Verteilung erfahren als wenn sie auf dem Weg über die intracerebralen Gefäße, d. i. durch die Blut-Gehirnschranke, direkt in das Gehirn eindringen (vgl. Abb. 4).

¹ Näheres über den Nervenweg in der Infektionslehre siehe in *Steiners Referat „Mikrobiologie und Stoffaustausch“*, dieser Band S. 363f.

Aus der Schule *Speranskys* stammen auch einige, leider noch recht unvollständig ausgearbeitete Experimente über das Eindringen von Farbstoffen auf dem Nervenwege in das Zentralorgan. *Uljanow* injizierte mit einer feinen Glaskanüle Carmin in den Stamm des Nervus ischiadicus. Die Farbe soll sich zunächst von der Injektionsstelle aus in zentraler und in peripherer Richtung ausbreiten, später aber hauptsächlich in zentraler. Es wird angenommen, daß physiologischerweise eine zentripetale Lymphströmung im Nerven besteht. *Yuien* folgert aus seinen Experimenten mit Methylenblau, daß der Saftstrom im motorischen Nerven zentripetal, im sensiblen zentrifugal verlaufe, also entgegengesetzt der Leitungsrichtung des Nerven. Eine Bestätigung dieser Resultate steht aus.

III. Verteilung der permeablen Farbstoffe innerhalb des Zentralorgans.

Die Art der Verteilung von Farbstoffen, die auf dem Liquorweg in das Zentralorgan gelangt sind, ist bereits eingehend besprochen worden. Es ist auseinandergesetzt worden, daß die Farbstoffe durch Diffusion von denjenigen Teilen der äußeren und inneren Oberfläche, an die sie gelangen, in *Randzonen* des Organes selber eindringen, deren Tiefe in erster Linie der Dispersität der Farbstofflösung abhängt.

Über die Verteilung von Farbstoffen, die auf dem Wege der Nerven in das Zentralorgan geleitet werden, wissen wir leider noch sehr wenig Genaues. Da die perineurale Spalten der peripheren Nerven mit den Subarachnoidalräumen kommunizieren, könnte man annehmen, daß die Stoffe mit dem Eintritt der Wurzeln in den Subarachnoidalraum zunächst in den äußeren Liquor gelangen würden und erst von da aus evtl. in die Hirnsubstanz selber. In diesem Falle würde der Weg über die Nerven also in den Weg über den Liquor münden. Ich selber habe in dieser Annahme früher den Weg über die Nerven als einen Sonderfall des Weges über den Liquor angesehen. Doch scheint es, daß hier auch eine Fortleitung innerhalb der Wurzeln direkt zum Zentralorgan in Frage kommt. Die vorliegenden Farbstoffversuche von *Uljanow* sind allerdings zu ungenau geschildert, als daß eine bestimmte Antwort auf diese Frage möglich wäre. Immerhin scheint es doch sehr wahrscheinlich, daß hier eine besondere Ausbreitungsweise vorliegt, welche von derjenigen vom Liquor aus wohl zu trennen ist. Dabei ist zu bedenken, daß Entzündungsprozesse, die nachweislich auf dem Nervenwege ins Zentralorgan geleitet werden, wie z. B. derjenige der Lyssa, auch einen ganz besonderen Ausbreitungstyp im Organ zeigen („Ausbreitungstypus der fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“). Solche entzündliche Prozesse, welche nachweislich den Liquorweg benützen, nämlich die Meningo-Encephalitiden bzw. -myelitiden folgen einem anderen Ausbreitungstypus.

Die Farbstoffe, welche *vom Blut aus* in das Zentralorgan eindringen, müssen imstande sein, die Blut-Gehirnschranke zu überschreiten. Wir sahen, daß hierzu erstens die diffusiblen sauren Farbstoffe befähigt sind, und zweitens eine Reihe von basischen Farbstoffen verschiedener Dispersität. Wie ist nun die Verteilung dieser vom Blut aus permeablen Farbstoffe innerhalb des Zentralorgans? Aus den bisher vorliegenden Beobachtungen gehen folgende Tatsachen hervor:

1. *Die graue Substanz wird sehr viel intensiver gefärbt als die weiße Substanz.* Oft hört man auch die Angabe, die weiße Substanz sei überhaupt farblos geblieben. Bemerkenswerterweise findet sich dieses verschiedene Verhalten von grauer und weißer Substanz sowohl gegenüber sauren als gegenüber basischen Farbstoffen, die sich doch sonst in so vieler Hinsicht verschieden verhalten. Die stärkere Färbbarkeit der grauen Substanz ist bezüglich der basischen Farbstoffe bereits von *Ehrlich* festgestellt worden, neuerdings ist sie *Friedemann* und *Elkeles* wieder besonders aufgefallen. Auch *Blum* hat diese Feststellung wiederholt gemacht. Bezuglich der diffusen *sauren* Farbstoffe gibt es eine analoge Beobachtung von *Schaltenbrand* und *Putnam*, das *Fluorescin* betreffend. In diesem Zusammenhang sei auch die Beobachtung von *Jahnel*, *Page* und *Müller* erwähnt, welche bei ihren Versuchen mit *Tellur* (S. 341) festgestellt haben, daß dieses Metall, welches an seiner schwärzlichen Farbe erkennbar ist, lediglich in der grauen Substanz auftritt; auch bei der chemischen Untersuchung war das *Tellur* nur in der grauen Substanz nachweisbar. Ich habe darauf aufmerksam gemacht, daß die stärkere Färbbarkeit der grauen Substanz gegenüber der weißen mit dem sehr viel größeren Capillarreichtum der ersteren zusammenhängen könne. Zweifellos vermag in der grauen Substanz viel mehr Farbstoff aus den Gefäßen austreten als in der weißen. Damit soll nicht gesagt sein, daß dieser Umstand *allein* dem so auffälligen unterschiedlichen Verhalten der grauen und der weißen Substanz gegenüber den permeablen Farbstoffen zugrunde liegen muß.

2. Innerhalb der grauen Substanz geschieht die Ausbreitung der permeablen Farbstoffe völlig gleichmäßig; *eine lokale Anreicherung in bestimmten Zentren ist bisher noch nicht festgestellt worden*¹.

Diese Feststellung bezieht sich auf die vorliegenden Ergebnisse. Daß es physiologischerweise eine lokale Anreicherung von Stoffen in funktionell zusammengehörigen Zentren gibt, ist durch meine eigenen Untersuchungen über den Eisengehalt des Gehirns bewiesen worden². Das physiologische Gehirneisen kommt in den Zentren des extrapyramidal-

¹ Eine Ausnahme hiervon bilden anscheinend die Versuche von *Schükri* mit *Viktoriablau*. Doch muß sich erst erweisen, ob in der ungleichen Verteilung der Färbbarkeit bei den Versuchen dieses Autors etwas Regelmäßiges vorliegt.

² *Spatz*: Über Stoffwechseleigentümlichkeiten in den Stammganglien. *Z. Neur.* **78**, 641 (1922).

motorischen Systems besonders reichlich vor, der Globus pallidus ist durch seinen Fettreichtum ausgezeichnet (*Kodama*) und endlich tritt ein *natürlicher Farbstoff*, das Melanin, in ganz bestimmten engumschriebenen Gebieten auf, in der schwarzen Zone der Substantia nigra, im Nucleus coeruleus der Brückenhaube sowie im dorsalen Vaguskern. Man weiß ferner, daß Gifte, wie z. B. das Atropin, eine Affinität zu bestimmten Teilen des Nervensystems besitzen, aus der ihre spezifische Wirkung hervorgeht. Sollte es da nicht auch permeable Farbstoffe geben, bei denen eine lokale Anreicherung in bestimmten Zentren stattfindet? Es wäre eine Aufgabe der experimentellen Forschung solche farbige Substanzen zu finden, welche eine spezifische Wirkung auf das Nervensystem mit einer lokalen Speicherung in bestimmten Zentren verbinden. Wenn es gelingen würde, solche farbige Gifte zu finden, so wäre damit ein neuer Weg für die Erforschung der Lokalisation eröffnet.

Zusammenfassung.

I. Der Doppelversuch *Goldmanns* mit dem semikolloidalen Trypanblau am lebenden Tier ergibt:

1. Bei Zuführung großer Trypanblau Mengen auf dem Blutwege („*paraneural*“): Schwächere oder stärkere Färbung in fast allen Körperorganen; der Farbstoff findet sich vorübergehend auch im Gehirnblut, aber mit Ausnahme einiger kleiner Stellen sowie des Plexusepithels nicht im Gehirngewebe. Keine nervösen Vergiftungsscheinungen.

2. Bei Zuführung von ganz kleinen Mengen auf dem Liquorweg („*endoneural*“): Lokale Färbung des Gehirngewebes, einschließlich der dort befindlichen Nervenzellen. Schwere Reiz- und Lähmungsscheinungen.

II. Aus *beiden* Versuchen *Goldmanns* zusammen ist zu folgern:

Die Zellen des Gehirngewebes können von sich aus das Eindringen des für das Zentralorgan giftigen Farbstoffes nicht verhindern (zweiter Versuch). Wenn sie vom Blut her (erster Versuch) den Farbstoff nicht aufnehmen, so liegt das daran, daß dieser nicht an sie herangelangen kann. *Es muß also zwischen Blut und Gehirngewebe eine Schranke zwischen geschaltet sein, die für das Trypanblau nicht durchgängig ist.*

III. Das Verhalten des Trypanblaus beim ersten *Goldmannschen* Versuch ist mit geringen Unterschieden für alle Wirbeltiere und für den Menschen typisch. Bei *Neugeborenen* ist die Blut-Gehirnschranke noch nicht so vollkommen dicht wie beim Erwachsenen (*Behnson*). In der menschlichen Pathologie findet der erste *Goldmannsche* Versuch ein Analogon im Verhalten des *Gallenfarbstoffes* beim *Ikterus* (Gehirn des Erwachsenen bleibt dabei farblos; beim Neugeborenen evtl. „*Kernikterus*“). Offenbar folgen auch viele nichtgefärbte Substanzen dem Verhalten des Trypanblaus.

IV. Die Annahme *Goldmanns*, der *Plexus* sei Sitz der Schranke, weil er sich bei seinem ersten Versuch, im Gegensatz zum übrigen Gehirngewebe färbt, muß aufgegeben werden; der dieser Annahme zugrundeliegende Vergleich des *Plexus* mit der *Placenta* ist unzutreffend. Damit verlieren die bisher vorherrschenden Lehren von *Monakow* und *Lina Stern* ihre wichtigste Stütze. Auch die Theorie *Hauptmanns* vom „Weg über den Liquor“ steht mit den Farbstoffexperimenten schlecht in Einklang.

V. Die *Pia*, die Gefäßhistiozyten (gegen *Frau Zand*) und die *Membrana gliae limitans* (gegen *Gaertner*) sind nicht der Ort der Schranke; die letztere ist für das Trypanblau leicht durchgängig (zweiter *Goldmannscher* Versuch).

VI. Die Schranke zwischen *Blut* und *Gehirn* ist in der Innenhaut der intracerebralen Gefäße, die Schranke zwischen *Blut* und *Liquor* in der Innenhaut der Gefäße des *Plexus* und der weichen Hämre zu suchen (mit *Riser*). Die Schranken selber bleiben ungefärbt. Das Problem der Durchlässigkeit dieser Schranken ist nichts weiteres als ein Teilproblem des Problems der Durchlässigkeit der Capillaren überhaupt. Dem Gehirn kommt keine prinzipiell besondersartige Schranke zu. Die Permeabilität der Capillaren ist in einzelnen Gefäßgebieten verschieden abgestuft. Diese Verschiedenheit ergibt sich besonders deutlich bei dem Vergleich des Gehirngewebes und des Lebergewebes im perakuten Trypanblauversuch mit hohen Dosen (eigener Versuch).

VII. Die *Blut-Gehirnschranke* ist für das Trypanblau praktisch impermeabel. Trypanblau, das bei sehr hohem Farbstoffspiegel im Blut, die *Blut-Gehirnschranke* doch überschreitet, wird von Histiozyten der Hirngefäßwände gebunden. Diese Speicherung hält sich aber stets in sehr engen Grenzen, weil eben nur ganz geringe Mengen des Farbstoffes übertreten. Die *Hortegaschen* Gliazellen nehmen das Trypanblau nur unter ganz besonderen Bedingungen (bei Durchbrechung der *Blut-Gehirnschranke*) auf; es ist nicht zweckmäßig, diese Elemente zum reticulo-endothelialen System zu rechnen.

VIII. Die *Blut-Liquorschranke* ist bei größerem Angebot im ersten *Goldmannschen* Versuch für das Trypanblau permeabel. Das *Plexus*-epithel speichert, weil die Schranke bereits überschritten ist. Der *Plexus* ist nicht als Schutzorgan, sondern viel eher als *Locus minoris resistantiae* anzusehen.

IX. Schädigung der Nervenzellen allein führt nicht zur Trypanblauaufnahme aus dem Blut (gegen *Mendel*). Färbung erfolgt nur, wenn die *Blut-Gehirnschranke* durchbrochen (lokale Verletzungen des Gehirns mit Messer, Glühnadel usw.) oder umgangen wird (zweiter *Goldmannscher* Versuch).

X. Im zweiten *Goldmannschen* Versuch dringt der Farbstoff vom äußeren Liquor (subarachnoidale Räume) und vom inneren Liquor

(Ventrikel) „in breiter Front“ gleichmäßig in schmale *Randzonen* des Gehirns ein (eigene Untersuchungen). Es handelt sich hierbei um *Diffusion*. Die Farbstoffe diffundieren aus dem Liquor in die kolloidalen Hirnmasse, ähnlich wie sie im Reagensglas aus einer wässerigen Flüssigkeit in ein Gel eindiffundieren. Die Tiefe der gefärbten Randzonen wird bei endoneuraler Injektion wie im Gelatineversuch in erster Linie durch die Teilchengröße der Farbstoffe in ihrer Lösung bestimmt.

XI. Das vom Liquor ins Gehirn eindringende Trypanblau folgt keinen Gewebsstrukturen. Auch die perivasculären Räume von *Virchow-Robin* spielen dabei nicht die Rolle, die ihnen meist zugeschrieben wird. Eine „Injektion“ der *Virchow-Robinschen* Räume vom Liquor aus wird auch bei Anwendung diffusibler Lösungen (*Weed*) nur unter unphysiologischen Bedingungen beobachtet. Grobdisperse Stoffe geraten nur durch zellulären Transport in die Gefäßscheidenen.

XII. An der Leiche findet man makroskopisch das nämliche Verhalten wie beim Versuch am lebenden Tier (*eigene* Versuche); dies spricht entschieden gegen die Wirksamkeit gerichteter Liquorströmungen (*Monakow, Mott*). Das Vorhandensein eines intramuralen Liquors im Sinne einer freien Flüssigkeit innerhalb der Hirnmasse wird durch die Farbstoffversuche nicht gestützt (gegen *Hauptmann* u. a.).

XIII. Die Verhältnisse des zweiten *Goldmannschen* Versuches sind wie die des ersten auf den Menschen übertragbar. Der Umstand, daß die gefärbten Randzonen nur wenige Millimeter tief sind, bedeutet, daß semikolloidale Stoffe beim Menschen nur in die alleroberflächlichsten, kaum nervöse Elemente enthaltenden Gewebslagen — und das nur an der Hirnbasis und im Rückenmark — eindringen können. Dies ist zu bedenken bei allen Versuchen, semikolloidale oder gar kolloidale Medikamente zu therapeutischen Zwecken auf dem Liquorweg dem Gehirn zuzuführen.

XIV. Seine giftige Wirkung entfalten die sauren Farbstoffe offenbar in *gelöster* Form; die granuläre „Speicherung“, an der sich auch die Nervenzellen der gefärbten Zonen beteiligen können, bedeutet bereits Ausscheidung und Versuch zur Unschädlichmachung.

XV. Die Permeabilität der *sauren* Farbstoffe vom Blut aus hängt in erster Linie von ihrer Dispersität ab. Feindisperse wie das Fluorescin dringen ein, gröberdisperse, wie das Trypanblau, werden zurückgehalten (*Krebs* und *Wittgenstein*). Dabei erweist sich die Blut-Liquorschranke jeweils in höherem Grade permeabel als die Blut-Gehirnschranke. Die permeierenden diffusiblen sauren Farbstoffe wirken nicht toxisch.

XVI. Bei den *basischen* Farbstoffen ist — gerade umgekehrt wie bei den sauren Farbstoffen — die Blut-Gehirnschranke sehr viel besser permeabel als die Blut-Liquorschranke. Dieses *entgegengesetzte Verhalten* der Blut-Liquor- und der Blut-Gehirnschranke gegenüber sauren und

gegenüber basischen Farbstoffen läßt sich damit erklären, daß das Blut reicher an negativ geladenen Kolloidelektrolyten (Eiweißkörper) ist als der Liquor, aber ärmer als das Gehirn. Die Tatsachen stehen dann mit der Donnanschen Regel gut im Einklang. Dem Dispersitätsgrad kommt bei den basischen Farbstoffen keine so ausschlaggebende Rolle bei der Permeabilität zu. — Die permeierten basischen Farbstoffe werden von dem lebenskräftigen Gehirngewebe sehr rasch zerstört, so daß eine Färbung nur unter supravitalen Bedingungen erfolgt.

XVII. Von Metallen ist bisher nur vom Tellur bekannt, daß es die Blut-Gehirnschranke permeiert und unter Umständen in Form schwärzlicher Körner gespeichert wird (*Jahnel*). An der Speicherung nehmen speziell auch die Nervenzellen teil, ohne daß schwere Schädigungen bemerkbar sein müßten. Im Liquor findet sich das Tellur nicht.

XVIII. Bisher konnte bei allen vom Blut her eindringenden Farbstoffen bezüglich der Verteilung im Gehirngewebe nur ein Unterschied beobachtet werden: *Die besser vascularisierte graue Substanz färbt sich intensiver als die weniger gut vascularisierte weiße Substanz*. Innerhalb der grauen Substanz verteilen sich die Farbstoffe ganz gleichmäßig. Eine elektive Farbstoffanreicherung in bestimmten Zentren ist bisher noch nicht sicher festgestellt worden. Weitere Versuche in dieser Richtung wären aber erforderlich.

XIX. Der Abtransport von Farbstoffen aus dem Gehirn bzw. den Liquorräumen geschieht auf 3 Wegen: 1. Durch das Venensystem (durch die *Pachtionischen Granulationen* und durch Venen und Capillaren der weichen Hirnhäute und der Hirnsubstanz); 2. durch das Lymphgefäßsystem und 3. durch die Saftbahnen der Nerven (*Key* und *Retzius*).

XX. Stoffzuleitende Wege sind: 1. Der Weg über das arterielle Blut, 2. der Weg über den Liquor und 3. der Weg über die Nerven. Der letztere ist noch ungenügend erforscht (*Speransky*).

XXI. Als wesentlichstes allgemeines Ergebnis sei hervorgehoben, daß die vitalen Farbstoffversuche eine Trennung von Blut-Gehirnschranke und Blut-Liquorschranke im Sinne von *Walter* unbedingt erforderlich machen. Dies will besagen, daß der Stoffwechsel des Gehirns und der des Liquors verschiedene Wege gehen.

Literaturverzeichnis.

Ahrens: Experimentelle Untersuchungen über den Strom des Liquor cerebrospinalis. Z. Neur. 15, 578 (1913). — *D'Antona*: Ricerche sulla colorazione vitale del sistema nervoso. Riv. Neur. 1, 433—436 (1928). — *Asua, J.*: Die Mikroglia und das reticulo-endotheliale System. Z. Neur. 109, 354 (1927). — *Baumann, W.*: Das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei experimenteller Anämie und vitaler Färbung. Dtsch. med. Wschr. 46, 10—11 (1920). — *Becht*: Studies on cerebrospinal

fluid. Amer. J. Physiol. **51**, 1 (1920). — *Becker, C.*: Zur Physiologie der Nervenzelle. Zbl. Neur. **1906**, Nr 19. — *Behnzen, G.*: Farbstoffversuche mit Trypanblau an der Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem der wachsenden Maus. Münch. med. Wschr. **28**, 1143—1147 (1926). — *Beletzky, W. u. N. Garkawin*: Die Meso-gliazelzen und die hämatoencephalitische Schranke. Z. Neur. **132**, 475—483 (1931). *Bellavitis, C.*: Contributo allo studio delle colorazioni vitali nel sistema nervoso. Riv. Pat. nerv. **34**, 348—363 (1929). — *Bielschowsky, M. and St. Cobb*: A Method for intra-vital Staining with Silver Ammonium Oxide Solution. J. Psychol. u. Neur. **31**, 301—304 (1925). — *Binswanger u. Berger*: Beiträge zur Kenntnis der Lymphzirkulation in der Großhirnrinde. Virchows Arch. **152**, 525—544 (1898). — *Blum, K.*: Über den Stoffaustausch zwischen dem Blute und dem Zentralnervensystem. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 1418—1420. — *Bolsi, D.*: La microglie et l'oligodendroglie étudiées par la méthode au nitrate d'argent ammoniacal et par la coloration vitale. Revue neur. **1**, 999—1004 (1930). — *Bratianu, S. et C. Guerriero*: Nouvelles Recherches experimentales sur les cellules à fonction colloidopexique de l'Encéphale et sur la microglie de del Rio Hortega. Archives Anat. microsc. **26**, 335—372 (1930). — *Brogsitter u. Krauß*: Vergleichende chemische Analysen normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **143** (1924). — *Bruno, J.*: Über die Injektion von Giften ins Gehirn. Dtsch. med. Wschr. **23**, 369—372 (1899). — *Castro, U. de*: Blut-Liquorschranke und Bilirubin bei Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 176—187 (1931). — *Cavallaro, V.*: La microglia e i processi di fagocitosi del cervello. Pathologica (Genova) **20**, 13—17 (1928). *Cavazzoni, A. u. E.*: Über die Zirkulation der Cerebrospinalflüssigkeit. Zbl. Physiol. **6**, 533 (1893). — *Cestan, Riser et Laborde*: Les bases experimentales du traitement intraventriculaire et intra-meningé. Revue neur. **1**, 12—22 (1924). — La perméabilité meningeé n'est du'un des modes de la perméabilité vasculaire. Presse méd. **78**, 1330—1334 (1925). — *Curdy, J. T. M. u. H. M. Evans*: Experimentelle Läsionen des Zentralnervensystems, untersucht mit Hilfe der vitalen Färbung. Berl. klin. Wschr. **36**, 1695 (1912). — *Dahlström, S. u. S. Widerböe*: Studie über den Liquor cerebrospinalis und dessen Kommunikationsverhältnisse bei syphilogenen Geisteskrankheiten. Z. Neur. **72**, 75—104 (1921). — *Dewey*: A contribution to the study of the Pathways of the cerebrospinal fluid an the choroid plexus. Anat. Rec. **15**, 1. — *Doinikow, B.*: Histologische und histopathologische Untersuchungen am peripheren Nervensystem mittels vitaler Färbung. Fol. neurobiol. **7**, 731—194 (1913). — *Ehrlich*: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie. Berlin 1885. — Die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. Dtsch. med. Wschr. **1886**, Nr 4, 149. — Zur therapeutischen Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe. Ther. Mh. **1887**, 88. — *Fischel*: Untersuchungen über vitale Färbung an Süßwassertieren, insbesondere bei Cladoceren. Leipzig 1908. *Flatau, E.*: Recherches expérimentales sur la perméabilité de la barrière nerveuse centrale. Revue neur. **33 II**, 521—540 (1926). — *Fleischmann*: Die Beziehungen zwischen dem Liquor cerebrospinalis und dem Plexus chorioidei. Z. Neur. **59**, 305 (1920). — *Foix et Gumener*: Sur la topographie des injections sous-arachnoidiennes d'encre de chine pendant la vie et post mortem. Revue neur. **1913**, 346. — *Foley*: Resorption of the cerebrospinal fluid by the choroid plexus under the influence of intravenous injection of hypertonic salt injections. Arch. of Neuer. **5**, 744 (1922). *Forster, E.*: Experimentelle Beiträge zur Lehre der Phagocytose der Hirnrinden-elemente. Histol. Arb. Großhirnrinde **2**, 173—192 (1908). — *Franceschini, P.*: Sulla presenza di lementi connettivali nel sistema nervoso centrale e sopra alcune particolarità di struttura delle menigi molli e dei plessi corioidei. A proposito della così detta bariera „hemato-encefalica“. Sperimentale **83**, 419—445 (1929). Ref. Zbl. Neur. **55**, 2. — *Friedemann, U. u. A. Elkeles*: Kann die Lehre von der Blut-hirnschranke in ihrer heutigen Form aufrecht erhalten werden? Münch. med. Wschr. **46**, 1934—1935 (1931). — Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn. Klin. Wschr.

1932, 2026. — *Gadrat, J.*: De l'espace perivasculaire du cerveau et de la moelle, p. 1—185. Paris: Bailliére 1931. — *Gaertner, W.*: Die Blut-Liquorschranke. *Z. Biol.* **86**, 115—139 (1927). — *Galkin, W. S.*: Über die Bedeutung der „Nasenbahn“ für den Abfluß aus dem Subarachnoidalraum. *Z. exper. Med.* **72**, 65—71 (1930). Zur Methodik der Injektion des Lymphsystems vom Subarachnoidalraum aus. *Z. exper. Med.* **74**, 482—489 (1930). — *Gellhorn, E.*: Das Permeabilitätsproblem. Monographien. *Physiol.* **16**, 301—433 (1929). — *Gennrich*: Die Syphilis des Zentralnervensystems. Berlin: Julius Springer 1921. — Der histologische Nachweis der Liquordiffusion bei allen metaluetischen Erkrankungen. *Zbl. Neur.* **35**, 94 (1924). *Gickhorn, J.*: Entwicklung und gegenwärtiger Stand einiger Probleme und Ziele der Vitalfärbung. *Erg. Physiol.* **31**, 388—420 (1931). — *Goldmann, E. E.*: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Beitrag zur Physio-Pathologie des Plexus chorioideus und der Hirnhäute. *Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl.* **1**, 1—60 (1913). — *Gozzano, M.*: Sugli effetti delle cosidette colorazioni vitali nel sistema nervoso centrale. *Haematologica* (Palermo) **8**, 459—480 (1927). — Sulla origine delle cellule granulo-adipose nelle ferite cerebrali. *Riv. Neur.* **1**, 377—401 (1928). — *Grinstejn, A. u. N. Popova*: Die Wirkung des Kohlenstoffoxydes auf den Barriere-Apparat des Gehirns. *Gig. pat. Truda* (russ.) **7**, 15—23 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **55**, 262. — *Hasselt, van*: Vitale Färbung des Zentralnervensystems. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **60**, 1839 (1916). — *Hauptmann, A.*: Neue Überlegungen zur Pathogenese der Neurolues. *Verh. Ges. Nervenärzte Innsbruck mit Diskussion* **1924**, 181—184. — Der Weg über den Liquor. *Verh. Ges. Nervenärzte Kassel mit Diskussion* **1925**, 261—273; *Klin. Wschr.* **1925**, 1227—1301. — *Hauptmann, A. u. W. Gärtner*: Kann die Lehre von der Bluthirnschranke in ihrer heutigen Form aufrecht erhalten werden? *Z. Neur.* **140**, 572—576 (1932). — *Ivanov, G.*: Über die Abflußwege aus den Subarachnoidalräumen des Gehirns und des Rückenmarkes und über die Methodik ihrer Untersuchung. *Russk. Arch. Anat. i pr.* **8**, 295—308 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **62**, 7. — *Iwanow, G.*: Über die Abflußwege aus den submeningealen Räumen des Rückenmarkes. *Z. exper. Med.* **58**, 1—21 (1927). — *Iwanow, G. u. K. Romodanowsky*: Über den anatomischen Zusammenhang der cerebralen und spinalen submeningealen Räume mit dem Lymphsystem. I. *Mitt. Z. exper. Med.* **58**, 596—607 (1927). — *Jacobi u. Löhr*: Eine neue Methode zur Reliefdarstellung des Zentralnervensystems im Röntgenbild. *Zbl. Neur.* **65**, 149—153 (1932). — *Jahnel, E., J. H. Page u. E. Müller*: Über die Beziehungen des Tellurs zum Nervensystem. *Z. Neur.* **142**, 214—222 (1932). — *Jakob, A.*: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns. *Handbuch der Psychiatrie*, Bd. 1, S. 367—457. 1927. — *Jorns, G.*: Experimentelle Untersuchungen über die Resorptionsvorgänge in den Hirnkammern. *Arch. klin. Chir.* **171**, 326—360 (1932). — *Karbowski, B.*: Experimentelle Beiträge zur Frage einer freien offenen Verbindung zwischen dem perilymphatischen Raum des inneren Ohres und dem subarachnoidal Raum des Gehirns bei Tieren und beim Menschen. I. *Congr. internat. Oto-Rhinol.* 1929, p. 39—42. Ref. *Zbl. Neur.* **57**, 585. — *Karczag u. Paunz*: Über Elektrotropie. VII. *Mitt. Biochem. Z.* **145**, 345—350 (1924). — *Keller, R.*: Elektroanalytische Untersuchungen am Nervensystem. *Biochem. Z.* **128**, 409—430 (1922). — *Key u. Retzius*: Studien in der Anatomie des Nervensystems. I. Stockholm 1875. — *Kiyono, K.*: Die vitale Carminspeicherung. Jena: Gustav Fischer 1914. — *Kleestadt, B.*: Experimentelle Untersuchungen über die resorpitive Funktion des Epithels des Plexus chorioideus und des Ependyms der Seitenventrikel. *Zbl. Path.* **26**, 160 (1915). — *Klink, H.*: Zur Kenntnis der Wirkung des gelösten Trypanblaus auf das Nervensystem, insbesondere das der Strombahn der Leber und Niere nach dem Zuckerstich. *Z. exper. Med.* **67**, 240—246 (1929). — *Knor, S.*: Contribution à la connaissance des voies du liquide cérébrospinal. *Bull. Assoc. Anat.* **3**, 228—230 (1928). Ref. *Zbl. Neur.* **55**, 471. — *Kramer*: The circulation of cerebrospinal fluid. *N. Y. med. J.* **1912**, 532. — *Krebs, H. A. u. A. Wittgenstein*: Studien zur Permeabilität

der Meningen unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-chemischer Gesichtspunkte. *Z. exper. Med.* **49**, 553—586 (1926). — *Kubie, L. and G. M. Schultz*: Vital and supravital studies of the cells of the cerebrospinal fluid and of the meninges in cats. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, 91—129 (1925). — *Kuljzenko, A.*: Über die Reaktion der Elemente des Nervengewebes auf eingeführte Fremdkörper. *Liječn. Vjesn.* **49**, 445—452 (1927) (serbokroat.). Ref. *Zbl. Neur.* **48**, 748. — *Kulkow, A. E., D. A. Schamburow u. N. L. Garkawi*: Über den Einfluß einiger exogener Faktoren auf die Blut-Liquorschanke. (Exper. Untersuchung.) *Arch. f. Psychiatr.* **91**, 658—668 (1930). — *Lewandowsky, M.*: Zur Lehre von der Cerebrospinalflüssigkeit. *Z. klin. Med.* **40**, 480—494 (1900). — *Lickint, F.*: Das Vorkommen von Bilirubin im Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.* **136**, 291—298 (1931). — *Lintzel, W.*: Neuere Ergebnisse der Erforschung des Eisenstoffwechsels. *Erg. Physiol.* **31**, 848—919 (1931). — *Loksina, E.*: Die Blut-Gehirnschanke bei von normalen und mit Alkohol vergifteten Müttern Neugeborenen. *Med.-biol. Ž.* (russ.) **5**, 119—128 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **54**, 810. — *Ma, Wen Chao, G. Schaltenbrand u. Yu Lin Cheng*: Zur Pathophysiologie des Plexus chorioideus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117—119**, 570—584 (1931). — *Macklin, C. C. and M. T. Macklin*: A study of brain repair in the rat by the use of trypan blue. *Arch. of Neur.* **3**, 353—395 (1920). — *Mandelstamm, M.*: Weitere Untersuchungen über die Farbenspeicherung im Zentralnervensystem. *Z. exper. Med.* **62**, 471—491 (1928). — *Mandelstamm, M. u. L. Krylow*: Vergleichende Untersuchungen über die Farbenspeicherung im Zentralnervensystem bei Injektionen der Farbe ins Blut und in den Liquor cerebrospinalis. *Z. exper. Med.* **58**, 256—275 (1927); **60**, 63—85 (1928). — *Mantel, L.*: Injection of peripheral nerves from the subarachnoidal space. *Proc. Soc. exper. Neur.* **30**, 192—193 (1932). — *Marinesco, G. et S. Dragănescu*: Traitement intra-arachnoidien des affections metasyphilitiques. *Presse méd.* **11**, 130—134 (1925). — *Mendel, W.*: Versuche über das Eindringen intravenös injizierter Trypanblaus in das künstlich verletzte Großhirn. *Z. Neur.* **117**, 148—162 (1928). — *Metz u. Spatz*: Die *Hortegaschen* Zellen und über ihre funktionelle Bedeutung. *Z. Neur.* **89**, 138—170 (1924). — Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel. *Z. Neur.* **100**, 428—449 (1926). — *Michaelis, L.*: Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. *Paul Ehrlich-Festschrift*, S. 40—57. Jena: Gustav Fischer 1914. — *Moellendorff, von*: Methoden zu Studien über vitale Färbung an Tierzellen. *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. 5, Teil 1. — Vitale Färbung an tierischen Zellen. Grundlagen, Ergebnisse und Ziele biologischer Farbstoffversuche. *Erg. Physiol.* **8**, 141 (1920). — *Mogilnitzki, B. u. L. Podljaschuk*: Röntgenstrahlen und sog. „hämato-encephalitische Barriere“. *Fortschr. Röntgenstr.* **41**, 41—75 (1930). — *Monakow, C. v.*: Der Kreislauf des Liquor cerebrospinalis. *Schweiz. Arch. Neur.* **8**, 233—234 (1921). — Allgemeine Betrachtungen über die Encephalitis. *Schweiz. Arch. Neur.* **10**, 3—31 (1922). — *Morgenstern u. Birjukoff*: Zur Frage der Permeabilität der Hirncapillaren bei vitaler Färbung. *Z. Neur.* **106**, 743—750 (1926). — Weitere experimentelle Ergebnisse zur Frage der Permeabilität der Gehirncapillaren. *Z. Neur.* **113**, 640—650 (1928). — *Olmi, G.*: Ricerche sulla colorazione vitale del sistema nervoso. Nota II. Sulla colorabilità vitale del sistema nervoso centrale rispetto alle vie di introduzione del colore. Comportamento di fronte alle colorazioni vitale doppie. *Riv. Neur.* **3**, 38—59 (1930). Ref. *Zbl. Neur.* **57**, 599. — *Orr, D. and R. Rows*: A contribution to our knowledge of the course of the lymphstream in the spinal roots and cord. *Rev. of Neur.* **24**, 639 (1903), s. auch ebenda **1910**. — *Paleso, V.*: Die Verteilung und die praktische Bedeutung der in den subarachnoidal Raum injizierten Flüssigkeit. *Arch. f. Psychiatr.* **87**, 778—783 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **55**, 657. — *Papilian, V. et Jippa Stanescu*: Recherches expérimentales sur la circulation des liquide encéphalorachidien. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1465—1466 (1924). — *Penta, P.*: Sulla colorazione vitale del sistema nervoso centrale negli animali neonati. *Riv. Neur.* **5**, 62—80 (1932). Ref. *Zbl. Neur.* **65**, 10. — *Pescatori, F. e M. Levi*: Riganerazione

e cicatrizzazione sperimentale dei nervi periferici studiate col metodo della colorazione vitale. *Riv. Pat. nerv.* **35**, 276—291 (1930). — *Peterhof, R.*: Experimentelle Untersuchungen über die resorptive Funktion des Plexus chorioideus. *Fol. neuropath. eston.* **3/4**, 110—151 (1925). *Ref. Zbl. Neur.* **41**, 24. — *Pigalew, I.*: Zur Methodik der Injektionen des Lymphsystems vom Subarachnoidalraum aus. *Z. exper. Med.* **66**, 454—458 (1929). *Ref. Zbl. Neur.* **55**, 262. — *Piolti, M.*: Tentatives de coloration vitale de la microglie. *Revue neur.* **1**, 1004—1011 (1930). — *Quincke*: Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit. *Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med.* **1872**, 153. — *Rachmanow, A.*: Beiträge zur vitalen Färbung des Zentralnervensystems. *Fol. neurobiol.* **7**, 750—771 (1913). — Intravitalfärbung der Zellen der vegetativen Gehirnzentren. *J. nevrpat.* **18**, 5—11 (1925). *Ref. Zbl. Neur.* **64**, 272. — *Ramirez Corria*: La coloration vitale de la microglie de Rio Hortega et le diagnostic des processus en foyer dans les tumeurs des centres. *Riv. Psiquiatr.* **1**, 9 (1929). — *Redlich, Pötzl u. Heß*: Verhalten des Liquors cerebrospinalis bei der Epilepsie. *Z. Neur.* **2**, 716 (1919). — *Riser*: Le liquide céphalo-rachidien. *Paris* 1929. — *Riser* et *P. Meriel*: Le mécanisme de la glycorachie. *Presse méd.* **96**, 1457—1459 (1927). — *Robertis, de*: Colorazione vitale dei centri nervosi in condizioni patologiche sperimentali. *Riv. Neur.* **1**, 436—465 (1928). — *Romanillo, G.*: Sistema nervoso centrale e stato gravidico (contributo alla conoscenza degli elementi vitalmente colorabili del cervello). *Arch. Ostetr.* **17**, 76—88 (1930). *Ref. Zbl. Neur.* **56**, 723. — *Roussy, G., J. Lhermitte u. Ch. Oberling*: La Nevroglie et ses réactions pathologiques. *Revue neur.* **1**, 916 bis 917 (1930). — *Russel, D.*: Intravital staining of microglia with trypan blue. *Amer. J. Path.* **5**, 451—457 (1929). — *Sachs, E., H. Wilkins u. C. F. Sams*: Studies on cerebrospinal circulation by a new method. *Arch. of Neur.* **23**, 130—151 (1930). — *Sardemann, H. u. H. Spitzer*: Über den Zusammenhang des Subarachnoidalraumes mit den Lymphbahnen der peripheren Nerven im Bereich des Rückenmarks. *Z. Neur.* **141**, 664—667 (1932). — *Schaferstein, S. J.*: Die Rolle der hämato-encephalitischen Barriere in der Genese des neurotoxischen Syndroms bei akuten Ernährungsstörungen. *Mschir. Kinderheilk.* **45**, 422—438 (1929). *Ref. Zbl. Neur.* **55**, 720. — *Schaltenbrand u. Bailey*: Die perivasculäre Piaglamembran des Gehirns. *J. Psychol. u. Neur.* **35**, 199—278 (1928). — *Schaltenbrand, G. u. Putnam*: Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor cerebrospinalis mit Hilfe intravenöser Fluorescineinspritzungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **96**, 123—132 (1927). — *Schaltenbrand, Yu Lin Cheng u. Wen Chao Ma*: Zur Pathophysiologie des Plexus chorioideus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117—119**, 570—584 (1931). — *Schilling-Siengalewicz*: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Plexus chorioideus und des Liquor cerebrospinalis bei akuten Vergiftungen (poln.). *Ref. Zbl. Neur.* **87**, 406 (1924). — *Schmid, H.*: Beitrag zur Frage der Bluthirnschanke. *Arch. f. Psychiatr.* **35**, 303—320 (1931). — *Schmidt, B.*: Experimentelle Untersuchung über Vitalfärbung und Röntgenwirkung und die Bedeutung für die Therapie. *Progr. Clínica A* **9**, No 114. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 41, 1450. — *Schönenfeld, W. u. W. Leipold*: Untersuchungen mit Farbstoffen am Syphilitikern und Nichtsyphilitikern und über die Wechselbeziehungen zwischen Blut und Hirnrückenmarksflüssigkeit. *Z. Neur.* **95**, 473—499 (1925). — *Schulemann, W.*: Beiträge zur Vitalfärbung. *Arch. mikrosk. Anat.* **79 II**, 223—246 (1912). — *Sicard*: Les injections sousarachnoidiennes et le liquide céphalo-rachidien. *Thèse de Paris* 1899. — *Siengalewicz*: The actions of neosalvarsan and carbon monoxide on the choroid plexus and meninges. *J. of Pharmacol.* **24**, 289—299 (1924). — *Siengalewicz, S. and A. J. Clark*: A note on the passage of trypan blue from the blood stream into body fluids. *J. of Pharmacol.* **24**, 301—304 (1924). — *Spatz, H.*: Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem. Einleitung *Z. Neur.* **89**, 130 bis 137 (1924). — Versuche zur Nutzbarmachung der *E. Goldmannschen* Vitalfarbstoffversuche für die Pathologie des Zentralnervensystems. *Allg. Z. Psychiatr.* **80**,

285—288 (1924). — Zur Pathologie und Pathogenese der Hirnlues und der Paralyse. *Z. Neur.* **101**, 644—670. — *Speransky*: Die Beteiligung des Nervensystems an lokalen Prozessen. *Gig. i Epidem. (russ.)* **6**, 24—37 (1927). Ref. *Zbl. Neur.* **50**, 14. — *Spiegel, E. A. u. H. Quastler*: Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen und Diathermie auf die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke. *Wien. med. Wschr.* **2**, 1059—1061 (1931). Ref. *Zbl. Neur.* **62**, 47. — *Stern, L. G. Belkina et A. O. Zlatowierow*: Effect de la thyroïdectomy e et de la parathyroïdectomy sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 536 (1928). — *Stern et Gautier*: Recherches sur le liqueur céphalo-rach. I. Rapports entre le liqui. céphalo-rach. et la circulation sanguine. *Arch. internat. Physiol.* **17**, 138 (1921). — Recherches sur le liqueur céphalo-rach. II. Les rapports entre le liqui. céphalo-rach. et les éléments nerveux de l'axe cerebr.-sp. *Arch. internat. Physiol.* **17**, 391 (1921/22). — *Stern, G. N. Kassil et E. L. Lokschina*: Effect du blocage de l'appareil reticulo-endothelial sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 538 (1928). — *Stern, L. et Rapoport J. L.*: Les Rapports entre L'augmentation de la Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et les altérations de son substratum morphologique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1515—1517 (1928). — Les échanges entre le liquide céphalorachidien et les éléments nerveux-cérébrospinaux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 1518—1519 (1928). — *Stern, S. M. Zeitlin et R. M. Gozmann*: L'influence des changements de la pression osmotique du sang sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 365 (1928). — *Stern, E. L., Romel u. C. A. Guertschikowa*: L'influence des changements du p_{H_2} du sang sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **97**, 644 (1927). — *Suñer, A. Pi*: Sur une nouvelle méthode de localisation physiologique, dans les centres nerveux. *Trav. Labor. Rech. biol.* **6**, 91—94 (1908). — *Syz, H. C.*: On the entrance of convulsant dyes into the substance of the brain and spinal cord after an injury of these structures. *J. of Pharmacol.* **21**, 263 (1923). Ref. *Zbl. Neur.* **35**, 380. — *Testa, M.*: Le cellule di Gluge, le cellule a bastoncello di Nissl e la mesoglia. *Fol. med. (Napoli)* **14**, 725—734 (1928). Ref. *Zbl. Neur.* **51**, 11. — *Tilney, F.*: Vital staining in its relations to chemotherapy. *J. nerv. Dis.* **41**, 454—456 (1914). — *Tschetschujewa, T.*: Über die Speicherung von Trypanblau in Ganglien verschiedener Gebiete des Nervensystems. *Z. exper. Med.* **69**, 208—219 (1929). — *Uljanow, P. N.*: Über den Mechanismus des Eindringens verschiedener Substanzen in das Hirngebiet längs den Scheiden der Blutgefäße und Nerven. *Z. exper. Med.* **64**, 638—649 (1929). — Experimentelle Befunde über die Bewegung der cerebrospinalen Flüssigkeit im Zentralkanal des Rückenmarks. *Z. exper. Med.* **78**, 695—699 (1931). — *Unger, R.*: Über physikalisch-chemische Eigenschaften des isolierten Froschrückenmarks und seiner Gefäßhaut. *Biochem. Z.* **80**, 364—385 (1917). — *Urtubey*: Beobachtungen über die Pericyten des zentralen Nervensystems. *Rev. españ. Biol.* **1**, 25—39. — *Vialli, M.*: Istologia comparata e istofisiologica dei plessi coroidei nella serie dei vertebrati. *Riv. sper. Freniatr.* **54**, 120—187, 351—411 (1930). Ref. *Zbl. Neur.* **57**, 580. — *Vonwiller, P.*: Vitalfärbung. Peterfis Methodik der wissenschaftlichen Biologie, Bd. 1, S. 475—487. 1928. — *Walter, Fr. K.*: Die Blut-Liquorschranke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — *Walter (Bremen)*: Untersuchungen über die Blut-Hirnschranke. *Verslg norddtsch. Psychiatr. u. Neur.* Kiel, Sitzg 24.—25. Okt. 1931. Ref. *Zbl. Neur.* **62**, 617. — *Weed, L. H.*: Studies on cerebro-spinal fluid. *J. med. Res.* **31**, 93—117 (1914). — *Weichbrodt, R.*: Die Therapie der Paralyse. *Arch. f. Psychiatr.* **61**, 160f. (1920). — *Wells, A. Q. and E. A. Carmichael*: Microglia: An experimental study by means of tissue culture and vital staining. *Brain a. J. of Neur.* **53**, 1—10 (1930). — *Wiechmann, E.*: Die Permeabilität der Grenzflächen zwischen Blut und Liquor, ein Problem. *Krkh.forsch.* **5**, 150—166 (1927). — *Wislocki and Putnam*: Absorption from the ventricles in experiment produced internal hydrocephalus. *Amer. J. Anat.* **29**, 313 (1921). — Further

observations on the anatomy and physiology of the area postrema. *Anat. Rec.* **27**, 151—156 (1924). Ref. *Zbl. Neur.* **401**, 46. — *Woollard, H. H.*: Vital staining of the leptomeninges. *J. of Anat.* **58**, 89—100 (1924). — *Woolsey, W. C.*: Experimental subarachnoid injections of trypan blue. *J. nerv. Dis.* **42**, 477—481 (1915). *Yuien, Kazue*: On the directions of the lymphatic stream in the nerve. *Fol. anat. jap.* **6**, 301—306 (1928). — *Yuien, Kazue and K. Sato*: On the spreading path of stains injected into the nerve. *Fol. anat. jap.* **7**, 419—423 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **55**, 15. — *Zand, N.*: Les Plexus choroides. Paris: Masson et Cie. 1930. — *Zeitlin, S.*: Der Einfluß des Urotropins auf die Barrière hémato-encéphalique (Blut-Gehirnschranke). *Med.-biol. Ž.* (russ.) **5**, 92—97 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **54**, 470. — *Zeitlin, S. u. R. Gozmann*: Der Einfluß der Änderungen des osmotischen Druckes des Blutes auf die Barrière hémato-encéphalique (Blut-Gehirnschranke). *Med.-biol. Ž.* (russ.) **5**, 99—104 (1929). Ref. *Zbl. Neur.* **54**, 469. — *Ziegler*: Beitrag zur Anatomie des Plexus chorioideus. *Z. Chir.* **65**, 222 (1902).
