

(Instituto Cajal Madrid [Direktor: Prof. Dr. Tello] Abteilung für Experimentelle Neurologie [Leiter: Dr. R. Lajora].)

Untersuchungen über Epilepsie.

II. Die Bluthirnschranke und der experimentelle Krampfanfall.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

Dr. M. Prados y Such,

Assistent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 5. Januar 1936.)

Im Laufe unserer Untersuchungen über den experimentellen Krampfanfall haben wir es unternommen, die Rolle der Bluthirnschranke während des Anfalles zu studieren.

In dieser kurzen Veröffentlichung wollen wir nur die Resultate wiedergeben, die wir bei unseren Tierversuchen durch intravenöse Injektion von Trypanblau erhalten haben, und ferner die Ergebnisse derjenigen Versuche, in denen gleichzeitig eine Reihe von Krampfanfällen mittels intravenöser oder intrakardialer Injektion von alkoholischem Monobromcampher ausgelöst worden waren. Die weitere Entwicklung des Themas und seine Diskussion bleibt einer späteren Arbeit vorbehalten.

Es ist seit den Arbeiten der letzten Jahre, ganz besonders durch die von *Walter*¹ und *Spatz*², bekannt, daß der Weg der Substanzen vom Blut ins Zentralnervensystem grundsätzlich über zwei Schranken führt, die sog. Bluthirnschranke und die Blutliquorschranke. Andererseits wissen wir, daß die Permeabilität der Schranken auf der einen Seite bedingt ist durch den Zustand der Gefäßmembran und auf der anderen Seite insbesondere die Dispersität der Substanz — nicht aber durch ihre chemische Struktur, wie von *Ehrlich* angenommen worden ist.

Seit *Bouthardt* und seit den klassischen Arbeiten *Goldmanns* vom Jahre 1913 weiß man, daß das Trypanblau Versuchstieren intravenös injiziert, mehr oder minder intensiv alle Eingeweide des Organismus färbt mit Ausnahme des Zentralnervensystems, von dem nur die Meningen (nach *Spatz* besonders die Dura) und die Plexus chorioidei blau erscheinen. Sehr zart färbt sich auch gelegentlich, wenn die Injektionen öfters wiederholt wurden, das Tuber cinereum und die Neurohypophyse (*Rachmanow* usw.). Aber das Gehirn sowie das Rückenmark erscheinen immer völlig weiß, „schneeweiß“, um *Goldmanns* Ausdruck zu gebrauchen. Diesen Versuch — später von zahlreichen Forschern bestätigt — nennt

¹ *Walter*: Arch. f. Psychiatr. **101** (1933). — ² *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. **101** (1933).

Spatz den „*Ersten Versuch von Goldmann*“, um ihn zu unterscheiden von dem zweiten, in welchem das Färbemittel endoneural injiziert wird, d. h. in die Subarachnoideal- oder Ventrikelräume; hierauf wollen wir in dieser Veröffentlichung nicht eingehen.

Erst kürzlich hat *Spatz* nicht nur die Versuche *Goldmanns* wiederholt, sondern auch massive Injektionen angewandt (perakut) und genau das Verhalten des Farbstoffes im Zentralnervensystem erforscht; er konnte unserer Ansicht nach in unzweifelhafter Weise den Ort der Schranke in der vasculären Membran feststellen und zeigen, wie das Blau unter physiologischen Bedingungen innerhalb der Gefäße zurückgehalten oder teilweise von den histiocytären Zellen derselben gespeichert wird. „Die Bluthirnschranke — sagt *Spatz* wörtlich — ist also für das Trypanblau nicht permeabel.“

Diese Erfahrungen dienten uns nun als Grundlage für unsere Versuche. Wir prüften das Verhalten der obengenannten Schranke gegenüber dem Trypanblau während des Krampfanfalles. Dabei ist zu bemerken, daß es bisher nur selten gelungen ist, im Experiment eine Durchlässigkeit der Bluthirnschranke gegenüber dem Trypanblau hervorzurufen.

In unseren ersten Versuchen gingen wir wie folgt vor: als Versuchstiere verwandten wir immer Katzen, welchen wir täglich oder jeden 2. Tag 10 ccm einer 1%igen Lösung von Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injizierten, was bekanntlich von den Tieren sehr gut vertragen wird; toxische Erscheinungen zeigten sich nicht. Sofort nach der Injektion des blauen Farbstoffes provozierten wir einen Krampfanfall durch Verabfolgung von Monobromcampher und in dieser Weise wiederholten wir den Versuch so oft, bis im ganzen 80 ccm der blauen Lösung eingespritzt und etwa 8 Krampfattacken hervorgerufen waren. Die Tiere reagierten auf die Injektion des Monobromcamphers mit einer oder mehreren Krisen, je nach ihrer besonderen Empfindlichkeit; die injizierte Dosis stand jedesmal im Verhältnis zum Gewicht des Tieres (ein Zehntel der Lösung pro Kilogramm Tier). Wir haben auch als Färbemittel Carmin verwandt, das bekanntlich, ebenso wie das Trypanblau, eine saure Substanz desselben semikolloidalen Dispersionsgrades ist, und das sich deswegen ebenso verhält wie dieses. Doch haben wir den größten Teil unserer Versuche mit dem Blau gemacht. Schließlich wurden die Tiere sogleich nach der Krampfattacke, welche der letzten Injektion des Färbemittels entsprach, getötet. Wir waren beim Injizieren darauf bedacht, daß die Menge der Färb- und der Campherlösung dem Gewicht der Tiere entsprach und immer nüchtern verabfolgt wurde, so daß die Tiere die Versuche genügend gut vertrugen.

Die Ergebnisse bei makroskopischer Betrachtung des Gehirns kann man in klarer Weise an der beigefügten Abbildung erkennen. Das Gehirn erscheint nicht, wie in der Kontrolle, welche genau den ersten Versuch von *Goldmann* wiedergibt und mit derselben Menge des blauen Farbstoffes

ausgeführt ist wie bei den Tieren mit Krämpfen, absolut weiß, „schnee-weiß“, sondern es ist im Gegenteil in seiner ganzen Ausdehnung intensiv blau gefärbt, wenn auch einige Prädilektionsstellen beobachtet werden können. Diese entsprechen hauptsächlich dem Mittelhirn und dem Kleinhirn. Im allgemeinen ist die graue Substanz stärker gefärbt als die weiße.

Bei der mikroskopischen Betrachtung variiert das Bild je nach der Vergrößerung. Beim frischen Präparat und bei schwacher Vergrößerung erscheint der Schnitt diffus und sehr schwach gefärbt und die Capillaren

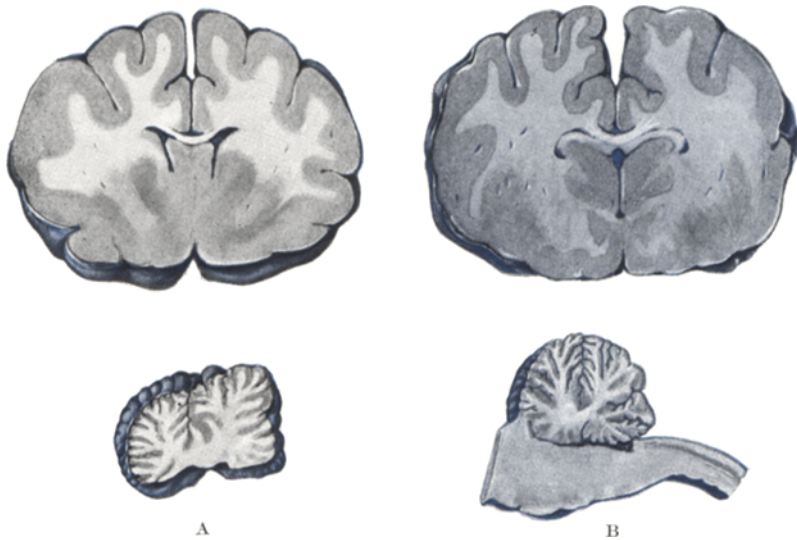


Abb. 1. A. I Goldmanns Versuch. 80 ccm (im ganzen) Trypanblaulösung intravenös. Man kann sehen wie nur die Meningen (die Dura viel stärker) und der Plexus gefärbt sind. B. Das Tier hat 75 ccm Trypanblaulösung auch intravenös bekommen (im ganzen). Nach jeder Injektion von Trypanblau hat das Tier einen Anfall durch die Campherlösung erlitten. Gleich nach der 8. Injektion — letzter Anfall — getötet. Die ganze Hirnsubstanz ist intensiv blau gefärbt, besonders die Grausubstanz.

stark mit Farbe injiziert. Bei stärkerer Vergrößerung konnte man beobachten, wie die blaue Färbung der Grundsubstanz vollkommen verschwindet und nur das Blau wahrnehmbar ist, welches sich im Innern der Capillaren befand und gelegentlich in den Adventitialzellen der Wand derselben oder in irgendeinem Leukocyten gespeichert wurde. D. h., das Färbemittel, welches die Schranke überschritten hatte, befand sich noch im Zustand der „diffusen Durchtränkung“. Eine granuläre Speicherung der ektodermalen Gewebelemente ist nicht eingetreten. Ganz ausnahmsweise finden wir eine Ganglienzelle im ganzen gefärbt (Zustand der „Diffusfärbung“). Dieses Bild zeigt bekanntlich an, daß sich die Zellen in einem Zustand schwerer funktioneller Störung befinden. Interessant ist zu beobachten, daß diese diffus gefärbten Zellen sich meistens zwischen den *Purkinjeschen* Zellen des Kleinhirns und manchmal auch

zwischen denen des roten Kerns fanden. Einzelne Pyramidenzellen hatten ebenfalls Farbe angenommen, aber wie gesagt, dieser Befund stellt eine Ausnahme dar und soll jetzt, wo wir unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen haben, unbesprochen bleiben.

Die vasculäre Membran scheint also ohne Zweifel während des experimentellen Krampfanfalles eine Erhöhung ihrer Durchlässigkeit zu erleiden, welche die semikolloidalen Substanzen vom Typus des Trypanblaus und des Carmins ins Innere des Zentralnervensystems in Schüben und in diffuser Weise eintreten läßt, so daß — wie man aus der beigefügten Abbildung deutlich ersehen kann — die nervösen Zentren in ihrer ganzen Ausdehnung gefärbt erscheinen, wenn auch gewisse Prädilektionsstellen sich vorfinden. Ob wirklich die Schranke dabei ihre Permeabilität erhöht, oder ob diese intakt bleibt und die semikolloidale Farbesubstanz eine Veränderung in ihrem Dispersionsgrad erfährt, welche das Überschreiten der Schranke erlaubt, ist eine Frage, welche wir jetzt nicht in eindeutiger Weise mit experimentellen Daten beantworten können; doch arbeiten wir jetzt auch darüber.

Gegenwärtig beschäftigen wir uns damit, diese Tatsache in ihren Einzelheiten unter verschiedenen Versuchsbedingungen zu untersuchen sowie das Schicksal des Färbemittels und die Form seiner Ausscheidung zu studieren.

Gewiß beobachtet man öfters — und man kann dies aus histopathologischen Studien¹ bei Tieren, bei denen wiederholte Krampfanfälle hervorgerufen waren, ersehen —, mit relativer Häufigkeit das Brüchigwerden der Capillaren mit Blutergüssen, aber diese Zerstörung der vasculären Wände kann nicht die diffuse und fast homogene Art und Weise der Verteilung der Farbesubstanz in der ganzen grauen Substanz erklären. Andererseits hat *Spatz* den Grad der Diffusion des Trypanblaus im Gehirn untersucht und gesehen, daß diese sich analog der Diffusion des Farbstoffs in Gelatine verhält; die Diffusion geschieht in langsamer Weise und es wird nur ein Maximum von wenigen Millimetern erreicht. Auf alle Fälle müßte das Gehirn dann bei einfacher Betrachtung in ungleicher Weise und fleckförmig gefärbt erscheinen.

Wir arbeiten auch noch mit dem zweiten Versuch von *Goldmann*, und zwar bei Tieren, bei denen wir experimentell Krämpfe erzeugten und denen wir vorher das Färbemittel endoneural injiziert hatten mit dem Ziele, das Verhalten der Liquorgehirnschranke (*Walter*) zu studieren. Dieser Versuch wird einer weiteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

¹ Diese Befunde veröffentlichen wir später.