

(Aus dem Physiologischen und dem Pathologischen Institut
der Universität Lund, Schweden [Chef: Prof. G. Kahlson und Prof. E. Sjövall].)

Über die Blut-Hirnschranke, ihre Bedeutung und ihre Beziehungen zur Blut-Liquorschranke.

Von

Tore Broman.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. August 1940.)

In einer früheren Veröffentlichung wurden Beweise für das Vorhandensein einer Blut-Hirnschranke (BHS) vorgelegt (*Broman 1940*). In der vorliegenden Arbeit soll eine kurze Übersicht über die Anatomie der BHS, ihre Funktion und biologische Bedeutung gegeben werden. Außerdem wird das Verhältnis zwischen der BHS und einer eventuellen Blut-Liquorschranke (BLS) besprochen.

Die Existenz einer BHS ist experimentell vor allem mit Hilfe von Farbstoffen gezeigt worden. Wir wissen aber jetzt, daß auch eine große Zahl farbloser Stoffe in ihrer Passage aus dem Blut in das ZNS durch diese Schranke gehindert werden. Untersuchungen über die BHS werden jedoch immer noch am einfachsten mit Hilfe von Farbstoffen ausgeführt, da diese leicht nachzuweisen sind. Unsere Kenntnisse über die physiologischen und physikalischen Erscheinungen, und vor allem über die anatomischen Grundlagen dieser Schranke gründen sich deshalb im wesentlichen auf derartige Versuche.

Die Anatomie der BHS und Versuche einer Erklärung ihrer Funktion.

Eine Diskussion dieser beiden Probleme zusammen erscheint aus mehreren Gründen vorteilhaft. Im folgenden will ich zunächst auf die anatomischen Grundlagen der BHS eingehen.

Die Annahme einer für das ZNS charakteristischen Barriere ergab sich aus „dem ersten *Goldmannschen* Versuch“, bei dem der Farbstoff, Trypanblau, der nach Injektion in die Blutbahn das Bindegewebe und die Gefäße aller Organe stark färbt, histologisch in keinem der Gewebe des eigentlichen ZNS zu finden war. (Weder in den Nerven- oder Gliazellen, den intercellulären Substanzen, den perivaskulären Pia-glialmembranen oder in den Gefäßwänden selbst.¹) Derselbe Versuch gibt uns einen Hinweis über die *Lokalisation der Schranke*, die mit großer Wahrscheinlichkeit *in den Gefäßwänden selbst* zu suchen ist. Dieser Ort wird auch

¹ Diese Tatsache konnte ich mit Hilfe der Farbindikatormethode (*Broman 1938*) in über 200 Versuchen an Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden bei allen ungeschädigten Partien des ZNS feststellen.

heute ziemlich allgemein angenommen (*Riser* 1929, *Spatz* 1924, 1933, *Friedemann* 1934, 1936, *Stern* 1934).

Von anatomischer Seite ist hingegen eingewendet worden, daß sich die Gefäße des ZNS von denen anderer Organe durch die sie umgebende *Piagliamembran* unterscheiden. Es wäre deshalb eher anzunehmen, daß diese Membran die BHS bilde (*Gärtner* 1927), eventuell unter Mitwirkung der Gefäßwand (*Walter* 1933, *Kafka* 1933). Eine genaue Analyse der „*Goldmannschen Versuche*“ läßt jedoch darauf schließen, daß das Permeabilitätshindernis für die Farbstoffe in den Gefäßwänden selbst, bzw. deren Intima liegt (*Riser* 1929, *Spatz* 1924 1933, *Broman* 1938). Auf dem Liquorwege passiert nämlich das Trypanblau in das ZNS („zweiter *Goldmannscher Versuch*“) trotz der *Piagliamembran*, die die äußere ZNS-Oberfläche bekleidet. Ferner findet nach Farbstoffzufuhr auf dem Blutwege kein Transport durch die Gefäßwand bis zu der perivaskulären *Piagliamembran* statt, wie man erwarten sollte, wenn die Schranke durch diese Membran bedingt wäre ¹. Erst nach Schädigung der cerebralen Gefäße (Embolien, toxische Einflüsse) sieht man eine Färbung der Gefäßwände selbst. Diese Tatsache soll in einer späteren Arbeit eingehender behandelt werden.

Spatz formuliert seine Anschauung, die auch von den Anhängern der Theorie einer BHS fast allgemein anerkannt wird, folgendermaßen: „Die Blut-Gehirnschranke ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der intracerebralen Gefäße, die Blut-Liquorschranke ist gleichbedeutend mit der Innenhaut der Gefäße des Plexus choriodeus und der meningealen Gefäße.“

Es kann in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß *die Gefäße der verschiedenen Organe ungleiche Permeabilitätseigenschaften haben sollen*. Wir wissen jedoch, daß die Permeabilität verschiedener Zellen überhaupt große Unterschiede zeigt. Aus Untersuchungen von *Starling*, die allgemein anerkannt werden, geht hervor, daß z. B. Gefäße der Leber und des Digestionskanals andere Permeabilitätseigenschaften haben als die übrigen Gefäße des Organismus, da sie für Eiweißsubstanzen durchlässig sind. Einige Verfasser schreiben dem Gefäßendothel eine sekretorische Funktion zu, die die Differenzen der „Permeabilität“ in den verschiedenen Gefäßgebieten erklären soll (*Heidenhain*, *O. Müller*). *Ich glaube jedoch, daß man auch ohne eine derartige Erklärung zu einem Verständnis der selektiven Permeabilität der Hirngefäße kommen kann*, und es erscheint

¹ Die *Piagliamembran* könnte jedoch von Bedeutung für den Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem ZNS sein, wenigstens für andere, als die gewöhnlich untersuchten Substanzen. Einige Untersuchungen von *Schaltenbrand* und *Bailey* (1928) lassen darauf schließen, daß diese Membran die wichtige Funktion hat, das ZNS vor plötzlichen Änderungen des osmotischen Druckes des Blutes zu schützen. Auch die Änderung des Charakters eines Tumors, die häufig zu beobachten ist, wenn er diese Membran durchbrochen hat, spricht für einen Unterschied des biologischen Milieus an ihren beiden Seiten.

mir richtiger, zunächst nach einfacheren, physikalischen Erklärungen zu suchen.

Es wurde versucht festzustellen, ob die Substanzen, die die BHS nicht passieren können, durch besondere chemische oder physikalische Eigenschaften ausgezeichnet wären. *Friedemann* 1937, untersuchte etwa 20 verschiedene Farbstoffe auf ihre Fähigkeit, das ZNS auf dem Blutwege zu erreichen. Diese, wie frühere Untersuchungen, deuten darauf hin, daß *die chemische Zusammensetzung der Substanzen eine wesentlich geringere Rolle spielt als deren physikalisch-chemische Eigenschaften*. Ferner zeigte sich, daß *die elektrische Ladung der Substanzen* (bei physiologischem pH) von viel größerer Bedeutung ist als die Lipoidlöslichkeit (*Friedemann* 1937), und daß der Dispersionsgrad nur in extremen Fällen eine Rolle spielt (*Spatz* 1933)¹.

So gelangen feindisperse und negativ geladene Substanzen wie Fluorescein auf dem Blutwege relativ leicht in den Liquor und auch etwas in das ZNS, während grobdisperse, negativ geladene Substanzen, wie Tusche, das ZNS nicht einmal auf dem Liquorwege erreichen (*Spatz* 1933). Saure Farbstoffe mit einem subkolloidalen Dispersionsgrad verhalten sich jedoch wie Trypanblau. Auf dem Blutwege gelangen sie nicht in das ZNS, dringen aber in alle anderen Organe, und bei hoher Blutkonzentration auch sogar in den Liquor ein.

Die Angabe, daß feindisperse, saure Farbstoffe bei starker Blutkonzentration in das ZNS eindringen, habe ich durch eigene Versuche bestätigen können. Ich habe dabei die Farbstoffe Eosin und Bromphenolblau geprüft.

Versuche mit Eosin: 25 ccm einer 1% Eosinlösung wurden einem Meerschweinchen von 560 g Körpergewicht in Urethannarkose während einer Zeit von 15 Min. intravenös injiziert. Darauf wurde das Tier getötet und die Gefäße des Kopfes sofort mit Tyrodelösung durchgespült, um sie von ihrem gefärbten Blutinhalt zu reinigen. Das ZNS wies eine schwache, aber deutliche Färbung auf. (Diese Färbung war an Schnitten des ZNS durch ihre Fluoreszenz im durchfallenden, ultravioletten Licht besonders leicht zu beobachten.)

Versuche mit Bromphenolblau. Am Meerschweinchen gelang es mir in etwa 30 Versuchen mit dem Farbstoff Bromphenolblau zu zeigen, daß auch dieser feindisperse und leicht diffusible Farbstoff das ZNS auf dem Blutwege erreichen kann. Hierbei kam es schon bei mäßig hoher Blutkonzentration zu einer bläulichen Tönung. Die Versuche haben besonderes Interesse für die Untersuchungsmethode, und ich werde in einer späteren Arbeit eingehender darüber berichten. Hier soll nur kurz erwähnt werden, daß der Farbstoff Bromphenolblau toxisch auf die Gefäße wirkt. Überschreitet seine Blutkonzentration eine bestimmte Grenze, so wird die BHS geschädigt und der Farbstoff passiert in großer Menge ungehindert in das ZNS.

Der gröber disperse Farbstoff Trypanblau ist diesbezüglich völlig ungefährlich. Er kann in unbegrenzter Menge verabfolgt werden — bis das Tier wegen der Toxizität stirbt — ohne daß er im geringsten in das ZNS eindringt, wenn die BHS nicht schon vorher geschädigt war. Ich habe dies in hunderten von Versuchen feststellen können.

¹ Diese Verhältnisse müssen bei Versuchen, therapeutisch wirksame Substanzen für das ZNS zu synthetisieren, berücksichtigt werden (*Friedemann*).

Obwohl also gewisse, sehr wichtige Gesetze für die Passage von Stoffen in das ZNS gefunden wurden, ist deren ursächlicher Zusammenhang ungeklärt geblieben. Bevor *Friedemann* (1937) eine Theorie über die Wirkung der BHS aufstellte, hatte man im allgemeinen nur die kolloid-impermeable Capillarwand, zusammen mit Milieufaktoren, wie dem *Donnan*-Effekt, den Adsorptionskräften oder „Affinitätsfaktoren“ zu beiden Seiten der Capillarwand beachtet (*Wittgenstein* und *Krebs* 1926, *Spatz* 1933, *King* 1938). Wie in dem vorigen Artikel erwähnt wurde, können diese Faktoren einen gewissen Einfluß ausüben, zu einer Erklärung der Passageverhältnisse reichen sie aber nicht aus.

Nach *Friedemanns* Theorie besteht die BHS aus einer elektronegativ geladenen Membran, die Substanzen mit gleicher Ladung, besonders wenn sie nicht sehr feindispers sind, zurückstößt, während positiv geladene hindurchwandern können. Diese Theorie, die die Funktionsweise der BHS auf einfache Weise zu erklären versucht, gewinnt eine weitere Stütze durch Untersuchungen desselben Verfassers, der einen engen Zusammenhang zwischen der elektrischen Ladung von Toxinen und deren Fähigkeit die BHS zu passieren, fand. *Friedemann* konnte nämlich zeigen, daß nicht nur eine Beziehung zu der Qualität der elektrischen Ladung (positiv oder negativ), sondern auch zu deren Grad (ζ -Potential) vorhanden war, so daß die Passagehemmung mit steigender elektro-negativer Ladung zunahm.

In diesem Zusammenhang soll an die Versuche erinnert werden, die über die Permeabilität gewisser Tiermembranen ausgeführt wurden. So konnte gezeigt werden, daß gewisse Membranen die Fähigkeit haben, in der einen Richtung nur saure Farbstoffe, in der entgegengesetzten nur basische hindurchgehen zu lassen. Dies gilt z. B. für die Froshhaut und die Cornea mehrerer Tierarten. Hier können also saure Farbstoffe nur von außen nach innen eindringen, während basische sich umgekehrt verhalten (*Wertheimer* 1923, 1925, *Fischer* 1929). Diese Art der Permeabilität ist als *irreziprok, polar oder gerichtet bezeichnet worden*. Nach Ansicht einiger Verfasser soll diese irreziproke Permeabilität eng verwandt mit der aktiven Triebkraft sein, die gewisse resorbierende Oberflächen besitzen. Nach anderen Autoren aber soll ein deutlicher Unterschied zwischen aktiver Triebkraft und passiver polarer Permeabilität bestehen. Immerhin scheint es, als ob eine irreziproke Permeabilität immer von dem Leben der Zelle abhängt, und es ist deshalb angenommen worden, daß das Potentialgefälle, das dieser Art von Permeabilität offenbar zugrunde liegt, durch den Stoffwechsel der Membranzellen bedingt wird. Der intime Zusammenhang der irreziproken Permeabilität mit der verschiedenen elektrischen Ladung der Substanzen erweist jedenfalls die entscheidende Rolle der elektrischen Kräfte.

Es ist auch gelungen, eine Potentialdifferenz zwischen den beiden Seiten einer Membran nachzuweisen (*Leuthardt* 1932, *Wilbrandt* 1938).

Dies kann besonders dann der Fall sein, wenn die Elektrolytzusammensetzungen an den beiden Membranseiten ungleich sind. Aber auch wenn das eine Elektrolytmilieu dem anderen im wesentlichen gleicht, kann eine deutliche Potentialdifferenz, ein sog. Asymmetriepotential, vorhanden sein. Der Nachweis hierfür kann z. B. an gewissen, hierfür geeigneten Zellen (bestimmte Seealgen) und auch an künstlichen Membranen erbracht werden. Es soll besonders erwähnt werden, daß hohe Asymmetriepotentiale durch Benutzung von Doppelmembranen einer bestimmten Zusammensetzung, die einen gewissen Grad polarer Permeabilität erzeugen, gewonnen werden können.

Im Hinblick auf die eben erwähnte Tatsache scheint mir die Frage berechtigt, *ob nicht die spezifische Doppelmembrananordnung, die charakteristisch für die Hirngefäße ist, eine derartige Funktion haben könne.* Ich komme dabei wieder auf die Frage nach der Bedeutung der Piagliamembran für den BHS-Effekt. Wäre es nicht denkbar, daß diese Membran unter Mitwirkung der Gefäßwandmembran die Ursache des Schranken-effektes darstellte, auch obwohl die Substanzen, deren Passage gehemmt wird, niemals in die erste Membran, die Gefäßwand selbst, hineindringen?

Zusammenfassend können wir feststellen: Der BHS-Effekt scheint mit der elektrischen Ladung der Substanzen eng verknüpft zu sein, so daß negativ geladene Stoffe in einem nicht sehr hohen Dispersionsgrad nicht aus dem Blut in das ZNS gelangen können. Es ist deshalb *wahrscheinlich, daß der Schranken-effekt auf einem elektrischen Kräftespiel innerhalb der Gewebelemente, die die BHS bilden, beruht.* Theoretisch scheinen hierfür zwei Möglichkeiten in Betracht zu kommen, *eine selektive Ionen-permeabilität*, wie sie bei verschiedenen Zellmembranen und auch bei gewissen künstlichen Membranen vorhanden ist, und eine sog. *irreziproke Permeabilität*, unter der eine gerichtete Passage von Teilchen mit bestimmter Ladung zu verstehen ist. Welche dieser beiden Möglichkeiten am wahrscheinlichsten ist, kann bisher nicht sicher entschieden werden. Jedoch spricht einiges zugunsten der Annahme einer irreziproken Permeabilität¹.

So zeigen mehrere Zellarten, z. B. Nerven- und Muskelzellen, eine selektive Anionenpermeabilität, die jedoch nicht ausreicht, um das Eindringen saurer Vitalfarbstoffe zu verhindern. Andererseits wissen wir, daß eine gerichtete Permeabilität durch Kombination mehrerer Membranen, wie sie gerade bei den Hirngefäßen vorzuliegen scheint, erhöht werden kann.

Die Frage nach der anatomischen Grundlage der BHS hängt insofern eng mit der Frage nach der Funktionsweise der BHS zusammen, als man

¹ Leider ist bis jetzt noch keine Klarheit über den Stofftransport aus dem ZNS in das Blut vorhanden. Farbstoffversuche sind aus mehreren Gründen hierfür kaum brauchbar. Da die Stoffwechselprodukte jedoch meist sauer sind, ist anzunehmen, daß saure Substanzen aus den Zellen des ZNS in das Blut wandern können.

die Intima der Gefäßwand als Schrankenmembran zu betrachten hätte, wenn der BHS-Effekt auf einer Form selektiver Ionenpermeabilität beruhte. Liegt der BHS jedoch eine irreziproke Permeabilität zugrunde, so könnte vielleicht die Intima zusammen mit der Pialembran das anatomische Korrelat der BHS darstellen.

Gelten für den Stofftransport aus dem Blut in den Liquor analoge Gesetze wie für die BHS? Gibt es eine Blutliquorschranke?

In einer früheren Arbeit habe ich gezeigt, daß wir aus mehreren Gründen das Vorhandensein einer BHS annehmen müssen, die den Stofftransport auf dem direkten Wege aus dem Blut in das ZNS kontrolliert (Broman 1940). Bei der Besprechung des Stoffaustausches zwischen dem Blut und dem Liquor will ich von der allgemein anerkannten Theorie ausgehen, daß auch hier eine Schranke, eine Blutliquorschranke (BLS) vorhanden ist, offenbar aber anderer Art. Hier werden zwar wie durch die BHS die sauren Farbstoffe an einer Passage gehindert, die basischen aber, die mit Leichtigkeit in das ZNS eindringen, scheinen die BLS überhaupt nicht durchdringen zu können. Diese Tatsache ist es nun besonders, die eine *strenge Unterscheidung zwischen einer BHS und einer BLS veranlaßt hat*.

Dieser Unterschied der beiden Schranken, die genau entgegengesetzte Stoffgruppen in das ZNS hineinpasseieren lassen sollen, muß zum mindesten auffallen, und wir können feststellen, daß die Analyse dieser Frage überhaupt zu unvollständig war, um einen derartigen Schluß zuzulassen. Es ist nämlich notwendig, alle vorhandenen Membranen und Milieuverhältnisse zu berücksichtigen. Da es aber im speziellen Fall schwierig oder unmöglich sein kann, zu entscheiden, wieviel den Permeabilitätseigenschaften und wieviel den besonderen Milieuverhältnissen an ihren beiden Seiten zuzuschreiben ist, habe ich vorgeschlagen, bei unsicheren Fällen die Bezeichnungen „*Blut-Hirnschrankensystem*“ (BHSS) und „*Blut-Liquorschrankensystem*“ (BLSS) anzuwenden (Broman 1938).

Ein „*Schrankensystem*“ umfaßt also die Summe aller Faktoren, die die Passagegeschwindigkeit einer Substanz oder das Diffusionsgleichgewicht beeinflussen können. Ist also die Passage eines Stoffes, z. B. aus dem Blut in das ZNS, pathologisch verändert, so muß eine Störung im *Schrankensystem* vorhanden sein, und nur eine genaue Analyse kann zeigen, ob sie auf einer Änderung der Schrankenmembran, d. h. der Permeabilität, oder der *Milieufaktoren*, z. B. der Adsorptionsfähigkeit einer oder beider Seiten der Membran, beruht. Nur wenn die letztere sich als relativ konstant oder bedeutungslos für die betreffende Untersuchung erweist, ist man berechtigt, das veränderte Diffusionsgleichgewicht auf eine Störung der Funktion der Schrankenmembran, d. h. der Permeabilität, zurückzuführen.

Unter denselben Gesichtspunkten haben wir die Frage zu behandeln: *gibt es zwei, nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell verschiedene Schranken zwischen dem Blut und dem ZNS, die eine, BHS, auf dem direkten, die andere, BLS, auf dem Wege über den Liquor wirksam?*

Zweifellos sind hier zwei Schrankensysteme vorhanden, aber es ist durch die Versuche mit den basischen Farbstoffen keineswegs bewiesen, daß es sich um zwei Schrankenmembranen mit verschiedenartiger Funktion handelt. Die Hemmung der Passage dieser Substanzen in den Liquor kann folgendermaßen ausreichend erklärt werden. (Einige der folgenden Gründe wurden auch von anderen Verfassern hervorgehoben.)

1. Wegen der starken Toxizität der basischen Farbstoffe (im Vergleich zu den sauren) können nur geringe Mengen in die Blutbahn injiziert werden, ohne daß das Tier stirbt. Wir haben also eine niedrigere Blutkonzentration und ungünstigere Bedingungen für eine Passage in den Liquor.

2. Wegen der starken Adsorption basischer Farbstoffe an die Eiweißsubstanzen der Gewebe, verläßt der größte Teil des injizierten Farbstoffes die Blutbahn relativ schnell, und es bleiben nur geringe Mengen, hauptsächlich an die Serumeiweiße adsorbiert, übrig. Wegen der relativ langsamen Produktion des Liquors können natürlich nur minimale Mengen derartiger Farbstoffe in der kurzen Zeit, in der die Blutkonzentration hoch ist, in den Liquor eindringen.

3. Es ist anzunehmen, daß die geringen Farbstoffmengen, die vielleicht in den Liquor eindringen konnten, sehr schnell an die Oberfläche des ZNS adsorbiert werden. Eine Liquoranalyse würde deshalb, besonders wenn die Entnahme einige Zeit nach der Farbstoffinjektion und vom Plexus entfernt vorgenommen wird, wahrscheinlich trotzdem ein negatives Resultat ergeben.

Diese Erklärung der fehlenden Passage basischer Farbstoffe scheint mir durch folgende Experimente gestützt zu werden. Bei einigen Katzen habe ich Injektionen basischer Farbstoffe (Alizarinblau, Neutralrot, Methylenblau) in den einen Seitenventrikel gemacht und den Farbstoffgehalt des durch eine Suboccipitalpunktion gewonnenen Liquors untersucht. Dabei zeigte sich, daß der Farbstoff im Zisternenliquor nachgewiesen werden konnte, aber nur in relativ geringer Konzentration und, was von besonderem Interesse ist, nur während kurzer Zeit (2—4 Min.) nach der Farbstoffinjektion. Die folgende anatomische Untersuchung des Gehirns ergab eine sehr starke Färbung der Wände des Seitenventrikels, in den der Farbstoff injiziert wurde. Die Färbung erstreckte sich nach hinten am Ventrikelsystem entlang in die Zisternen um das Cerebellum und die Medulla oblongata. Dabei nahm ihre Intensität bis zu einer schwachen Färbung ab, und die übrigen Oberflächen des Gehirns blieben so gut wie ungefärbt. Während der Passage durch das Ventrikelsystem hatte also eine starke Farbstoffadsorption stattgefunden.

Nun nimmt zwar das ZNS den Farbstoff nach Zufuhr auf dem Blutwege direkt aus dem Blut auf und wird dadurch mehr oder weniger stark damit gesättigt, so daß die Adsorption des in den Liquor gelangten Farbstoffes sicher nicht ebenso stark wie in meinen Versuchen ist. Aber trotz der dann geringeren Adsorptionsgeschwindigkeit kann das ZNS sicher nach einer Farbstoffzufuhr auf dem Blutwege

auch die Farbe aus dem Liquor adsorbieren, solange dessen Farbstoffkonzentration größer ist, als einem Adsorptionsgleichgewicht mit dem ZNS entsprechen würde. Da nun das Adsorptionsvermögen des ZNS für basische Farbstoffe außerordentlich groß ist, muß dann die Farbstoffkonzentration des Liquors sehr klein werden.

Bei einem Versuch an der Katze mit *intravenöser Injektion* von Methylenblau (0,16 g/kg Körpergewicht in wiederholten Injektionen während 45 Min.) zeigte sich auch, daß bei genügend hoher Blutkonzentration eine schwache, aber deutliche Farbstoffpassage in den Liquor zustande kommen kann (Kontrolle durch Suboccipitalpunktion). Die Konzentrationen im Serum und im Liquor wurden durch Reihenuntersuchungen geprüft. Erst als die Serumkonzentration bis zu 0,01 bis 0,02 % gestiegen war, zeigte sich auch eine nachweisbare Farbstoffkonzentration im Liquor von 0,0001—0,0002 %. Die Serumkonzentration sank jedoch schnell. Gleichzeitig sank auch die Liquorkonzentration, sodaß *schon wenige Minuten nach Schluß der intravenösen Farbstoffinjektion keine Färbung des Liquors mehr nachweisbar war*. Nachdem das Tier getötet, die Gefäße reingspült und mit Formalin injiziert worden waren, zeigte sich, daß alle Organe und auch das ZNS stark blaugrün gefärbt waren. *Der basische Farbstoff, Methylenblau, kann also in den Liquor gelangen. Seine Passage wird jedoch durch das starke Adsorptionsvermögen des Blutes und der Gewebe (auch des ZNS) gehemmt, die Färbung kann nur in den ersten Minuten nach der intravenösen Injektion nachgewiesen werden.*

Die Behauptung, die BLS sei im Gegensatz zu der BHS für positiv geladene Farbstoffe undurchlässig, ist also nicht richtig. Es besteht zwar eine deutliche Passagenhemmung gegen den Liquor, diese ist aber nicht durch einen Schrankeneneffekt, sondern durch andere Umstände bedingt.

Die Passage saurer Farbstoffe scheint bei den beiden Schrankensystemen, BHSS und BLSS, ziemlich gleichartig zu sein, trotz der großen Differenz der Milieuverhältnisse im ZNS und im Liquor. So passieren die sauren Farbstoffe bei niedriger Blutkonzentration nicht in nachweisbarer Menge. Diese gehemmte Passage saurer Substanzen ist von vielen Verfassern als die am sichersten nachgewiesene Schrankenfunktion angesehen worden, und zwar nicht nur bei der Passage in das ZNS, sondern auch in den Liquor¹.

¹ Bei einem meiner Katzenversuche injizierte ich den sauren Farbstoff, Trypanblau, in einer Menge von gut $\frac{1}{3}$ g pro Kilogramm Körpergewicht intravenös in wiederholten Dosen während 45 Min. Proben des Serums und Liquors wurden auf ihre Farbstoffkonzentration untersucht. Eine Farbstoffpassage in den Liquor war erst festzustellen, als die Serumkonzentration auf 0,1—0,2 % gestiegen war. Die Liquorkonzentration betrug gleichzeitig etwa 0,001 %. Nach Injektion des größten Teiles der Farbstoffmenge blieben während der Beobachtungszeit (10—15 Min.) die Serum- und Liquorkonzentrationen ziemlich konstant. Nachdem das Tier getötet und die Gefäße sofort reingspült waren, zeigte sich, daß das ZNS vollständig ungefärbt war. Die Meningen hatten eine schwache Färbung, alle übrigen Organe des Körpers eine mehr oder weniger starke. Der Versuch zeigt, daß der saure Farbstoff, Trypanblau, nicht aus dem Blut in das ZNS und nur schwer in den Liquor passieren kann. Dagegen bleibt die Liquorfärbung längere Zeit nach der Farbstoffinjektion als im Versuch mit dem Methylenblau nachweisbar. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß die Trypanblaukonzentration des Serums lange Zeit nach der Injektion noch relativ hoch bleibt.

Nur wenn die Blutkonzentration hoch ist, kann es zu einer gewissen Passage kommen — besonders wenn es sich um feindisperse Stoffe handelt. Diese geschieht leichter in den Liquor, die Meningen und in gewisse Gebiete, die dem ZNS zuzurechnen sind (das Infundibulum mit der Hypophyse, die Area postrema und die Epiphyse), als in die Hirnsubstanz selbst, die nur dann Zeichen einer schwachen Passage aufwies, wenn exzessive Mengen eines feindispersen Farbstoffes injiziert wurden. In dieser Beziehung besteht also *ein gewisser Unterschied zwischen dem BHSS und dem BLSS, der jedoch eher quantitativer als qualitativer Art zu sein scheint*. Da die Milieuverhältnisse — besonders die Adsorptionskräfte — eine Passage in das ZNS mehr begünstigen müßten als in den Liquor, liegt diesem Unterschied wahrscheinlich die Wirkung der Schrankenmembran zugrunde.

Der Kernpunkt des Problems liegt jedoch in folgendem: Existiert ein Schrankenereffekt außer demjenigen, der durch die allgemeinen Permeabilitätseigenschaften der Gefäßwand bedingt wird? Daß die Hemmung der Passage des Trypanblaus in das ZNS auf einem Schrankenereffekt beruht, ist in einer früheren Arbeit gezeigt worden. Überprüft man jedoch die Beweisführung, so wird man finden, daß sie nicht auf die Passageverhältnisse zum Liquor übertragen werden kann. *In zwei wichtigen Punkten weichen nämlich die scheinbar gleichen Versuchsergebnisse der Passage saurer Farbstoffe in das ZNS bzw. in den Liquor voneinander ab:*

1. *Im Gegensatz zu den Verhältnissen am ZNS kann die Hemmung der Farbstoffpassage in den Liquor allein als Folge von Milieufaktoren erklärt werden.* Die in den Liquor gelangende Farbstoffmenge entspricht nämlich wahrscheinlich ungefähr der frei diffusiblen Farbstoffkonzentration des Blutes (der größte Teil des injizierten Farbstoffes wird adsorptiv an die Eiweißsubstanzen der Gewebe und des Blutes gebunden).

2. *Trypanblau passiert die Gefäßwand des Plexus chorioideus.* Sowohl die Gefäße wie die Plexusepithelien selbst werden blau gefärbt. *Dagegen bleiben die Gefäße und das perivaskuläre Bindegewebe des ZNS vollständig farblos. In den Plexusgefäßen kann deshalb nicht wie in den Gefäßen des ZNS eine Schranke sein* (vgl. Abb. 1 u. 2). Daß sich diese und die Plexusgewebelemente im übrigen blau färben, während der Liquor schwach gefärbt oder farblos bleibt, beruht wahrscheinlich auf Affinitätszuständen, vor allem den Adsorptionskräften, und braucht nicht auf eine in den Plexusepithelien vorhandene Schranke, die die Passage in den Liquor hemmt, zurückgeführt zu werden.

Ich bin deshalb der Ansicht, daß *die Resultate mit sauren Farbstoffen keinen Beweis für die Existenz einer BLS ergeben, die mehr ist, als Ausdruck der normalen, kolloidimpermeablen Natur der Gefäße*. Wenigstens gilt dies für die Gefäße des Plexus chorioideus. Die Gefäße der Meningen scheinen dagegen mehr den intracerebralen Gefäßen zu gleichen, sind aber schwerer zu beurteilen, weil die Farbstoffpassage via Plexus in den Liquor

schon eine schwache Färbung der Gewebselemente der Meningen bedingt¹.

Es ergibt sich nun die Frage, ob andere als die Farbstoffversuche für die Existenz einer BLS sprechen. Hierüber kann man eine fast unübersehbare Zahl von Untersuchungen finden. Geprüft wurden die Passagemöglichkeiten zahlreicher Substanzen, die man in zwei Gruppen, körpereigene und körperfremde, einteilen kann. Im folgenden sollen nur einige der Untersuchungen besprochen werden, die am meisten für die Existenz einer BLS sprechen sollen.

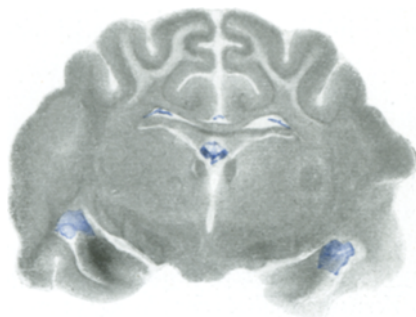


Abb. 1.

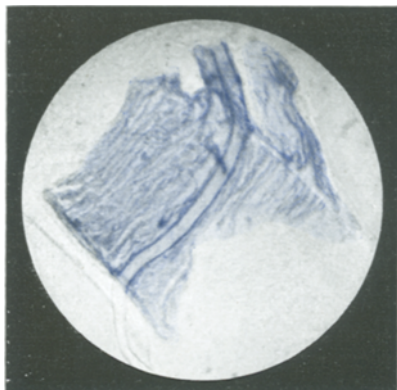


Abb. 2.

Abb. 1. Querschnitt durch das Großhirn einer Katze (Farbenphotographie). Der Katze von etwa 3 kg Körpergewicht wurden in Äthernarkose innerhalb von 20 Min. 200 ccm einer 1 %igen Trypanblaulösung intravenös injiziert. 10 Min. nach Schluß der Injektion wurde das Tier getötet und die kranialen Gefäße vor der Formalinfixierung reingespült. Innerhalb 1/2 Stunde nach der Tötung des Tieres wurden Gefrierschnitte von 200 μ angefertigt und in Canadabalsam auf dem Objektträger konserviert. Resultat: keine Farbstoffpassage innerhalb des eigentlichen ZNS, aber die Plexus chorioidei zeigen eine starke Färbung.

Abb. 2. Schnitt durch den einen Seitenventrikel und seine nächste Umgebung (Farbenphotographie). Derselbe Versuch wie bei Abb. 1. Auf der Abbildung ist ein großes Gefäß zu sehen, das durch einen Teil des Plexus chorioideus verläuft. In dem Plexusteil ist das Gefäß stark blau gefärbt — sogar stärker als das übrige Plexusgewebe. Der andere Teil aber erscheint vollständig ungefärbt.

Untersuchungen über die *Verteilung körpereigener Substanzen* sind besonders an dem Verhalten der Antikörper, Elektrolyte und der Glykose ausgeführt worden.

Bei den *Antikörpern* kann es zu einer minimalen Passage in den Liquor kommen, aber nur wenn der Titer des Blutes hoch ist (*Kafka* 1930). Dies stimmt gut damit überein, daß eine geringe Eiweißpassage durch eine gewöhnliche Capillarwand vorkommen kann. Die gehemmte Eiweißpassage muß jedoch nicht zu der Annahme eines besonderen Schranken-effektes veranlassen.

¹ Spätere Untersuchungen mit direkter Beobachtung der Piagefäße durch ein Schädeldachfenster haben im Farbstoffversuch gezeigt, daß sich diese analog den Gefäßen des ZNS verhalten, d. h. normalerweise findet hier keine Passage des Trypanblaus statt.

Die Verhältnisse bei den *Elektrolyten* sind nicht so einfach. *Stary, Kral und Winternitz* (1929) haben in sorgfältigen Untersuchungen die Serum- und Liquorkonzentrationen verschiedener Elektrolyte an Proben, die demselben Individuum entnommen wurden, vor und nach einer Dialyse in vitro miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, daß die Verteilung gewisser Elektrolyte, wie Na, Ca und Cl, im Organismus so war, wie man sie bei einem Dialysegleichgewicht zu erwarten hätte (natürlich unter Berücksichtigung der Adsorptions- und Löslichkeitsverhältnisse und des *Donnan*-Effektes).

Die Verteilung der Mg, K und PO_4 -Ionen entsprach jedoch nicht einem Dialysegleichgewicht und änderte sich auch bei der Dialyse in vitro. Die Liquorkonzentration des Mg war höher, die des K und PO_4 niedriger als die Serumkonzentration. Die stärkere Mg-Konzentration des Liquor hat man damit zu erklären versucht, daß das Mg zum Teil aus dem ZNS emaniert. Dabei bleibt jedoch noch zu erklären, wie die Mg-Konzentration im ZNS diejenige des Blutes übersteigen kann. Als Ursache der niedrigeren K- und PO_4 -Konzentration nahm man hingegen einen Schrankenereffekt an. Es erscheint mir jedoch richtiger, zunächst nach einem Zusammenhang der hohen Mg- mit der niedrigen K- und PO_4 -Konzentration zu suchen. Beruht die eine auf einem Stoffaustausch mit dem ZNS, so könnten dies die anderen vielleicht auch tun. Das ZNS müßte, ebenso wie es Mg-Ionen abgibt, auch K- und PO_4 -Ionen aufnehmen können. Nimmt man andererseits für die niedrigen K- und PO_4 -Liquorkonzentrationen eine spezifische Passagehemmungsanordnung zwischen dem Blut und dem Liquor an, so sollte derselbe Mechanismus auch eine Rolle für die Mg-Ionen spielen können und deren Passage vielleicht begünstigt werden. Letzteres würde mit anderen Worten besagen, daß der Liquor aktiv sezerniert wird, und daß dabei die Passage bestimmter Substanzen begünstigt, die anderer gehemmt wird, ohne daß wir bisher hierfür eine physikalische Erklärung geben können.

In der Tat sind *mehrere Gründe vorhanden*, aus denen man annehmen kann, daß der Liquor durch einen Sekretionsprozeß gebildet wird. Der anatomische Bau des Plexus und der mikroskopische Charakter der Zellen lassen einen Vergleich mit einem drüsigen Element berechtigt erscheinen. Dazu kommt, daß die Bildung des Liquors wie die Aktivität vieler Drüsen durch Pilocarpin angeregt wird. Sollte es sich herausstellen, daß der Liquor wirklich ein Sekretionsprodukt ist, so wäre es richtiger, nicht von einer BLS zu sprechen, da man zwischen einer aktiven Sekretion durch Drüsenzellen und einem Schrankenereffekt, d. h. einem Permeabilitätshindernis für bestimmte Substanzen, unterscheiden muß.

Zum Schluß soll noch kurz die *Glycose* behandelt werden. Sie findet sich im Liquor in niedrigerer Konzentration als im Blut, und man nahm deshalb auch hier einen Schrankenereffekt an. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß die Glycosekonzentration im Liquorraum in caudaler

Richtung abnimmt, und es ist deshalb auf Grund unserer Kenntnisse über den Hirnstoffwechsel am ehesten anzunehmen, daß das ZNS diesen Stoff verbraucht. Die niedrigere Liquorkonzentration wäre also hier durch einen Stoffaustausch mit dem ZNS hinreichend erklärt (Kafka 1930).

Von den Untersuchungen über die *Passage körpertremder Stoffe* aus dem Blut in den Liquor sind die Verhältnisse bei den Farbstoffen schon oben besprochen worden. *Ebenso wie die Farbstoffpassage wird auch die mehrerer anderer Substanzen gehemmt*, aber keinem der untersuchten farblosen Stoffe war es unmöglich, durchzudringen, wenn die Blutkonzentration hoch genug war (abgesehen von besonders grobdispersen Stoffen). So haben die Br- und wahrscheinlich auch die J-Ionen eine niedrigere Liquor- als Serumkonzentration¹ und verhalten sich ebenso wie K- und PO_4 -Ionen; für sie alle dürfte das eben Gesagte über die Passageverhältnisse gelten.

Eine große Zahl anderer Substanzen scheinen sich analog zu verhalten, aber es fehlen noch genaue Untersuchungen über sie (Vergleich zwischen Serum- und Liquorkonzentrationen zusammen mit Angaben über eine eventuelle Adsorption des Stoffes an die Serumeiweiße).

Es bleibt noch hervorzuheben, daß, *gleichgültig aus welchem Grunde eine niedrigere Liquorkonzentration eines Stoffes vorhanden ist, man erwarten muß, daß diese Konzentration steigt, wenn im Liquorraum ein entzündlicher Reizzustand vorhanden ist*. Der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem Liquor wird nämlich hierdurch wesentlich gesteigert (besonders auf dem Wege über die meningealen Gefäße), und dabei entsteht die Tendenz zu einem Ausgleich aller Konzentrationsdifferenzen².

Natürlich hat man hier festzustellen, daß es zu einer erhöhten Permeabilität innerhalb der betreffenden Gefäßgebiete kommt. Ob aber dieser eine Schädigung der postulierten BLS zugrunde liegt, oder ob sie durch eine gewöhnliche, entzündlich gesteigerte Gefäßpermeabilität mit Exsudation zustande kommt, bleibt noch eine offene Frage. Die unter diesen Umständen entstehende Permeabilitätssteigerung darf deshalb nicht als eine Art indirekten Beweises für die Existenz einer BLS herangezogen werden.

Auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse können wir zusammenfassend feststellen, daß die *Passage aus dem Blut in den Liquor auf drei verschiedene Weisen erklärt* werden könnte:

¹ Hierauf gründet sich Walters Bromprobe, bei der die Serumkonzentration durch wiederholte Zufuhr von NaBr möglichst konstant gehalten wird, und dann die Liquor- mit den Serumkonzentrationen verglichen werden.

² Die Verteilung der Substanzen wird nicht nur durch die erhöhte Gefäßpermeabilität allein, sondern auch durch die Exsudation beeinflusst: eine Erhöhung des Eiweißgehaltes des Liquor (gesteigerte Adsorption), eine verstärkte Flüssigkeitsströmung aus dem Blut in den Liquor (vermehrte Bildungs- und Zirkulationsgeschwindigkeit), wahrscheinlich mit Verschiebung der hauptsächlichlichen Liquorbildung aus dem Plexus chorioideus in die Meningealgefäße.

1. Der Liquor stellt ein *Ultrafiltrat oder Dialysat* des Blutes dar, und die allgemeinen Permeabilitätseigenschaften der Gefäßwände erklären die Passageverhältnisse aus dem Blut in den Liquor. Die Substanzen, deren Konzentration im Liquor hierdurch nicht zu erklären ist, stehen wahrscheinlich in einem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel des ZNS.

2. Der Stoffaustausch zwischen dem Liquor und dem Blut geschieht via einer *spezifischen Schrankenmembran, BLS*, die noch außer der gewöhnlichen Kolloidimpermeabilität der Gefäße selektiv die Passage bestimmter Stoffe aus dem Blut in den Liquor hemmt. Für die Stoffe, deren Liquorkonzentration höher als ihre Blutkonzentration (z. B. Mg-Ionen) ist, gilt das oben Gesagte über einen eventuellen Stoffaustausch mit dem ZNS.

3. Der Liquor stellt im wesentlichen ein *Sekretionsprodukt* des Plexus chorioideus dar. Ein sekundärer und unter normalen Umständen relativ begrenzter Stoffaustausch mit dem Blut geschieht außerdem via die meningealen Gefäße, entweder in Form einer Dialyse oder unter Mitwirkung einer dort vorhandenen Schrankenmembran. Man hat eventuell auch mit einem gewissen Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem Liquor zu rechnen.

Welche dieser Erklärungen die richtige ist, oder ob keine von ihnen zutrifft, kann bisher nicht sicher entschieden werden, wenn mir auch die letzte am wahrscheinlichsten erscheint. Von mehreren Seiten ist jedoch darauf hingewiesen worden, daß die bisherigen physikalischen Erklärungsversuche der Stoffpassage aus dem Blut in den Liquor unzureichend sind (Stary, Kral und Winternitz 1929, Kafka 1933, Bennhold 1933).

Die Existenz einer BLS ist also noch nicht als erwiesen anzusehen. Noch weniger können wir uns auf Grund unserer augenblicklichen Kenntnisse näher über die Frage einer Beziehung zwischen der BHS und BLS äußern. Sicher ist jedoch, daß es keine BLS im Plexus gibt, die in derselben Weise funktioniert wie die BHS, obwohl die Passage der sauren Farbstoffe in das ZNS wie in den Liquor gehemmt wird. Die Gleichheit ist nur scheinbar, und es besteht in Wirklichkeit ein fundamentaler Unterschied, der sich darin zeigt, daß ein saurer Farbstoff wie das Trypanblau nicht in die Gefäßwand der Hirngefäße eindringt und sie noch weniger passiert, während es die Gefäße des Plexus chorioideus wie die der übrigen Organe des Körpers passieren kann.

Die biologische und medizinische Bedeutung der Blut-Hirnschranke.

Es erscheint vielleicht verfrüht, sich über die biologische Bedeutung der BHS zu äußern, aber andererseits kann man sie doch aus vielen Beobachtungen vermuten. So haben klinische und tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt, daß Bakterien sehr selten aus dem Blut in das ZNS passieren (Steiner 1933). Hier scheint eine Passage nur stattfinden zu können, wenn gleichzeitig lokale Zirkulationsstörungen vorhanden

sind, z. B. bei einer ulzerierenden Endokarditis mit Aussaat von Embolien.

Friedemann und Elkeles (1930, 1931, 1932, 1934, 1936), die zahlreiche Toxine auf ihre Fähigkeit, die BHS zu passieren, untersuchten, stellten fest, daß die meisten davon dazu nicht imstande waren. Die Autoren zogen daraus den wichtigen Schluß, daß viele der für die Infektionskrankheiten charakteristischen Symptome (Fieber, Neigung zum Zirkulationskollaps usw.) nicht auf einer Wirkung der Bakterientoxine auf das Cerebrum beruhen können und auf andere Weise erklärt werden müssen. Sie stellten auch im Elektrophoreseversuch fest, daß die Toxine, die die BHS nicht passieren können (Diphtherie-, Tetanus-, Botulinus- und Staphylokokkentoxin), negativ geladen sind. Dagegen zeigte das Kobratotoxin, das die BHS zum ZNS passierte, eine positive Ladung. Hier scheint also die elektrische Ladung dieselbe entscheidende Rolle für die Passage zu spielen wie bei den Farbstoffen¹.

Bei einer bestimmten Gruppe von Infektionskrankheiten, den sog. *neurotrophen Infektionen*, scheint der Infektionserreger (ein invisibles Virus) auf dem Blutwege niemals in das ZNS zu passieren, sondern statt dessen seinen Weg über die peripheren Nervenstämmen zu nehmen und so die BHS zu umgehen (Steiner 1933). Auf diesem Wege nimmt man also an, daß das Rabies- und Poliomyelitisvirus beim Menschen, das Bornavirus beim Pferd und das Herpesencephalitisvirus beim Kaninchen und anderen Versuchstieren in das ZNS gelangen. Dasselbe gilt für das Tetanustoxin, das, wie erwähnt, auf dem Blutwege nicht in das ZNS passieren kann. In Analogie hierzu ist es wahrscheinlich, daß auch die genannten Virus wegen des BHS-Effektes auf dem Blutwege nicht in das ZNS eindringen können. Ob auch andere Virusarten hierdurch gehindert werden und nicht die Fähigkeit besitzen, diese Schranke über die peripheren Nervenstämmen zu umgehen, ist bisher noch unbekannt.

Es gibt aber eine andere Krankheitsgruppe beim Menschen, bei der das schädliche Agens die BHS zum ZNS passieren zu können scheint, nämlich die sog. *Leukoencephalomyelitiden*. Bis jetzt wissen wir noch wenig über die Natur des Agens, das diese Erkrankungen hervorruft.

¹ Der Nachweis der Toxinpassage aus dem Blut in das ZNS wurde mit besonderen Methoden geliefert: gekreuzte cerebrale Zirkulation, intraarterielle Injektion, auxoneurotrope Effektsteigerung, Nachweis des Toxins in der Hirnsubstanz. Es soll erwähnt werden, daß ich bei einigen Farbstoffversuchen mit verschiedenen Toxinen, die Meerschweinchen in eine Kopffarterie injiziert wurden, ein analoges Resultat in Bezug auf den schädigenden Effekt an der BHS fand. Das Kobratotoxin rief cerebrale Symptome hervor und führte zu einem Schaden der BHS, der sich darin zeigte, daß intravenös, nach der Toxininjektion injiziertes Trypanblau in das geschädigte Gebiet eindrang. Dagegen fiel der Versuch mit Tetanus- und Diphtherietoxin negativ und mit Staphylokokkentoxin unsicher aus sowohl in Bezug auf die cerebralen Symptome als die Farbstoffpassage. (Über diese Versuche werde ich in einer späteren Arbeit eingehender berichten.)

Histologisch findet man im ZNS scharf begrenzte Herde einer Myelinauflösung mit deutlicher perivaskulärer Anordnung. Diese anatomische Lokalisation deutet darauf hin, daß die myelinauflösende Substanz aus der Blutbahn in das ZNS eingedrungen ist, d. h. die BHS passiert hat ¹.

Eigene Meerschweinchen- und Kaninchenversuche, bei denen eine Schädigung der BHS hervorgerufen werden sollte durch Injektion von *Antigenen* (Pferdeserum und Ovalbumin), gegen die das Tier sensibilisiert worden war, in eine der zum Cerebrum verlaufenden größeren Arterien, fielen negativ aus, trotz starker Reaktion des Atmungs- und Zirkulationsapparates (über diese Versuche soll in einer späteren Arbeit eingehender berichtet werden). Für dieses negative Resultat ließen sich viele Erklärungen finden, aber es erscheint nicht unmöglich, daß diese Antigene — wie der Farbstoff Trypanblau — auf dem Blutwege nicht in das ZNS eindringen oder die Wand der Hirngefäße überhaupt nicht beeinflussen können.

Ob die BHS auch einen Schutz gegenüber *normal im Blut vorhandenen Substanzen*, die eventuell schädlich wirken könnten, bietet, ist noch eine offene Frage. Eine derartige Funktion der BHS wäre denkbar, da die meisten *Stoffwechselprodukte* sauer sind, und die BHS gerade viele saure Substanzen am Eindringen in das ZNS hindert. Bei diesem Gedanken muß jedoch nicht gleichzeitig angenommen werden, daß die Passage saurer Stoffe in entgegengesetzter Richtung gehemmt wird. Nimmt man nämlich an, daß der BHS-Effekt auf einer irreziproken Permeabilität beruht, so könnten die Stoffwechselprodukte des ZNS in das Blut passieren, während ihre Passage aus dem Blut verhindert oder mindestens gehemmt würde. Bei therapeutischen Versuchen, die Permeabilität der BHS zu erhöhen, sollte die Möglichkeit einer derartigen Schutzfunktion der BHS beachtet werden.

Der negativ geladene Farbstoff *Bilirubin* bildet ein weiteres Beispiel einer körpereigenen Substanz, die durch die BHS am Eindringen in das ZNS gehindert wird.

Analog wie bei den Versuchen mit sauren Vitalfarbstoffen (*Spatz 1933*) bleibt das ZNS auch trotz starker Überschwemmung des Organismus mit diesem Stoff, wie bei schweren Ikteruszuständen, vollständig farblos. Klinisch beobachtet man zuweilen eine schwache Färbung des Liquor, und dieses stimmt auch mit den Farbstoffversuchen überein. Das ZNS selbst bleibt jedoch farblos mit Ausnahme besonderer Fälle von sog. „Kernikterus“ beim Neugeborenen.

¹ Häufig finden sich derartige Myelinauflösungsherde auch an der Ventrikeloberfläche des ZNS, und dies spricht dafür, daß das Agens das ZNS auch via Liquor erreichen kann. Eine besondere Form der disseminierten Sklerose ist die sog. konzentrische Sklerose, bei der die Myelinauflösung in konzentrischen Ringen um ein zentral gelegenes Gefäß angeordnet ist. Diese Anordnung soll Ähnlichkeit mit einem physikalisch-chemischen Diffusionsphänomen, den *Liesegangschen Ringen*, haben (*Hallervorden und Spatz 1933*).

Dies ist vielleicht dadurch zu erklären, daß die BHS bei Kindern durchlässiger ist als bei Erwachsenen (Spatz 1933). Die im Kindesalter überwiegende Zahl von Encephalitis- und Meningitiskomplikationen bei gewöhnlichen Infektionskrankheiten scheint diese Theorie ebenfalls zu stützen. Dazu kommen gewisse Resultate aus Tierversuchen. Behnsen (1926) zeigte z. B., daß Trypanblau bei neugeborenen Mäusen gut in das ZNS, und zwar besonders in die basalen Kerngebiete, eindringen kann. (Er erhielt zwar auch eine Passage in diese Gebiete bei erwachsenen Mäusen. Diese war jedoch wesentlich schwächer.) Stern und Peyrot (1927) fanden, daß Natriumferricyanid in relativ großer Menge in den Liquor neugeborener Tiere passiert, während bei erwachsenen nur eine minimale Passage zustande kommt.

Eigene Versuche mit Trypanblau, das Meerschweinchenembryonen (4 bzw. 10 cm lang) subcutan injiziert wurde, ergaben jedoch, daß sich die Farbstoffpassage in das ZNS ebenso wie bei erwachsenen Tieren verhielt, d. h. das eigentliche ZNS blieb farblos (natürlich wurden die Hirngefäße vor der Fixierung mit Tyrodelösung via Aorta reingespült).

Es scheint mir fraglich, ob die von Behnsen beobachtete Farbstoffpassage direkt aus dem Blut in die betreffenden Regionen des ZNS geschehen war, oder ob sie nicht eher mit einer relativ starken Passage des Farbstoffes auf dem Liquorwege und einem sekundären Eindringen in das ZNS zusammenhängt. Die von Behnsen publizierten Bilder zeigen nämlich, daß die Färbung des ZNS bei seinen Versuchen besonders an den Ventrikelwänden lokalisiert ist ebenso wie bei meinen Versuchen mit der kombinierten Farbstoffinjektion und Blutdrucksteigerung (vgl. die vorige Arbeit) und einer Farbstoffpassage via Liquor. Kommt es aber zu einer Färbung dieser Regionen des ZNS durch eine Passage via Liquor, so wäre das Phänomen wie auch der „Kernikterus“ durch die Annahme einer Erleichterung der Passage zum Liquor bei jungen Individuen zu erklären und brauchte nicht mit einem Schranken effekt der BHS zusammenzuhängen. Das negative Resultat meiner Meerschweinchenversuche kann ganz einfach auf der kurzen Dauer der Versuche beruhen. (Die Embryonen wurden 1—2 Stunden nach der subcutanen Farbstoffinjektion getötet). Dazu kommt die durch das Trypanblau hervorgerufene Blutdrucksenkung beim Meerschweinchen (= geringer Filtrationsdruck). Durch gleichzeitige Adrenalinzufuhr kommt es auch beim Meerschweinchen zu einer Färbung der ventrikelnahen Teile des ZNS auf dem Liquorwege (Broman 1940).

Die Eiweißkörper des Blutes können unter normalen Umständen die Hirngefäße nicht passieren. Da die Eiweißkörper im Blut befindliches Trypanblau stark adsorbieren (Bennhold), müßte es bei einer Eiweißpassage gleichzeitig zu einer Farbstoffpassage kommen. Dieses ist aber normalerweise nicht der Fall. Die Gefäßwände der meisten Organe sollen zwar für Eiweißstoffe impermeabel sein, es kann jedoch manchmal eine derartige Passage zustande kommen mit einer späteren Resorption der Eiweißkörper auf dem Lymphwege. Wahrscheinlich treffen die elektro-negativ geladenen Eiweißstoffe des Blutes einen größeren Widerstand in den Hirngefäßen infolge des BHS-Effektes. Dies hängt vielleicht damit zusammen, daß das ZNS kein Lymphbahnsystem besitzt.

Die Bedeutung der elektrischen Ladung für die Stoffpassage geht auch aus dem Verhalten gewisser *Pharmaka* hervor. Substanzen mit einem ausgesprochenen Effekt auf das ZNS haben alle in wässriger Lösung bei einem physiologischen p_H eine positive Ladung (ebenso wie die basischen Farbstoffe, die die BHS passierten). Die negativ geladenen *Antitoxine* können andererseits nicht in größerem Ausmaße aus dem

Blut in das ZNS eindringen (allerdings kommt deren grobdisperser Charakter hier als hemmendes Moment hinzu). Wahrscheinlich verhält sich auch das Salvarsan in dieser Weise, und mehrere Verfasser (*Stern* 1923, *Walter* 1933, 1935) suchen hierin die Ursache dafür, daß die Behandlung der Lues cerebrospinalis mit diesem Mittel so geringen Erfolg hat.

Zusammenfassung.

Untersuchungen über die Farbstoffpassage zum ZNS beweisen die Existenz einer BHS, die den Durchtritt saurer Farbstoffe selektiv hemmt. Da die Farbstoffe nicht in die Wand der Hirngefäße eindringen, muß die BHS in die Intima dieser Gefäße lokalisiert werden, auch wenn die Möglichkeit besteht, daß die umgebende Pia-glialmembran bei der Schaffung des Schrankeneffektes mitwirkt.

Der BHS-Effekt zeigt Ähnlichkeiten mit der irreziproken Permeabilität, die bei gewissen Tiermembranen zu finden ist. Negativ geladene Substanzen, nicht nur Farbstoffe, sondern auch andere, z. B. Toxine, können somit nicht aus dem Blut in das ZNS passieren, während positiv geladene Substanzen, wie basische Farbstoffe und bestimmte Pharmaka, leicht auf dem Blutwege in das ZNS gelangen.

Hierin unterscheidet sich die Stoffpassage in das ZNS von der in den Liquor. Basische Farbstoffe passieren nämlich nur schwer und in minimalen Mengen in den Liquor. Dieses beweist, daß die Stoffpassage zum ZNS hauptsächlich direkt via Cerebralgefäße und nicht via subarachnoidealer Liquor geschieht. Dagegen beweist es nicht, daß die Permeabilitätsverhältnisse zwischen Blut und Liquor andere sind als zwischen Blut und ZNS. *Das Fehlen einer Passage basischer Farbstoffe zum Liquor kann nämlich hinreichend durch Milieueinflüsse erklärt werden.*

Die Passage saurer Farbstoffe aus dem Blut in den Liquor ist ebenso wie die zum ZNS gehemmt. Diese Tatsache darf jedoch nicht einem Vergleich der BHS mit einer eventuellen BLS zugrunde gelegt werden. Auch hier ist nämlich die fehlende Passage in den Liquor durch Milieueinflüsse genügend erklärt (besonders durch die Adsorption der Farbstoffe an die Gewebs- und Serumweiße). Es ist auch gezeigt worden, daß diese Farbstoffe, die nicht einmal die Wand der cerebralen Gefäße passieren, sowohl in, wie durch die Gefäße des Plexus chorioideus dringen konnten.

Somit ist festzustellen, daß weder die Versuche mit basischen, noch die mit sauren Farbstoffen die Existenz einer BLS beweisen können. Untersuchungen über die Passageverhältnisse anderer Stoffe (vor allem gewisser Elektrolyte) sind jedoch als Beweis einer Existenz der BLS anerkannt worden. Die Passageverhältnisse dieser Stoffe aus dem Blut in den Liquor könnten aber auch auf andere Weise erklärt werden. Auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse kann man noch nicht beurteilen, welche der drei in der Literatur angegebenen Erklärungen — die Dialysetheorie,

die Schrankentheorie oder die Sekretionstheorie — richtig ist, oder ob alle falsch sind. Man kann sich also noch nicht über eine BLS äußern.

Die BHS hat für viele medizinische Probleme eine besondere Bedeutung. So ist gezeigt worden, daß bestimmte Bakterientoxine wegen dieses Schrankeneffektes nicht auf dem Blutwege in das ZNS passieren können. Dasselbe gilt wahrscheinlich auch für bestimmte invisible Virusarten, und es ist nicht ausgeschlossen, daß auch Bakterieninvasionen hierdurch gehemmt werden. Einige dieser krankheitserregenden Stoffe umgehen jedoch die BHS und erreichen das ZNS auf dem Wege über die peripheren Nervenstämmе. Bei den Leukoencephalomyelitiden passiert jedoch das krankheitserregende Agens offenbar die BHS zum ZNS.

Gewisse, besonders auf das ZNS wirkende Pharmaka passieren die BHS; bei diesen konnte auch eine positive elektrische Ladung nachgewiesen werden.

Bilirubin bildet ein Beispiel eines körpereigenen Stoffes mit negativer Ladung, der nicht in das ZNS eindringen kann, trotzdem alle übrigen Organe beim Ikterus stark gefärbt sind. Der seltene „Kernikterus“ Neugeborener beruht wahrscheinlich auf einer im jugendlichen Alter erleichterten Passage via Liquor mit einer sekundären Färbung des ZNS.

Auch für die Eiweißkörper des Blutes dürften die Wände der Hirngefäße undurchlässiger als die der Gefäße anderer Organe sein.

Literaturverzeichnis.

- Behnson, G.: Anat. Anz. **61**, Erg.-H., 179 (1926). — Z. Zellforsch. **4**, 515 (1927). — Broman, T.: Nord. med. Tidskr. **15**, 205 (1938). — Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **80**, 59 (1938). — Fischer, F. P.: Arch. Augenheilk. **100—101**, 480 (1929). — Friedemann, U.: J. of Immun. **32**, 97 (1937). — Friedemann u. Elkeles: Z. exper. Med. **74**, 293 (1930); **80**, 212 (1931). — Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 923. — Klin. Wschr. **1932 II**, 2026. — Lancet **1934 I**, 719 o. 775. — Gärtner, W.: Z. Biol. **86**, 115 (1927). — Hallervorden u. Spatz: Arch. f. Psychiatr. **98**, 641 (1933). — Kafka, V.: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig u. Wien 1930. — Arch. f. Psychiatr. **101**, 231 (1933). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **130**, 197 (1933). — Leuthardt, F.: Permeabilität. Med. Kolloidlehre. Dresden u. Leipzig 1932. — Müller, O.: Die feinsten Blutgefäße des Menschen. Stuttgart 1937. — Riser: Le Liquide Céphalo-Rachidiens. Paris 1929. — Schaltenbrand u. Bailey: J. Psychol. u. Neur. **35**, 199 (1928). — Spatz, H.: Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1933). Allg. Z. Psychiatr. **80**, 285 (1924). — Sary, Kral u. Winternitz: Z. exper. Med. **66**, 671 (1929); **68**, 441 (1929). — Z. Neur. **122**, 308 (1929). — Steiner, G.: Arch. f. Psychiatr. **101**, 359 (1933). — Stern, L.: Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, 792. — J. belge Neur. **34**, 601 (1934). — Stern et Peyrot: C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1124 (1927). — Walter, K. F.: Arch. f. Psychiatr. **101**, 195 (1933). Wertheimer, E.: Pflügers Arch. **199**, 383 (1923); **210**, 527 (1925). — Wilbrandt, W.: Erg. Physiol. **40**, 204 (1938). — Wittgenstein u. Krebs: Z. exper. Med. **49**, 553 (1926).