

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Graz
(Suppl.-Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. DI GASPERO).

Über die Schrankenprobleme des Zentralnervensystems.

Von

O. EICHHORN, G. GRINSCHGL und N. MOSCHIK DE REYA.

(Eingegangen am 18. Januar 1952.)

Innerhalb des allgemeinen Stoffwechselgeschehens im Körper haben die Stoffwechselbeziehungen zwischen den nervösen Zentralorganen und dem übrigen Organismus erstaunlicherweise die wenigste Aufmerksamkeit gefunden, obwohl man annehmen müßte, daß sie zu den Grundlagen der Kenntnis über neurologische und psychiatrische Krankheitsbilder und deren Behandlung gehören. Die Ursache hierfür liegt einerseits in der vielfach heute noch vertretenen Präjudizierung, daß die Organleistung des Gehirns- und Rückenmarks einen sehr geringen nicht meßbaren Stoffverbrauch habe und andererseits wohl auch an der Schwierigkeit exakte Untersuchungen durchzuführen, die ohne die physiologische Kontinuität des normalen Funktionszusammenhangs zu stören, genügenden Aufschluß über diese Fragen geben könnten.

Für den Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem übrigen Körper sind prinzipiell zwei Wege denkbar: 1. Vom Blut über den Liquor zum Nervenparenchym und 2. vom Blut direkt zum Nervenparenchym. Die Passage über diese Wege ist jedoch nur Stoffen, die bestimmten im folgenden noch näher zu erörternden Permeabilitätsbedingungen unterliegen, zugänglich. Man muß deshalb annehmen, daß die Passage von Stoffen zu den Zentralorganen von bestimmten Einrichtungen, den sogenannten *Schranken* geregelt wird. Der Übertritt von Substanzen auf den beiden möglichen Wegen wird durch drei Schranken gesteuert, wobei sich jeweils eine zwischen zwei der drei verschiedenen Medien — Blut, Liquor, Nervenparenchym — befindet. Diese sind:

1. Die Blut-Liquorschranke zwischen Blut und Liquor.
2. Die Liquor-Hirnschranke zwischen Liquor und Nervenparenchym.
3. Die Blut-Hirnschranke unmittelbar zwischen Blut und Nervenparenchym.

Die beiden ersten Schranken liegen am ersten Weg und sind der Blut-Hirnschranke, über die der zweite Weg führt, parallelgeschaltet.

Die tatsächliche Existenz von Schranken, welche dem ZNS vorgeschaltet sind und denen die tragende Rolle des Stoffwechselgeschehens zukommt ist schon durch das Verhalten von Bakterientoxinen, bestimmten Virusarten und Gallenfarbstoffen bei schweren langdauerndem Ikterus, sowie durch die Farbstoffversuche (GOLDMANN u. a.) ausreichend bewiesen. Während sämtliche übrigen Organe die Toxine, Virusarten, Farbstoffe und injizierten Farblösungen annehmen, werden diese vom ZNS abgewiesen, das Gehirn bleibt unbeeinflusst und ungefärbt und auch im Liquor sind diese Stoffe nur in Spuren oder überhaupt nicht nachzuweisen. Diese charakteristische Eigenschaft der Schranken des ZNS — der hämato-encephalen Barrieren, wie sie nach einem vielfach mißverständlichen Ausdruck der Schule L. STERNs noch genannt werden — die in einer bestimmten Auswahl und spezifischen Durchlässigkeitsbeschränkung der angebotenen Stoffe besteht, bezeichnen wir als *selektive Permeabilität*.

Damit ist jedoch noch nichts über eine spezielle Funktion der Schranken ausgesagt, die ihnen eine *Sonderstellung* gegenüber anderen Gewebsschranken einräumen würden; denn die Prinzipien der Permeabilität überhaupt beruhen, wie die Untersuchungen EPPINGERS zeigten, auf der spezifischen Durchlässigkeit der Grenzschichten zwischen Blut und Parenchymzelle. GELHORN, KAFKA u. a. haben bereits — allerdings ohne Kenntnis der Permeabilitätspathologie EPPINGERS sich dafür ausgesprochen, in den Schrankenfunktionen des ZNS ein allgemeines Permeabilitätsproblem zu sehen und SPATZ erklärte auf Grund von Vitalfarbstoffversuchen, daß dem Gehirn keine prinzipiell besondersartige Schranke zukomme und daß das Schrankenproblem nichts weiteres sei als eine Frage der Capillardurchlässigkeit überhaupt. Sofern wir nun aber entgegen diesen Anschauungen trotzdem eine *Sonderstellung der Schranken des ZNS* gegenüber allgemeinen Permeabilitätsverhältnissen begründen wollen, müssen wir zunächst die Besonderheiten der einzelnen Schranken untersuchen.

1. Spezielle Probleme der Blut-Liquorschranke.

Die rein physikochemischen Gesetzmäßigkeiten an jenen *Gewebsgrenzschichten mit selektiver Organfunktion*, die wir Blut-Liquorschranke nennen, sind von denen anderen biologischer Membranen nicht grundlegend verschieden.

Vorgänge wie Diffusion, Osmose, Grenzflächenspannung, gerichtete Adsorption sind allen intakten Gewebsgrenzen gemeinsam. Von wesentlicher Bedeutung sind allenfalls elektrostatische Effekte, wie die Ausbildung eines Phasengrenzpotentials und elektrokinetische Vorgänge im Sinne einer anormalen Osmose, da die molare Konzentration des Liquors, vom Kammerwasser abgesehen, wesentlich geringer ist, als die anderer Körperflüssigkeiten. Der integrierendste Bestandteil des physikochemischen Teilgeschehens an der Blut-Liquorschranke ist wohl das sogenannte *Donnan-Gleichgewicht*. Lange glaubte man durch dieses Phänomen den Wirkungsmechanismus der Blut-Liquorschranke allein erklären zu können, schließlich konnten aber STARY, KRAL u. WINTERNITZ die Unhaltbarkeit dieser Annahme erweisen. Unsere eigenen Befunde (GRINSCHGL, MOSCHIK DE REYA u. EICHORN), sowie die von McCANE u. Mitarb. und MASSAUT hinsichtlich des Verhaltens des Magnesiums im Liquor, das, wenn es der Donnan-Regel folgte, als Kation im Blut stärker konzentriert sein müßte als im Liquor, sind ebenfalls ein Beweis gegen die Allgemeingültigkeit dieses Phänomens.

Es darf natürlich nicht verkannt werden, daß die *physikalische Permeabilität* einen bedeutenden Anteil an der Schrankenfunktion besitzt, da ja die Blut-Liquorschranke nicht nur als einheitliche celluläre Membran gedacht werden darf, sondern

weil an ihrer Funktion sich auch die beiden verschiedenen durch sie getrennten Medien, bzw. die beiderseits der Membran gelösten Substanzen beteiligen. So gelangte man allgemein zur Ansicht, daß der Schrankenmechanismus sich durch die physiko-chemischen Gesetzmäßigkeiten nicht genügend erklären ließe und nahm den Begriff der „physiologischen Permeabilität“ im Sinne HÖBERS (WALTER) zu Hilfe. Man verstand letztlich darunter physiologische Faktoren, die in die Schrankenfunktionen bestimmend einzugreifen vermögen. In einer eigenen Arbeit (EICHHORN, GRINSCHGL u. MOSCHIK DE REYA) versuchten wir nun den Einfluß physiologischer Faktoren auf die Blut-Liquorschranke zu prüfen. Wir bedienten uns hierbei einer von uns entwickelten Schrankenfunktionsprüfung mittels Salicylsäure als Testsubstanz. Die Methode besitzt — wie wir andernorts eingehend beschrieben haben — gegenüber den bisher üblichen Methoden zahlreiche Vorteile und ermöglicht durch ein absolut-colorimetrisches Verfahren eine exakte quantitative Bestimmung der Testsubstanz im Serum und Liquor und damit die Errechnung eines Permeabilitätsquotienten (P.Q.) für Natriumsalicylat. In mehreren vergleichenden Untersuchungsreihen haben wir die Schrankendurchlässigkeit unter dem Einfluß von Methoden, die eine elektive Erweiterung der Hirngefäße zur Folge haben untersucht und festgestellt, daß normale P.Q.s (5,90—7,20) hierbei unverändert bleiben, während pathologische P.Q.s sich in der Regel erheblich verändern. Durch diese Befunde glauben wir gezeigt zu haben, daß ein *Eigenregulationsmechanismus* der Blut-Liquorschranke besteht, der nicht nur gegen physikalische Gegebenheiten, sondern auch gegen physiologische Faktoren, wie vermehrte Blutfülle der Hirngefäße und gesteigerte Capillardurchlässigkeit wirkt. Dies ist aber lediglich eine Eigenschaft der *intakten* Schrankenfunktion, während diese im pathologischen Zustand die selektive Fähigkeit verliert. Die *Sonderstellung der Blut-Liquorschranke* erscheint also damit begründet, daß nicht allein die Capillarmembranen, sondern daß auch noch andere Zellverbände am geweblichen Substrat der Schranke Anteil haben und daß sogar jener extravasculäre Teil — möglicherweise das Plexusepithel und die Pialemembran — der wesentliche Träger ihrer Selektivität ist, zum Unterschied gegenüber den allgemein im Organismus herrschenden Permeabilitätsverhältnissen.

Die Funktion der Blut-Liquorschranke wurde noch von zahlreichen anderen Untersuchern mit den verschiedensten Mitteln und Methoden zum Zwecke ihrer Beeinflussung geprüft, jedoch sind die Ergebnisse der meisten Versuche wegen methodischer und technischer Unzulänglichkeiten wenig aufschlußreich. Die Resultate sind deshalb so unterschiedlich und uneinheitlich, daß wir auf eine Besprechung derselben nicht einzugehen brauchen. Ausführliche Darstellungen hierüber finden sich in den Arbeiten von WALTER, KAFKA und DEMME.

In einer eigenen Untersuchungsreihe von 20 Fällen beobachteten wir den *Einfluß der Elektroschockwirkung* auf die Blut-Liquorschranke. Darunter befanden sich 11 Fälle mit Schizophrenie, 6 Fälle mit Melancholie und 3 Fälle mit symptomatischen Psychosen. Zuerst wurde unter normalen Versuchsbedingungen mittels der Salicylatmethode der P.Q. bestimmt. Hierbei wiesen 8 Fälle von Schizophrenie einen P.Q. von 8,05—11,10 (Permeabilitätsverminderung) und die übrigen 3 Fälle einen normalen P.Q. (innerhalb von 5,90—7,20) auf. Sämtliche 6 Fälle von Melancholie zeigten ebenfalls einen pathologischen P.Q. von 7,40 bis 9,29, 2 Fälle der symptomatischen Psychosen hingegen einen P.Q. unter 5,90 (Permeabilitätssteigerung) und 1 Fall derselben Gruppe einen

normalen P.Q. 14 Tage nach der Erstuntersuchung wurde die P.Q.-Bestimmung wiederholt und in der Zwischenzeit in regelmäßigen Abständen je 7 Elektroschocks verabreicht, wobei der letzte Elektroschock 6 Std vor der Liquor- und Blutentnahme erfolgte. Es zeigte sich, daß von den 17 endogenen Psychosen 15 ihren P.Q. nicht veränderten, d. h. daß sie nicht über die individuelle Schwankungsbreite, die wir mit 0,70 angegeben haben hinausgingen. 2 Fälle dieser Gruppe mit Schizophrenie, und zwar beide mit einem hohen P.Q.-Wert zeigten nach Elektroschock erheblich niedrigere Quotienten im Sinne einer relativ vermehrten Schrankendurchlässigkeit. Von den drei symptomatischen Psychosen zeigte nur einer eine unerhebliche Zunahme des P.Q. von 0,95, während die beiden übrigen Fälle unverändert blieben. *Zusammenfassend* können wir annehmen, daß eine sichere Wirkung des Elektroschocks auf die Blut-Liquorschranke nicht besteht. Die wenigen Fälle die eine Änderung des P.Q. zeigten, möchten wir eher als weitere Änderung eines schon pathologischen P.Q. ansehen, jedenfalls läßt sich aus diesen wenigen Abweichungen kein besonderer Schluß ziehen. Diese Befunde sind übereinstimmend mit denen von CURTI, der bei Fällen von Schizophrenie niemals eine Steigerung der Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke während des Elektro- und auch Insulinschocks gesehen hat.

Zahlreiche vergleichende Untersuchungen haben ergeben, daß der normale P.Q. bei einem und demselben Individuum eine im wesentlichen unveränderliche Größe darstellt, weshalb wir der Ansicht sind, daß der P.Q. zu den innerhalb nur ganz geringer Grenzen (maximal 0,70 für den Salicylat-P.Q.) schwankenden *Körperkonstanten* gehört. Dies trifft aber nicht nur für den normalen P.Q. zwischen den Grenzen von 5,90—7,20 zu, sondern im gewissen Maße auch für pathologische P.Q.-Werte. Wir konnten beobachten, daß sich diese P.Q.-Werte, etwa infolge einer Erkrankung des Gehirns oder seiner Häute, selbst dann, wenn klinisch eine Remission oder Heilung der Krankheit bereits eingetreten ist, auf längere Zeit nicht erheblich ändern. Der P.Q. verhält sich etwa so wie die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder andere Reaktionen, die nicht in Übereinstimmung mit dem klinischen Krankheitsbild noch einige Zeit nach Abklingen desselben pathologische Werte zeigen.

Zufolge unserer bisherigen Erfahrungen an über 200 Fällen mit der Salicylatmethode läßt sich sagen, daß in der Regel *entzündliche* Erkrankungen des ZNS eine *Steigerung*, *degenerative* dagegen eine *Verminderung* der Permeabilität aufweisen. Endogene Psychosen haben in etwa 80 % der Fälle eine Permeabilitätsverminderung, symptomatische in der Hälfte aller Fälle eine Steigerung der Permeabilität, floride Paralyse regelmäßig ebenfalls eine Steigerung, defektgeheilte, liquorsanierte

dagegen eine Verminderung der Schrankendurchlässigkeit für Salicylsäure. Zahlreiche andere Erkrankungen des ZNS, wie multiple Sklerose, Hirntumoren ergeben, soweit wir sie bisher untersuchten, keine typischen Befunde.

In jedem Falle haben wir in allen bisherigen Untersuchungen ein *außerordentliches Ausgleichsvermögen* der normalen Blut-Liquorschranke, das durch die Konstanz und Stabilität des P.Q. zum Ausdruck kommt feststellen können. Offenbar vermag ein besonderer Eigenregulationsmechanismus physikalisch und physiologisch einwirkende Einflüsse zu äquilibrieren. Wenn wir auch ihren jeweiligen Funktionszustand lediglich durch die Bestimmung der spezifischen Permeabilität (in unserem Falle mittels Salicylsäure) erfassen können, glauben wir doch, deutlich gemacht zu haben, daß die Annahme einer *Sonderstellung* der Blut-Liquorschranke gegenüber allgemeinen Permeabilitätsverhältnissen begründet ist, die sich in Form einer *selektiven Organfunktion* mit eigenregulatorischer Fähigkeit ausdrückt.

In *morphologischer* Hinsicht ist nach allen bisherigen experimentellen Forschungsergebnissen diese Eigenregulationsfähigkeit am ehesten dem Plexus choroideus und allenfalls in geringerem Maße den Pialgefäßen, entsprechend den Liquorproduktionsstätten, zuzuschreiben, wofür u. a. die von PH. STÖHR u. SCHAPIRO beschriebenen im Plexus vorhandenen, vegetativen Endapparate sprechen. Wie wir in unseren Versuchen mit gesteigertem Durchblutungseffekt der Hirngefäße gesehen haben, verliert erst eine pathologische Schrankenfunktion ihren Eigenregulationsmechanismus; somit unterliegt offenbar in diesem Falle die Schrankenfunktion nicht mehr der vorwiegenden Plexussteuerung. Andererseits aber können wir sagen, daß die Schrankenfunktion dann pathologisch wird, wenn die Permeabilität zumindest überwiegend ubiquitär an extraplexuellen Orten, wie etwa im Bereiche der Auskleidung des Subarachnoidalraumes stattfindet. Zu einem ähnlichen Schluß kommt auch KAFKA im Anschluß an die Untersuchung RISERS: „Der Plexus bleibt innerhalb verschiedener noch im Physiologischen liegenden Abnormitäten das Regulations- und Austauschorgan. Unter pathologischen Verhältnissen gehen aber die Vorgänge mehr und mehr auf die Meningealgefäße über, was ganz besonders bei entzündlichen Prozessen der Meningen und beim Sperrliquor der Fall ist.“

In derart pathologischen Fällen dürfte lokalisatorisch gesehen, kaum ein Unterschied zwischen den anormalen Liquorproduktionsstätten und Orten pathologischer Permeabilität der Blut-Liquorschranke zu machen sein. Sitz und Umfang pathologischer Änderungen der Permeabilität entsprechen somit einer Störung der Liquorproduktion, wenn auch ihre Funktionen nicht als gleichsinnig aufzufassen sind, in dem Sinne nämlich, daß etwa einer Permeabilitätssteigerung einer Erhöhung der Liquorproduktion und eine Permeabilitätsminderung einer Verringerung derselben gleichzusetzen ist.

2. Spezielle Probleme der Liquor-Hirnschranke.

Die Passage von Stoffen aus dem Liquor in das Parenchym der nervösen Zentralorgane bildet, wie wir bereits eingangs anführten, die sinngemäße und unmittelbare Fortsetzung des Blut-Liquorweges. Würden

wir annehmen, daß zwischen Liquor und Hirn kein Stoffaustausch stattfindet, so wäre das Problem der Blut-Liquorschranke bedeutungslos und man könnte den Liquor lediglich als hydromechanischen Schutz für das ZNS und als Ausscheidungsweg für das Blutgefäßsystem, etwa in Art einer „Hirnniere“, ansehen. Wenn aber ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Gehirn bzw. Rückenmark stattfindet, so müssen wir uns fragen, ob dieser durch eine Schranke, wie dies zwischen Blut und Liquor der Fall ist, geregelt wird oder ob wir ihn lediglich den im Organismus obligaten Permeabilitätsverhältnissen zuordnen können.

Bekanntlich haben STERN und ihre Schule auf Grund zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen darzulegen versucht, daß es einen Stoffaustausch zwischen Blut und Hirn überhaupt *nur* über den Liquor gäbe, da das Blutgefäßsystem nirgends direkt das Hirnparenchym berühre. Sämtliche Stoffe nähmen diesen „Weg über den Liquor“, der innerhalb des Nervenparenchyms in „Liquorspalten“ zirkuliere und den diese vorerst passieren müßten. Unter zahlreichen anderen Autoren konnten vor allem SPATZ und WALTER diese Hypothesen von „intramuralen Liquor“ widerlegen, so daß heute die STERNschen Theorien als endgültig überwunden angesehen werden können. WALTER nimmt vor allem wegen des großen Unterschiedes in der chemischen Zusammensetzung von Nervensubstanz und Liquor eine *generelle* Schranke in Form einer semipermeablen Membran zwischen beiden Medien an, die an der Ventrikelauskleidung durch das Ventrikelympendym, an der Gehirnoberfläche durch die Intima piaie, sowie durch die Membrana gliae superfic. gebildet wird. Die Farbstoffversuche von SPATZ sind für das Problem der Liquor-Hirnschranke von grundlegender Bedeutung. Er konnte zeigen, daß bei intracisternalen Injektionen von semikolloidalen sauren Farbstoffen (Trypanblau) an Kaninchen sich nur schmale Randzonen an der äußeren und inneren Oberfläche des Gehirns färbten, und zwar war in den ersten 24 Std nur eine grobgranuläre Speicherung in den mesodermalen Zellelementen und erst bei wiederholten Farbstoffapplikationen eine feingranuläre Speicherung in den ektodermalen Gewebelementen erkennbar. Auch die cisternale Injektion von basischen Farbstoffen ließ sich in derselben Ausbreitung verfolgen und ebenso hat die Injektion in den Ventrikelliquor, wie sie von JORNS durchgeführt wurde, nur die Färbung einer schmalen Zone entlang der inneren Oberfläche zur Folge. Die Farbstoffverteilung erfolgt vollkommen *diffus* und hat nur „eine Beziehung, nämlich die zu den Oberflächen“ (SPATZ). Grobdisperse anodische Farbstoffe, wie Tusche füllen nach GUTTMANN nur die Subarachnoidalräume und die Pialtrichter, die nervöse Substanz bleibt ungefärbt. Diffusible saure Farbstoffe — etwa Trypanrot nach JORNS — vermögen etwas tiefer in die Nervensubstanz einzudringen als Trypanblau; Eisensalzlösungen (GADRAT, RISER, WEED) diffundieren ebenfalls in *breiter Front* von der Oberfläche aus ins Nervengewebe.

Alle diese Versuche erweisen offenbar, daß der Grad der diffusen Durchtränkung des Nervenparenchyms weitgehend von der Dispersität der Farbstoffe abhängig ist. Man glaubte daraus schließen zu können, daß die Vorgänge an der Liquor-Hirnschranke *ausschließlich den Gesetzen der Diffusion folgen*. Im besonderen hat aber die Bemerkung SPATZs, daß die Diffusion in die kolloidale Hirnmasse aus dem Liquor, ähnlich wie die in einem Reagensglas aus einer wäßrigen Flüssigkeit in

ein Gel erfolgt, zu zahlreichen irreführenden Vorstellungen über den Stoffübertritt vom Liquor in das Gehirn geführt. Damit wird aber übersehen, daß es sich ausschließlich um das Verhalten von Farbstoffen handelt und daß die physiologischen Verhältnisse durch die Applikationsmethoden z. T. erheblich, etwa in Form meningitischer Erscheinungen, gestört werden.

Jedenfalls aber scheint uns durch die Ergebnisse der Farbstoffversuche die Annahme vertretbar zu sein, daß tatsächlich *physikalische* Faktoren die Vorgänge der Liquor-Hirnschranke weitgehend beeinflussen, jedoch glauben wir, daß damit das speziell hier vorliegende Schrankenproblem noch bei weitem nicht erschöpft ist. Denn es ist äußerst unwahrscheinlich, daß die Hirnsubstanz in ihrer Stoffwechselbeziehung zum Liquor mit einem Gelzustand soweit vergleichbar ist, daß die Gesetze der Diffusion allein und uneingeschränkt herrschen können. Unseres Erachtens müssen wir vielmehr von der Tatsache ausgehen, daß an der Grenzschicht zwischen Liquor und Gehirn nahezu vollkommen gegensätzliche biologische Medien aufeinandertreffen und dementsprechend hier in erhöhtem Maße Permeabilitätsverhältnisse wie wir sie an Gewebsgrenzflächen finden, zum Ausdruck kommen müssen.

Das Gehirn ist dasjenige Organ, daß am reichsten an hydrophylen Kolloiden ist, welche durch ihr sehr großes Lösungsvermögen für organische und anorganische Substanzen ausgezeichnet sind. Demnach wird an Stellen von Grenzmembranen (die auf Grund der Dispersitäts-Farbstoffversuche als vorhanden anzunehmen sind) gegenüber dem flüssigen Medium Liquor in besonderem Maße die wasseranziehende Kraft des kolloidreichen Mediums Gehirn wirksam sein müssen, die wir nicht mehr als Osmose sondern als Kolloiddruck, bzw. sinngemäßer nach SCHADE als *onkotischen Zug* bezeichnen. Der onkotische Zug, der von den Kolloiden des Zellprotoplasmas auf den Liquor ausgeübt wird, ist das treibende Element, welches den Durchtritt von Flüssigkeit in das Innere der Parenchymzellen ermöglicht, während die biologischen Membranen unter den angebotenen Substanzen ihre bestimmte Auswahl treffen.

Die besonderen Verhältnisse an der Grenzmembran zwischen zwei derart verschiedenen Medien wie Liquor und Hirn machen es wahrscheinlich, daß verstärkte *elektrische Erscheinungen* in diesen Gebieten auftreten, die wir nicht mehr als Diffusionspotentiale oder Phasengrenzpotentiale ansehen können. Diese sind nicht allein durch die molaren Konzentrationsdifferenzen und die Ionenunterschiede bedingt — wie die etwa des Kaliums, dessen Gehalt in der Hirnsubstanz etwa 20 mal höher ist als im Liquor — sondern auch durch die verschiedene elektrische

Ladung der beiden Medien. Durch die Untersuchungen von KELLER und seiner Schule wissen wir, daß der Liquor sich elektronegativ und die Hirnsubstanz sich elektropositiv verhält, so daß wir hier ähnlich den elektrischen Erscheinungen am Bulbus von der Ausbildung eines *Gewebspotentials* sprechen können.

Wir haben damit darzulegen versucht, daß außer dem Gesetz der Diffusion fraglos noch andere physikalisch-chemische Kräfte die Membranfunktion zwischen Liquor und Gehirn aufbauen, sind aber in Anlehnung an die Theorien EPPINGERS nicht der Auffassung, daß diese die *Ursache* der Permeabilitätsvorgänge bilden, sondern daß Faktoren wie Diffusion, onkotischer Zug und Potentialdifferenz die *Folge* jener vitalen Funktion der Gewebe und Zellen sind, die als *gerichtete Permeabilität* bezeichnet wird. Auch die Lehre vom Donnan-Gleichgewicht kann hier nicht geltend gemacht werden, da eine stabile Regel nicht voll dem physiologischen Zustand von Organsystemen entsprechen kann. Wir sehen aber, daß die Vorgänge des Stoffaustausches zwischen Liquor und Gehirn prinzipiell den allgemein im Organismus herrschenden Permeabilitätsverhältnissen gleichzuhalten sind, wenn auch die Eigenart der beiden Medien einen *graduellen Unterschied der gerichteten Permeabilität* im Sinne EPPINGERS wahrscheinlich macht. Jedenfalls sehen wir keinen Beweis, hier einen eigenen Schrankenmechanismus mit *eigenregulativen* Fähigkeiten anzunehmen, wie es bei der Blut-Liquorschranke der Fall ist. Aus diesem Grund halten wir es nicht auch für begründet, von einer speziellen Liquor-Hirnschranke, sondern allgemein nur von einer *Liquor-Hirnpassage* zu sprechen. Für den umgekehrten Weg, für den Übertritt von Stoffen vom Gehirn in den Liquor dürften dieselben Gesetze und Voraussetzungen wie für die Liquor-Hirnpassage zutreffen.

Die Erforschung der Passage von Stoffen aus dem Liquor in das Nervenparenchym besitzt aber noch eine wesentliche *praktische Bedeutung*, nämlich die, durch Applikation von Substanzen direkt in den Liquorraum, unter Umgehung der Blut-Hirn- und der Blut-Liquorschranke, eine bessere Beeinflussungsmöglichkeit der nervösen Zentralorgane anzustreben.

Die ersten Versuche dieser Art gehen unseres Wissens auf JACOB (1898) sowie auf LEWANDOWSKY u. a. zurück, wobei nach endolumbaler Einführung von Jodverbindungen, Ferrocyanlösungen, Magnesiumsulfat usw. eine weit intensivere Wirkung als auf dem Blutwege beobachtet wurde. In der Folgezeit wurde noch u. a. die intracisternale Wirkung von Strychnin, Lobelin, Hypophysin, Adrenalin, Atropin, Pilocarpin, Cardiazol und Coffein geprüft. JANOSSY, der diese Versuche systematisch durchführte, sah, daß der erwartete Effekt intracisternal um die Hälfte langsamer, aber anhaltender in Erscheinung trat als intravenös. WALTER läßt die Möglichkeit offen, daß das Medikament erst nach Rückresorption über den Blutweg zur Wirkung kommt.

In letzter Zeit wird die intrathekale Zufuhr von Medikamenten aus therapeutischen Zwecken immer häufiger durchgeführt. Insbesondere kommen Chemotherapeutica, Antibiotica und Analeptica häufig zur Anwendung. Wir selbst haben durch Jahre hindurch diese Therapie bei geeigneten Fällen versucht, müssen aber sagen, daß gerade eine derartige Behandlung, vor allem mit Antibiotica — ähnlich wie seinerzeit die endolumbale Salvarsantherapie GENNERICHs — recht enttäuschende Resultate gezeigt hat. Bei Fällen mit tuberkulöser Meningitis, die nahezu täglich durch viele Wochen Streptomycin intrathekal erhielten, aber später ad exitum kamen, konnten wir autopsisch in etwa 70% der Fälle lediglich in den den Punctionsgebieten entsprechenden Rückenmarksabschnitten benignere produktive tuberkulöse Erscheinungen der spinalen Meningitis beobachten. Diese Befunde hängen unseres Erachtens mit den liquoralen Strömungsverhältnissen, aber vor allem mit der geringeren Diffusionsfähigkeit und -geschwindigkeit der meisten Antibiotica zusammen.

Systematische Untersuchungen über diese Fragen, die wir angestellt haben, sind noch nicht zum Abschluß gekommen. Vorläufig können wir jedenfalls mitteilen, daß wir bisher die Angabe JANOSSYS weitgehend bestätigt fanden. Wir verabreichten *intracisternal* Pervitin oder *endolumbal* Prostigmin und Strychnin und beobachteten in gleicher Weise einen zwar langsamer eintretenden, aber einen wesentlich intensiveren spezifischen Effekt des jeweiligen Mittels als bei derselben Dosis intravenös. Aufschlußreich erschienen uns Versuche an Kaninchen mit intracisternal verabreichten Barbituraten. Hier konnten wir schon bei Dosen, die intravenös gerade einschläfernd wirkten, intracisternal keine Schlafwirkung, sondern zuerst einen *toxischen* Effekt auf das Atemzentrum, in Form von Atemlähmung feststellen. Vorläufig können wir im Hinblick auf die angeführten theoretischen Erörterungen annehmen, daß eine direkte Angriffsmöglichkeit einer *intrathekal* eingeführten Substanz am Nervenparenchym in erster Linie nur in *unmittelbarer Nachbarschaft* der Applikationsstelle besteht. Das Eindringen eines Medikamentes in das Gewebe der nervösen Zentralorgane aus dem Liquor erscheint uns nur dann gewährleistet, wenn dieses eine entsprechende Dispersität und Konzentration, sowie allenfalls noch eine elektrische Ladung aufweist. Ist das nicht der Fall, so kann eine Liquor-Hirnpassage überhaupt nicht oder nur unvollständig stattfinden und es wird bestenfalls ein Effekt durch Rückresorption über den Blutweg möglich sein.

3. Spezielle Probleme der Blut-Hirnschranke.

Der zweite mögliche Weg, auf dem sich der Stoffaustausch zwischen Gehirn und übrigen Organismus vollzieht, geht über die *direkte* Passage von Substanzen aus dem Blut unmittelbar in das Hirnparenchym. Seine Existenz ergibt sich von vorneherein aus dem erheblichen Verbrauch des Gehirns an Stoffen, vor allem an Kolloiden, welche die Blut-Liquorschranke nicht passieren können und weshalb der Stofftransport zum Hirngewebe nicht über den Liquor, sondern *direkt* erfolgen muß. Infolge der raschen Wirkungsweise von auf den Blutweg zugeführten zentral angreifenden Mitteln muß man ebenfalls annehmen, daß diese nicht erst über die Blut-Liquorschranke und die Liquor-Hirnpassage das Gehirn erreichen, sondern daß sie direkt über die Hirncapillaren zu den Hirnzellen gebracht werden. Weiters haben die Versuche RISERS, in denen er experimentell nach vollkommener Liquorentfernung den

Übertritt von Substanzen auf den Blutweg ins Gehirn nachweisen konnte, sowie auch FREUNDS vergleichende Titerbestimmungen in Gehirn und Liquor gezeigt, daß ein direkter Blut-Hirnweg bestehen muß.

Es ist vor allem das Verdienst WALTERS, daß sich die Auffassung einer *prinzipiellen Trennung* zwischen der Blut-Hirnschranke und den anderen Schranken des ZNS durchgesetzt hat, so daß es nicht möglich ist, die Eigenschaften und Funktionen der einen Schranke auch auf die der anderen zu beziehen. Derselbe Autor bereits vertrat die Annahme, daß die Blut-Hirnschranke sehr auffallende *selektive* Eigenschaften haben müsse, weil sie einerseits grobdisperse Kolloide (Fett, Eiweiß) durchtreten lasse, zugleich aber feiner disperse Kolloide (Methylenblau, Toluidinblau usw.), ja anscheinend sogar Semikolloide, wie Fluorescein und Uranin normalerweise zurückhalte. Diese offenbar spezifische Auswahl von Substanzen wurde durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen weiter differenziert. Vor allem konnte man feststellen, daß semikolloidale *saure* Farbstoffe für die Blut-Hirnschranke *impermeabel* sind und auch diffusible saure Farbstoffe nur in toxischen Dosen (SCHUSTER) und hier vorwiegend nur in die gut vascularisierte graue Substanz übertreten. Die Schranke ist also unter physiologischen Verhältnissen für die anodischen Farbstoffe undurchlässig. Es besteht unseres Erachtens keine Relation zum Dispersitätsgrad wie vielfach behauptet wird, da der Übertritt von anodischen Farbstoffen, der nur bei hoher Dosierung stattfinden kann, wohl nur vom Ausmaß der Capillarschädigung und damit von der Störung der Schrankenfunktion abhängig ist. Entgegengesetzt verhalten sich die *basischen* Farbstoffe, insofern diese, ja sogar in ihrer kolloidalen Form ins Hirnparenchym vor allem in die graue Substanz (SCHMID) übertreten. Dieser Befund ist, worauf FRIEDEMANN und ELKELES hinwiesen, ein weiterer Beweis für die Existenz des direkten Blut-Hirnweges, da hierbei der Liquor auch bei Anwendung großer Farbstoffmengen ungefärbt bleibt.

Dieses Verhalten der Farbstoffe an der Blut-Hirnschranke, das dem an der Blut-Liquorschranke gerade entgegengesetzt ist, steht mit der Donnan-Regel gut im Einklang, denn das Blut enthält mehr negative Kolloidelektrolyte (Eiweißkörper) als der Liquor, aber bedeutend weniger als das Gehirn. Damit ist aber allerdings eine selektive Schrankenfunktion noch nicht erwiesen. Eine solche wurde vielfach dem *besonderen Bau* der die beiden Medien trennenden Membran zugeschrieben. Während SPATZ annimmt, daß der Ort der Schranke allein vom Endothel der intracerebralen Gefäße gebildet wird, da der schrankenimpermeable Farbstoff nicht aus den Capillaren herauskommt und dort festgehalten wird, hält WALTER noch eine Beteiligung aller trennenden Schichten — wie Gefäßwand, adventitieller Raum, Intima piae und Membrane gliae limitans perivascularis — an der Schrankenfunktion für wahrscheinlich. BROMAN und ähnlich DISERTORI sahen in der besonderen morphologischen Struktur der Hirncapillaren, die sich durch die umgebende piagliöse Membran von allen anderen Gefäßen unterscheiden, das Wesen der Schrankenfunktion. Nicht nur morphologische, sondern auch noch physikalische Faktoren wurden für die Schrankenfunktion als dominierend

angesehen. FRIEDEMANN und ELKELES glaubten, beobachtet zu haben, daß nichtneurotrope Stoffe nicht ins Gehirn eindringen und sind der Meinung, daß die elektrische Ladung der Substanzen die Permeabilität bestimmen müsse. MENDEL wiederum ist der Ansicht, daß überhaupt kein Membranproblem vorliege, sondern daß ein spezifisches Adsorptionsvermögen der Nervenzellen allein die Selektion bedinge. Das Hirngewebe würde so nicht etwa wegen einer vorgeschalteten Schranke den Farbstoff abweisen, sondern die chemische Konstitution des Nervenparenchyms würde keinerlei Affinität zu ihm besitzen. So widersprechend diese Theorien auch sein mögen, enthalten sie doch eine Reihe an sich richtiger Einzelbeobachtungen; aber es scheint uns unmöglich, allein auf Grund von Farbstoffuntersuchungen, dem physiko-chemischen Verhalten einzelner Substanzen und aus der Darstellung morphologischer Einzelheiten die Steuerung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gehirn zu erfassen. Sicher ist, daß man bis heute über die Verhältnisse an der Blut-Hirnschranke wenig Positives weiß. Wir glauben aber infolge der differenten Organleistungen verschiedener Hirngebiete annehmen zu können, daß hier *nicht ein einfaches Membranproblem* vorliegt. Wenn wir uns die Mineralstoffunterschiede in topischer Verteilung auf bestimmte Hirngebiete (BERTHA, MALISSA und POHL), sowie die differente Wirkungsmöglichkeit verschiedener zentral angreifender Mittel vorstellen — etwa verschiedener Analeptika oder Narkotika, welche z. B. entweder elektiv die Hirnrinde oder den Hirnstamm beeinflussen — so können wir als wahrscheinlich annehmen, daß die *Schranke in einzelnen Hirngebieten verschiedene Funktionen* erfüllt und daß die *Selektion der Stoffe nicht allein durch die trennende Membran*, sondern auch *durch die spezifische Leistung der Zellen* erfolgt.

Das Problem der Blut-Hirnschranke scheint uns daher in zwei sich gegenseitig verbindende und ergänzende Faktoren auflösbar zu sein:

1. In eine *generelle* Schrankenfunktion, die gleichermaßen alle Hirngebiete betrifft und deren Ort durch die trennenden Schichten, vor allem das Gefäßendothel gebildet wird.

2. In eine *differente* Schrankenfunktion, die einzelne, in ihrer Leistung einheitliche Hirngebiete mit verwandter Zellstruktur umfaßt und deren Ort die Zellen selbst mit ihrer Selektionsfähigkeit sind.

Demnach findet sowohl eine *Organselektion* für das gesamte Hirn, wie auch eine *Zellselektion* für einzelne Zellverbände mit gleicher spezifischer Leistung statt. Die Auffassung von einer so *komplexen Schrankenfunktion* scheint uns am ehesten dem hochdifferenzierten Bau, den vielfältigen Leistungen und dem komplizierten Stoffaustausch des Gehirns Rechnung

zu tragen. Zweifellos wird die selektive Permeabilität des generellen Teiles der Blut-Hirnschranke, welche vornehmlich in einer Durchlässigkeit für Kolloide besteht, während gleichzeitig aber verschiedene Kristalloide abgehalten werden, weitgehend von einem *eigenen* Regulationsmechanismus bestimmt, da physikalisch-chemische und allgemeinphysiologische Phänomene ihre Funktion auch nicht entfernt zu erklären vermögen. Der differente Teil der Schranke unterliegt dem spezifischen Selektionsvermögen der Zellen selbst, das dem Begriff der gerichteten Permeabilität entspricht. Eine weitere Klärung dieses Schrankenfunktionsmechanismus muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, die vor allem experimentell fundiert sein werden müssen und deren Ergebnisse im besonderen von der Erforschung von Möglichkeiten abhängig sein werden, welche unter Wahrung physiologischer Verhältnisse es gestatten die Permeabilitätsverhältnisse an der Blut-Hirnschranke zu prüfen.

Im Anschluß an die Übersicht über die Untersuchungen der speziellen Schrankenprobleme des ZNS können wir feststellen, daß jeder der beiden möglichen Wege, auf denen der Stoffaustausch zwischen den nervösen Zentralorganen und dem übrigen Organismus stattfinden kann, nur für bestimmte Substanzen durchgängig ist. Die Stoffpassage für jeden Weg wird von *je einer Schranke* reguliert, der Blut-Liquorschranke für den Weg vom Blut über den Liquor zum Nervenparenchym und der Blut-Hirnschranke für den vom Blut direkt zum Nervenparenchym. Die charakteristischen Merkmale ihrer Funktionen lassen erkennen, daß es sich hierbei um *Organfunktionen* handelt, welche den selektiven Stoffaustausch des ZNS durch einen *eigenen Regulationsmechanismus* steuern. Diese beiden Schranken erfüllen völlig getrennte Funktionen und sind in ihrer Leistung in vieler Hinsicht entgegengesetzt. Die gegensätzliche Leistung kommt nicht nur im reziproken Verhalten gegenüber sauren und basischen Farbstoffen zum Ausdruck, sondern auch gegenüber anderen Einflüssen. So konnten FRIEDEMANN und ELKELES zeigen, daß Hypophysin und Adrenalin auf die Blut-Hirnschranke durchlässigkeitssteigernd wirkt, während hierbei die Blut-Liquorschranke unbeeinflusst bleibt. Nach Hirngefäßerweiterung und Elektroschocks erwies sich die Blut-Liquorschranke ebenfalls in ihrer Funktion unverändert, während vor allem auf Grund therapeutischer Erfahrungen die Annahme, daß die Blut-Hirnschranke eine Funktionsänderung erfährt, naheliegt. Die Funktionen der Blut-Liquorschranke sind im allgemeinen leichter untersuchbar und besser bekannt als die der Blut-Hirnschranke. Trotzdem oder in gewissem Sinne per exclusionem müssen wir annehmen, daß der *hauptsächliche und wichtigste Stofftransport* über den *direkten Blut-Hirnweg* geht, während die Blut-Liquorschranke in ihren Stoffwechsel-

aufgaben für das Gehirn eine untergeordnetere Rolle zu spielen scheint. So erfolgt etwa der gesamte Sauerstofftransport, der ja ein Problem der Passage kolloidgebundener Fermente darstellt, ausschließlich über die allein kolloiddurchlässige Blut-Hirnschranke. Der Blut-Liquor-Hirn-Weg dient offenbar in erster Linie der Zufuhr von Flüssigkeit und jenen Mineralstoffen, welche die Blut-Hirnschranke nicht passieren können.

Die Verhältnisse des Liquor-Hirnstoffaustausches zeigen dagegen nicht die Merkmale einer echten Schrankenfunktion; die Annahme einer eigenen Liquor-Hirnschranke würde auch jeder sinngemäßen physiologischen Grundlage entbehren, denn das ZNS ist durch die selektiven Organfunktionen der Blut-Hirnschranke, bzw. der Blut-Liquorschranke allein in ausreichendem Maße gegen den Übertritt schädigender Substanzen, der unter physiologischen Bedingungen ausschließlich über den Blutweg erfolgen müßte, abgesichert. Trotz zahlreicher ungeklärter Einzelheiten der Stoffwechselbeziehungen des ZNS sind wir doch der Überzeugung, daß die *eigengesetzliche Permeabilität der Schranken* und ihre besonderen Leistungen den komplizierten Funktionen der nervösen Zentralorgane in sinnvoller Weise entsprechen.

Zusammenfassung.

Der Stoffaustausch zwischen dem ZNS und dem übrigen Körper erfolgt sowohl vom Blut über den Liquor, wie vom Blut direkt zum Nervenparenchym, wobei im 1. Falle die Blut-Liquorschranke und die sogenannte Liquor-Hirnschranke, im 2. Falle die Blut-Hirnschranke passiert werden muß. Auf Grund eigener Untersuchungen und Berichten aus der einschlägigen Literatur werden die speziellen Probleme der verschiedenen Schrankenfunktionen erläutert, wobei vor allem versucht wird, die Frage zu klären, ob den Schrankenmechanismen eine *Sonderstellung* gegenüber den im Organismus obligaten Permeabilitätsverhältnissen zukommt oder ob die Schrankenfunktionen lediglich den allgemeinen Permeabilitätsproblemen entsprechen. Die Funktion der Blut-Liquorschranke wurde mittels eines von uns entwickelten absolutcolorimetrischen Verfahrens geprüft. Infolge ihrer Unbeeinflussbarkeit durch Effekte, wie gesteigerte Hirndurchblutung und Elektroschock müssen wir ein *außerordentliches Ausgleichsvermögen* dieser Schranke annehmen, die wir den *eigenregulatorischen Fähigkeiten ihrer selektiven Organfunktion* zuschreiben. Dagegen weisen die Vorgänge des Stoffübertritts vom Liquor in das Nervenparenchym nicht die Merkmale eines Eigenregulationsmechanismus auf, sondern folgen weitgehend physikalischen Gesetzen und vor allem den Prinzipien der gerichteten Permeabilität. Wir sprechen demnach nicht von einer Liquor-Hirnschranke, sondern von einer *Liquor-*

Hirnpassage, welche nicht einen *prinzipiellen*, sondern lediglich einen *graduellen* Unterschied zur Allgemeinpermeabilität besitzt. Eigene Beobachtungen und Untersuchungen über die Möglichkeit des Eindringens von in den Liquorraum eingeführten Medikamenten in das Nervengewebe werden mitgeteilt. Diese scheint vor allem von den physikalischen Eigenschaften der eingebrachten Substanz abhängig zu sein.

Bezüglich der Blut-Hirnschranke wird die Auffassung vertreten, daß sich zwei Teilfunktionen, und zwar eine *generelle* Schranke für die Organselektion und eine *differente* für die Zellelektion zu einer *komplexen Schrankenfunktion* verbinden und ergänzen. Ihre spezifischen Durchlässigkeitsvorgänge werden zweifellos von einem eigenen Regulationsmechanismus bestimmt.

Durch die eigengesetzliche Permeabilität einer intakten Blut-Hirn- bzw. Blut-Liquorschranke erscheinen die nervösen Zentralorgane ausreichend gegen die Passage schädigender Substanzen abgesichert. Damit ist die Annahme einer *Sonderstellung der Schrankenpermeabilität* begründet, welche durchaus den hochdifferenzierten Leistungen des ZNS entspricht und die seinen besonderen Stoffwechselanforderungen gerecht zu werden vermag.

Literatur.

- BERTHA, H., H. MALISSA u. F. POHL: Mikrochemie ver. m. Mikrochim. Acta, **36**, 989 (1951). — BROMAN, T.: Acta psychol. **16**, 1 (1941). — CURTI, G.: Riv. sper. Freniatr. **65**, 339 (1941). — DEMME, H.: Die Liquordiagnostik in Klinik u. Praxis. München 1935. — Fortschr. Neur. **9**, 277 (1937); **13**, 26 (1941). — DISERTORI, F.: Physiol. d. Cerebrospinalflüssigkeit. Rom: L. Pozzi 1935. — EICHORN, O., G. GRINSCHGL u. N. MOSCHIK DE REYA: Dtsch. Z. Nervenheilk. (im Druck). — EPPINGER, H.: Die Permeabilitätspathologie. Wien: Springer 1949. — FREUND: zit. n. KAFKA: Arch. f. Psychiatr. **101**, 262 (1934). — FRIEDEMANN, U., u. A. ELKELES: Klin. Wschr. **11**, 2026 (1932). — Dtsch. med. Wschr. **1931**, 1934. — Lancet **1934**, I, 719 u. 775. — GADRAT, J.: De l'espace perivascular du cerveau et de la moëlle. Paris: Baillière 1931. — GELLHORN, E.: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Springer 1928. — GENNERICH, W.: Die Syphilis des Zentralnervensystems. Berlin: Springer 1921. — GOLDMANN, E. E.: Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik-math. Kl. **1**, 1 (1913). — GRINSCHGL, G., N. MOSCHIK DE REYA u. O. EICHORN: Confinia Neurol. (im Druck). — GUTTMANN, E.: zit. n. SPATZ: Arch. f. Psychiatr. **101**, 331 (1934). — JANOSSY, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **92**, 273 (1926). — Med. Klin. **4**, 1926. — JORNS, G.: Arch. klin. Chir. **171**, 326 (1932). — KAFKA, V.: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig-Wien: F. Deuticke 1930. — KELLER, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **183**, 509 (1936). — Biochem. Z. **278**, 447 (1936). — LEWANDOWSKY, M.: Z. klin. Med. **40**, 480 (1900). — MASSAUT, F.: J. of Neur. **31**, 581 (1931). — MC. CANE, R. ALEXANDER a. WATCHORN: Quart. J. Med. **24**, 371 (1931). — MENDEL, W.: Z. Neur. **117**, 148 (1928). — RISER, M.: Le liquide céphalo-rachidien. Paris: Masson & Co. 1929. — SCHADE: Z. klin. Med. **108**, 581 (1928). — SCHAPIRO: zit. n. KAFKA: Arch. f. Psychiatr. **101**, 255 (1934). — SCHMID, N.: Arch. f. Psychiatr. **95**, 303 (1931). — SCHUSTER, J.: zit. n. SPATZ: Arch. f. Psychiatr. **101**, 327 (1934). —

288 EICHHORN, GRINSCHGL u. MOSCHIK DE REYA: Problem d. Zentralnervensystems.

SPATZ, H.: Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1934). — STARY, Z., A. KRAL u. R. WINTERNITZ: Z. exper. Med. **66**, 671 u. 691; **68**, 441 (1929). — STÖHR, PH.: Mikroskop. Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin 1928. — STERN, L.: Schweiz. med. Wschr. **53**, 792 (1923). — Schweiz. Arch. Neur. **13**, 604 (1921); **8**, 215 (1922). — STERN, L., u. J. GAUTIER: Arch. internat. Physiol. **17**, 138 u. 391 (1921/22). — STERN, L., u. J. L. RAPOPORT: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1515 u. 1518 (1928). — WALTER, FR. K.: Die Blut-Liquorschranke. Leipzig: G. Thieme 1929. — Z. Neur. **128**, 580 (1930). — Arch. f. Psychiatr. **101**, 195 (1934). — Fortschr. Neur. **6**, 121 (1934).

Dr. O. EICHHORN, Graz, Psychiatr.-Neurolog. Univ.-Klinik.