

(Aus der Bremischen Heil- und Pflegeanstalt [Direktor: Prof. Walter].)

## Die allgemeinen Grundlagen des Stoffaustausches zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper<sup>1</sup>.

Von

Fr. K. Walter, Bremen.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. März 1933.)

Es ist eine merkwürdige Tatsache, daß der Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper erst seit relativ sehr kurzer Zeit Gegenstand besonderer Untersuchungen geworden ist, vor allem wenn man bedenkt, daß seine Kenntnis die Voraussetzung jeder rationellen Therapie und zum Teil auch Ätiologieforschung vieler organischer und vielleicht auch mancher sog. funktioneller Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks ist.

Die Erklärung ergibt sich aus der überraschenden Tatsache, daß man noch bis in die neueste Zeit glaubte, die Nerventätigkeit gehe ohne oder doch mit einem so geringen Stoffverbrauche einher, daß er nicht meßbar sei.

Demgegenüber stellen wir als Ausgangspunkt unserer Ausführungen die Haltlosigkeit dieser Ansicht fest.

Eigentlich hätten schon die Untersuchungen von *Jensen*<sup>2</sup> (1904), wonach die Blutversorgung des Gehirns eine der besten von allen Organen ist (etwa 10mal größer als die der Muskel), die alte Meinung ad absurdum führen müssen! Es liegen aber außerdem umfangreiche direkte Beobachtungen über den Stoffwechsel des Gehirns aus neuerer Zeit<sup>3</sup> vor, die zeigen, daß das Gehirn z. B. hinsichtlich des O-Verbrauchs mit

<sup>1</sup> Nach dem einleitenden Referat des Verfassers auf der Tagung des Deutschen Vereins für Psychiatrie in Bonn 1932. Die Referate der Korreferenten *Kafka*, *Spatz* und *Steiner* auf der gleichen Tagung folgen anschließend. Die Referate stimmen in dem Kernpunkt überein, daß eine Trennung von Blut-Gehirnschranke und Blut-Liquorschranke notwendig ist. In einigen Fragen von mehr untergeordneter Bedeutung weichen die Ansichten der Referenten etwas voneinander ab. Wir haben diese Meinungsverschiedenheiten ganz bewußt klar zum Ausdruck gebracht um dem Leser zu zeigen, welche Punkte noch problematisch sind.

<sup>2</sup> *Jensen*: Über die Blutversorgung des Gehirns. *Pflügers Arch.* **103**, 171 (1904).

<sup>3</sup> *Alexander* u. *Reveß* 1912. *Alexander* u. *Cserna* 1913, *Gayl* 1914. *Winterstein* und seine Schüler. Literatur vgl. *Winterstein*: Der Stoffwechsel des Zentralnervensystems in *Bethes* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 9, S. 515, 1929.

10,00 ccm pro 100 g und Minute weitaus an der Spitze aller Organe steht und den Muskel um etwa das 20fache übertrifft. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich des Grundstoffwechsels, und zwar sind hieran alle 3 großen Gruppen von organischen Substanzen: Kohlehydrate, Eiweißkörper und Fette beteiligt<sup>1</sup>. Allein schon Grund genug, auch von klinischer Seite dem Stoffwechsel des Zentralnervensystems größte Aufmerksamkeit zu schenken!

Man könnte nun glauben, daß mit einer quantitativen und qualitativen Analyse des Gehirnstoffwechsels das zur Erörterung stehende Problem erschöpft wäre. Das ist aber nicht der Fall! Es wird sich vielmehr zeigen, daß hier ganz spezifische Probleme vorliegen, die dem Gehirn auch in dieser Hinsicht eine Sonderstellung unter den Körperorganen zuweisen.

Am einfachsten läßt sich dies durch zwei bekannte Beobachtungen demonstrieren:

1. Injiziere ich irgendeinem Wirbeltier intravenös längere Zeit eine Trypanblaulösung, so stelle ich bei der Sektion eine mehr oder weniger starke Blaufärbung sämtlicher Organe fest; nur das Zentralnervensystem bleibt ungefärbt.

2. Ein mit Tetanus infizierter Mensch ist in der ersten Zeit durch relativ sehr kleine Dosen von Antitoxin sicher zu immunisieren! Sobald aber das Toxin das Zentralnervensystem erreicht hat, was durch Ausbruch der Krämpfe gekennzeichnet ist, bleiben auch höchste Dosen unwirksam.

Die Analogie dieser Erfahrung zu der Unbeeinflußbarkeit der Paralyse und Tabes durch chemische Mittel gegenüber den luischen Erkrankungen anderer Organe liegt ohne weiteres nahe.

Woraus erklärt sich diese Sonderstellung des Zentralnervensystems? Um hierauf eine Antwort geben zu können, müssen wir zuerst einmal fragen: Auf welchen Wegen können Stoffe überhaupt aus dem Körper ins Zentralnervensystem und umgekehrt gelangen?

Rein morphologisch haben wir in den Gehirn- und Rückenmarksnerven zahlreiche direkte Verbindungen zwischen Körper und Zentralnervensystem. Die Tatsache der *Wallerischen Degeneration*, d. h. des Zerfalls der von seiner zentralen Ursprungsstelle abgetrennten Nervenfaser, zeigt, daß zwischen Zelle einerseits, Nervenfaser und deren Erfolgsorgan andererseits ein irgendwie gearteter „nutritiver Zusammenhang“ besteht. Ob dieser nur in Form eines Reizes oder eines wirklichen, zentri-fugalen Stoffaustausches zu denken ist, wissen wir noch nicht.

Aber auch in umgekehrter, zentripetaler Richtung macht sich ein ähnlicher, wenn auch weniger tiefgreifender und schneller vorübergehender Einfluß geltend. Die von *Nissl* entdeckte „primäre Reizung“

<sup>1</sup> Vgl. *Wacholder*: Die allgemeinen physiologischen Grundlagen der Neurologie. Fortschr. Neur. 4, 67, 101 (1932).

der zentralen Nervenzelle nach Unterbrechung des Neuriten ist der bekannte Ausdruck dafür.

Für uns ergibt sich daraus die Frage, ob dieser „nutritive Zusammenhang“ zwischen Zentrum und Peripherie auf die Regeneration<sup>1</sup> des betreffenden Neurons beschränkt bleibt oder darüber hinaus reicht. Wir wissen auch hierüber außerordentlich wenig Positives. Sicher scheint heute nur zu sein, daß gewisse Toxine (vor allem das Tetanustoxin) diesen Weg zentripetal benutzen können. Soweit ein Urteil zur Zeit möglich ist, spielt dieser Weg im normalen Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und übrigem Körper aber keine irgendwie wesentliche Rolle. Sehen wir deshalb einmal von diesem ab, so ergeben sich noch 2 Möglichkeiten der Stoffvermittlung, nämlich der „Weg über den Liquor“, wie ihn *Hauptmann* genannt hat, und der allgemeine Blutweg.

Versuchen wir zuerst, uns über die anatomischen Verhältnisse zu orientieren, so geschieht das am einfachsten an Hand der umstehenden Abbildung 1.

Bekanntlich ist das Zentralnervensystem an seiner gesamten inneren und äußeren Oberfläche von Liquor umspült. Während dieser aber in den Ventrikeln die oberflächlichste Parenchymsschicht, nämlich das Ependym, direkt berührt, ist er an der Außenfläche von einem bindegewebigen Sack umschlossen — Subarachnoidalraum —, dessen äußeres Blatt die Arachnoidea ist, und dessen inneres Blatt, die Pia, sich mit einer membranartigen Verdickung (Intima piae) fest an die Membrana gliae limitans superficialis anheftet. Nur die Wandung der Ventrikel ist also frei von dem Piaüberzug.

Mehrfach ist im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte die Behauptung aufgestellt, daß der Liquor eine aktive Strömung besitze. Das trifft aber wie wir heute wissen, nicht zu. Vielmehr besteht nur ein langsamer Resorptionsstrom, dessen Richtung durch den Entstehungsort und die Abflußstellen bestimmt wird.

Vor allem *C. v. Monakow* und *L. Stern* haben die These aufgestellt, daß der ihrer Ansicht nach allein in den Ventrikeln entstehende und vom Ventrikelependym resorbierte Liquor nach Durchgang durch das ganze Gehirnparenchym in den Subarachnoidalraum abfließt, nachdem er an die Nervenzellen, nach *L. Sterns* Ansicht alle<sup>2</sup>, nach *v. Monakows* Ansicht einen wichtigen Teil ihrer notwendigen Ernährungsstoffe abgegeben hat. Beide Autoren gehen dabei von der Voraussetzung aus, daß sowohl das Foramen Magendi wie die Foramina Luschkae nicht existieren, so daß

<sup>1</sup> Auf die Einzelheiten der auch heute noch umstrittenen Frage der Nerven-Re- und Degeneration kann hier nicht eingegangen werden.

<sup>2</sup> Gemeint ist hier die Annahme, daß alle Stoffe die ins Zentralnervensystem gelangen, zuerst in dem in Ventrikel und Subarachnoidalraum befindlichen Liquor erscheinen müssen. Zu der entsprechenden *Hauptmannschen* Hypothese vgl. weiter unten S. 204 u. 208f.

dem Liquor eigentlich kein anderer Weg als der durch die Hemisphären übrig bleibt.

*L. Stern* hat diese Hypothese auch experimentell zu stützen versucht. Sie injizierte Tieren intraventriculär Farbstofflösung (Fluorescin) und

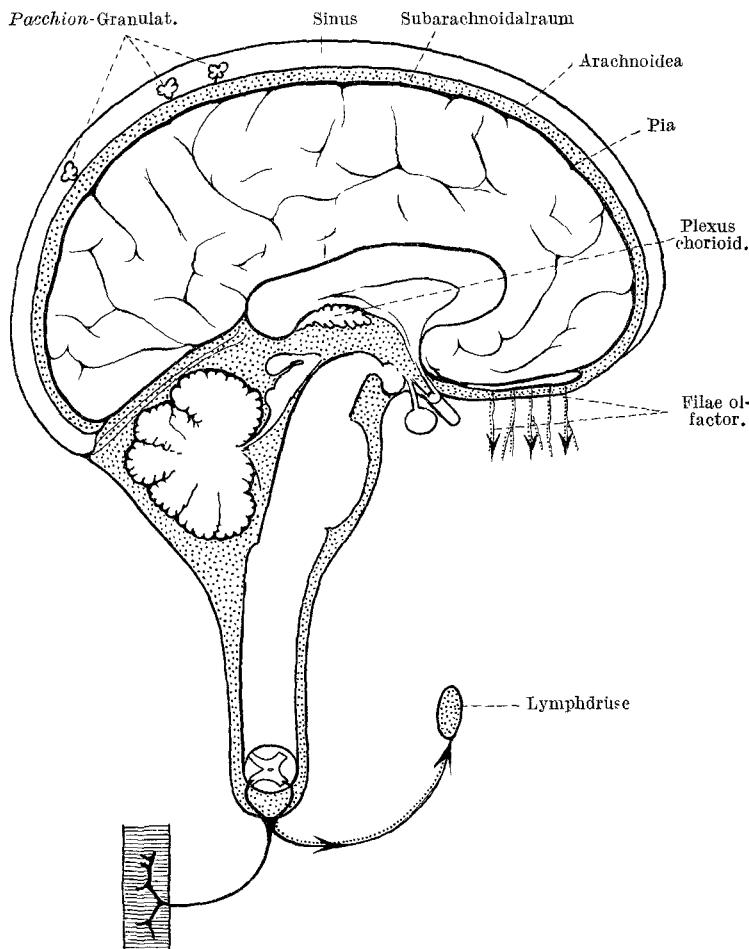


Abb. 1. Schema der Liquor führenden Räume. Liquor durch Punkte angedeutet. Abflußwege: a durch die *Pachion-Granulationen* in den Venen, b durch perineurale Spalten in das Lymphgefäß.

fand bei der Sektion regelmäßig auch den Subarachnoidalraum gefärbt. Diese an sich richtige Beobachtung stellt aber natürlich nur dann eine Bestätigung ihrer Hypothese dar, wenn der Ventrikel keine offene Kommunikation nach außen besäße. Die Autorin setzt also voraus, was sie beweisen müßte. Sieht man ihre Versuche und besonders auch die

ihres Schülers *Bujard* näher an, so ergibt sich ohne weiteres, daß sie durchaus nicht für sondern gegen diese Annahme sprechen.

Durchquerte der Farbstoff auf seinem Wege vom Ventrikel zum Subarachnoidalraum wirklich die ganze Hemisphärenwand, so müßte diese auch in ihrem gesamten Querschnitt gefärbt sein. Das trifft aber weder für die eigenen Versuche *Sterns* und ihres Schülers noch für die Beobachtungen zahlreicher späterer Autoren zu. Im Gegenteil, alle zeigen, daß die Farbstoffe nur ein kurzes Stück (einige Millimeter) in die Hirnsubstanz eindringen (vgl. die Ausführungen von *Spatz*).

Dazu kommt weiter, daß die anatomischen Untersuchungen von *Elze*, *Alexander* u. a. eindeutig die Präexistenz des Foramen Magendi erwiesen haben. Diese Tatsache und die tausendfache Feststellung, daß wir die Ventrikel jeder Zeit vom Subarachnoidalraum aus mit Luft füllen können, während umgekehrt nach Verschluß des 4. Ventrikels oder des Aquaeductus Sylvii ein Hydrocephalus internus entsteht,<sup>1</sup> machen es unzweifelhaft, daß der in den Ventrikeln gebildete Liquor durch den Aquaeductus Sylvii in den 4. Ventrikel dann weiter durch die genannten Öffnungen in den Subarachnoidalraum, und von hier zu den Abflußstellen gelangt! Über letztere sind wir verhältnismäßig gut orientiert. Als gesicherte Abflußwege können gelten:

1. Der Weg durch die *Pacchionischen* Granulationen in die Venen und Sinus der Schädelhöhle<sup>2</sup> (*Key* und *Retzius*, *Quinke*, *Weed* u. a.).

2. Die perineuralen Spalten der Hirn- und Rückenmarkswurzel, die in die regionären Lymphdrüsen und damit in das Lymphgefäßsystem führen (*Weed*, *Iwanow*, *Galkin* u. a.)<sup>3</sup>. Unter diesen spielen der N. opticus und N. olfactorius (*Galkin*) wahrscheinlich eine besonders wichtige Rolle.

Gleich hier stellen wir dazu 2 Tatsachen fest:

1. Daß diese Abflußwege verhältnismäßig grober Natur sind, so daß sie nicht nur für gelöste Salze sondern auch für grobe Kolloide ja sogar für korpuskuläre Gebilde<sup>4</sup> durchgängig sind und 2. daß diese Verbindungen nur in zentrifugaler Richtung funktionieren.

<sup>1</sup> Vgl. die Arbeiten von *Wislocky* und *Pulnam*, ferner *Nanagas*, *Weed* u. a. Die neuesten Befunde von *Guleke*, wonach experimenteller Abschluß des Aquaeductus Sylvii oder des 4. Ventrikels nur in 10% (bei Tieren) einen Hydrocephalus erzeuge, während Verschluß des Foramen Monroi dies regelmäßig tue, so daß der Boden des mittleren Ventrikels Abflußwege besitzen müsse, bedürfen angesichts des Widerspruchs mit den früheren Versuchen und den klinischen Erfahrungen meines Erachtens der Nachprüfung.

<sup>2</sup> Auf Grund neuerer Versuche behauptet *Riser*, daß sämtliche Venen des Subarachnoidalraumes, auch soweit keine Granulationen vorhanden sind, den Liquor resorbieren.

<sup>3</sup> Diese Verbindung ist nach Ansicht von *Riser* und *Planques* im Verhältnis zum Abfluß in die Venen nur von untergeordneter Bedeutung. Offenbar sind diesen Autoren aber die Arbeiten von *Iwanow* und seinen Mitarbeitern unbekannt geblieben.

<sup>4</sup> *Bieling* u. *Weichbrodt* stellten fest, daß in den Subarachnoidalraum gebrachte apathogene Keime bereits nach kurzer Zeit im Blut erscheinen. *Iwanow* verfolgte

Die Stromrichtung des Liquors innerhalb des Subarachnoidalraumes ist deshalb von Bedeutung, weil dadurch auch die Propagierung eines in ihm befindlichen Stoffes, z. B. Farbstoffes und auch eines lebenden Virus, soweit keine aktive Beweglichkeit vorhanden ist, bedingt wird. Es sei darauf hingewiesen, daß die basale Lage der Hirnnerven einen besonders starken Abfluß von hier in den Körper und als Folge davon auch Zustrom von dem übrigen Subarachnoidalraum zur Hirnbasis bedingt.

Die direkte Verbindung des Subarachnoidalraumes mit den Lymphgefäßen des Körpers und das vergebliche Suchen nach Lymphgefäßen im Gehirn<sup>1</sup> selbst hat vermutlich veranlaßt, daß in der Literatur bis heute vielfach Liquor- und Lymphsystem als gleichartige oder identische Gebilde behandelt werden. Das hat zu zahlreichen Mißverständnissen geführt. Deshalb muß mit allem Nachdruck betont werden, daß das Fehlen von Kolloiden und Immunkörpern im Liquor diesen von der Lymphe<sup>2</sup> prinzipiell unterscheidet, und sein Abfluß in das Lymphsystem ihn ebensowenig zur Lymphe macht, wie sein gleichzeitiger Abfluß in die Venen seine Identifizierung mit Blut rechtfertigt.

Besteht über die bisher genannten Abflußwege des Liquors im Prinzip Einigkeit, so kommen wir zu einem sehr umstrittenen Gebiet, wenn wir die Beziehungen des Subarachnoidalraumes zu den perivasculären Spalten, die in der Literatur meist als Lymphspalten bezeichnet und behandelt werden, erörtern. Die anatomischen Verhältnisse ergeben sich am einfachsten aus der nebenstehenden Abb. 2: Die das Zentralnervensystem versorgenden Gefäße durchdringen nach ihrem Eintritt in die Schädelrückgrathöhle die Dura und Arachnoidea, um sich dann auf bzw. in der Pia weiter zu verzweigen. Beim Eintritt in die nervöse Substanz schieben sie die Pia vor sich her, die sich wie an der Hirnoberfläche mit ihrer Intima der Membrana gliae fest anlegt nach der Gefäßseite aber ein lockeres Maschenwerk bildet! Das ist der viel diskutierte adventitielle oder *Virchow-Robinsche* Raum. Mit abnehmendem Kaliber der Gefäße wird er enger, so daß er um die Capillaren nur unter besonderen

---

subarachnoidal injizierte chinesische Tusche durch die perineuralen Spalten bis in die regionären Lymphdrüsen und weiter in die *Peyerschen* Plaques. Neuestens konnten *Löhr* und *Jakobi* diese Abflußwege auch mittels Thorotраст bestätigen! An dieser Stellung existiert also keine Schranke.

<sup>1</sup> Es finden sich verschiedentlich Angaben in der Literatur über Lymphspalten und Gefäße in den Meningen! *Jakobi* und *Magnus* haben solche in der Pia beschrieben, die in den Subarachnoidalraum münden sollen; und *Goldmann* schildert neuerdings an der äußeren Fläche der Arachnoidea Gebilde, die er für Lymphgefäße hält. Sofern es sich dabei um Abflußwege handelt, wäre es auffällig, daß sie bei den zahlreichen Farbstoffversuchen übersehen sein sollten. Als Zuflußwege kommen sie aber deshalb nicht in Frage, weil dann der Liquor mehr Eiweiß, Fett usw. enthalten müßte!

<sup>2</sup> Zur Frage der Gewebslymphe siehe weiter unten. Hier ist unter Lymphe die in den Lymphgefäßen und vor allem in dem Ductus thoracicus befindliche Flüssigkeit gemeint.

Bedingungen nachweisbar ist<sup>1</sup>. An seiner prinzipiellen Existenz auch im Bereich der feinsten Gefäße kann aber nicht gezweifelt werden, da er bei vielen entzündlichen Prozessen, z. B. Paralyse, mit Infiltratzellen angefüllt ist und bei Stauungs- oder atrophischen Prozessen oft eine so erhebliche Erweiterung erfährt, daß er histologisch leicht erkennbar ist.

Daneben ist — und zwar zwischen Intima piae und Membrana gliae — von manchen Autoren noch ein zweiter Spaltraum, der sog. *His-Obersteinersche Raum* angenommen. Dieser soll sogar nach *Obersteiner*<sup>2</sup> mit einem pericellulären Spaltraum in Verbindung stehen. Soweit ich sehe, lehnt die große Mehrzahl der Autoren beide heute ab. Für uns spielt dies Problem nur eine sekundäre Rolle, denn ausschlaggebend ist für die weiteren Erörterungen nur die Frage: Was enthält der adventielle Raum?

Zwei Anschauungen stehen sich hier gegenüber. Die eine, als deren Hauptvertreter ich nur *L. Stern* nenne, da sie mit ihren Schülern seit

15 Jahren immer wieder versucht, sie experimentell zu begründen, und die weitgehende Anerkennung gefunden hat, behauptet, daß er überall Liquor enthält. Es erscheint nur konsequent, wenn dann weiter gefolgt wird, daß jeglicher Stoffwechsel, um mit *Hauptmann* zu sprechen, den „Weg über den Liquor“ nimmt, ja nehmen muß; weil eben diese Flüssigkeit stets und überall zwischen Zentralnervensystem und Blut eingeschaltet ist. Damit wäre der Liquor nicht nur eine, sondern die einzige Ernährungsflüssigkeit des Zentralnervensystems!

Für diese Hypothese spricht die kaum zweifelhafte Kommunikation zwischen Subarachnoidalraum und den in ihn mündenden adventitiellen

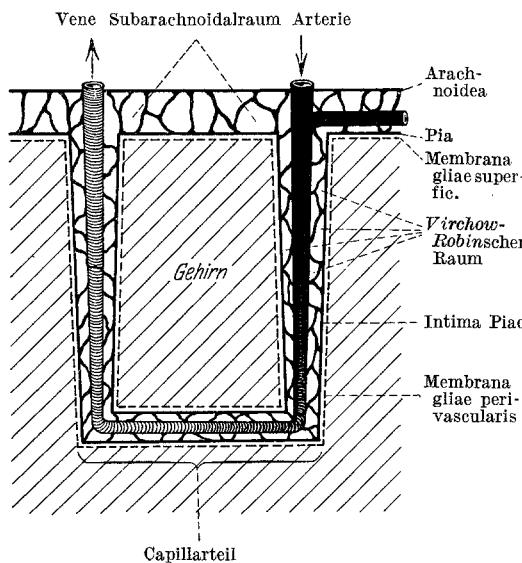


Abb. 2. Schema des Zusammenhangs zwischen Subarachnoidalraum und *Virchow-Robinscher* (adventieller) Spalträumen. Zwischen Intima Piae und Membrana gliae perivascularis wäre der *His-Obersteinersche* Spaltraum zu denken.

<sup>1</sup> *Schaltenbrand* und *Bailey* kommen auf Grund eingehender Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß normalerweise „bei kleinen Hirngefäßen“ innerhalb der Piagliascheide“ kein freier Zwischenraum besteht.

<sup>2</sup> Auch *Mott* und *Weed* haben diese Ansicht vertreten.

Spalträumen<sup>1</sup>. Denn enthalten letztere überall Lymphe, so ist es, wie man einwenden wird, schwer verständlich, daß der Liquor seine Eigenart — also vor allem seinen Kolloidmangel — aufrecht erhalten kann.

Die Gegenseite betonte demgegenüber die theoretisch notwendige Existenz einer echten Lymphflüssigkeit, ohne freilich den tatsächlichen Beweis dafür erbracht zu haben. Wenn diese Annahme richtig ist, dann obliegt ihren Vertretern aber auch die Aufgabe, zu erklären, weshalb der Liquor nicht alle Bestandteile der Lymphe aufweist, bzw. wie dann die Trennung zwischen Liquor und Lymphe gewährleistet wird.

Zwei Hypothesen sind hierfür aufgestellt, die als anatomische und dynamische unterschieden werden können. Die anatomische — besonders von *Sicard*, *Mott* und neuerdings *Sepp* vertreten — behauptet, daß der mit dem Subarachnoidalraum kommunizierende perivasculäre Spalt am Übergang der Gefäße in die Capillaren durch eine Membran abgeschlossen, und damit der zentrale, capilläre Teil, der Lymphe enthalte, vom Liquor getrennt ist. Es ist kein Zweifel, daß damit alle Schwierigkeiten behoben wären. Nur ist leider festzustellen, daß diese trennende Membran bisher nicht nachgewiesen ist, denn die von *Mott* an ausgebluteten Tieren beobachteten membranartigen Gebilde quer durch den adventitiellen Raum sind offenbar nichts anderes als das erwähnte Maschenwerk der Pia, zwischen denen der *Virchow-Robinsche* Raum gelegen ist. Die Entscheidung über die Existenz einer solchen Verschlußmembran erscheint mir überhaupt kein histologisches, sondern ein physiologisches Problem zu sein.

Die dynamische Auffassung — von *Mestrezat* und in modifizierter Weise von *Walter* vertreten — glaubt, daß durch die zentripetale Strömung bzw. die Pendelbewegung des Liquors in dem obersten, d. h. nahe dem Subarachnoidalraum gelegenen Teil der *Virchow-Robinschen* Spalten der Austritt der Lymphe des Capillarabschnittes verhindert bzw. auf ein Minimum beschränkt wird!

Experimentell ist die Frage der Strömungsverhältnisse in den perivasculären Spalten und ihres Zusammenhangs mit dem Subarachnoidalraum von einer Reihe von Autoren mittels Farbstoffinjektionen zu unterscheiden versucht worden.

Eindeutige Ergebnisse haben auch sie nicht gebracht (vgl. dazu die Ausführungen von *Spatz*). Nur wird man wohl danach sagen dürfen, daß eine irgendwie nennenswerte Strömung nicht besteht.

Gegen eine zentripetale Strömung spricht nach *Gadrat* auch die Beobachtung, die vor ihm schon *Schaltenbrand* und *Bailey* gemacht hatten,

<sup>1</sup> Überzeugend ist ein kürzlich von *Schaltenbrand* und *Bailey* mitgeteilter Versuch, in dem sie Hefekerne in den Subarachnoidalraum brachten, die nun von hier in die perivasculären Spalten hineinsproßten und sie maximal zum Teil bis zum Zerreissen der Piaquamembran ausdehnten. Dabei beobachteten sie kurz vor Einmündung in den Subarachnoidalraum eine flaschenhalsförmige Einschnürung der Gefäßspalten, die auf eine ringförmige Verdickung der Piascheide hindeutet.

daß es bei Prozessen, die die Kommunikation tiefer gelegener Gefäßspalten mit dem Subarachnoidalraum versperren, nicht zu einer Stauungserweiterung in denselben kommt. Weiter weisen *Schaltenbrand* und *Bailey* sowie *Gadrat* darauf hin, daß bei zentralen Prozessen (Tumor, Absceß, Blutung usw.) der Liquor normal zu sein pflegt, was bei zentrifugaler Strömung in den pericapillären Spalten kaum verständlich wäre. *Schaltenbrand* und *Bailey* fassen das Ergebnis ihrer Untersuchungen dahin zusammen: „Normaler Weise besteht bei kleinen Hirngefäßen innerhalb der Pia- und Arachnoidalhaut noch eine Liquorströmung von oder zum Subarachnoidalraum“.

Hinsichtlich des letzteren Punktes muß indes auf die Untersuchungen von *Hiller*, der bei atrophischen Hirnprozessen Hirnabbaustoffe, sowie die Angaben von *Steinfeld*, *Georgi* und *Fischer* und neuestens *Sachs* und *Reichner*, die bei *Lues cerebri* hirnspezifische Antikörper im Liquor gefunden haben wollen, hingewiesen werden! *Weed* sowie *Walter* glauben ferner, daß der schon erwähnte höhere Eiweißgehalt des Subarachnoidaliquors durch eine geringe Beimischung von Lymphe aus den adventitiellen Spalträumen zu erklären sei, während *Schaltenbrand* und *Bailey* dieses Plus an Eiweiß — und auch wohl von eventuellen Abbaustoffen (obwohl sie dies nicht besonders erwähnen) — auf eine unterschiedliche Durchlässigkeit der Pia- und Plexusgefäße bzw. des Plexusepithels und der Meningen zurückführen.

Sicher erscheint heute nur, daß, wenn überhaupt, ein Flüssigkeitsaustausch zwischen *Virchow-Robinschen* Spalten und Subarachnoidalraum existiert, dieser nur sehr gering sein kann. Die entscheidene Frage aber, ob sich in den adventitiellen Spalten der Hirngefäße Liquor oder Lymphe befindet, ist durch die angeführten Untersuchungen nicht beantwortet! — Damit bestände weiterhin mindestens die Möglichkeit der *L. Sternschen* Ansicht, daß die Cerebrospinalflüssigkeit auch im Bereich sämtlicher Gefäße das Zentralnervensystem umspült und damit zum alleinigen Träger seines Stoffwechsels wird. Ja, wenn wir die *Sternsche* Hypothese an den eingangs erwähnten Beispielen prüfen, so läßt sich nicht leugnen, daß sie sie in geradezu idealer Weise zu erklären vermag. Denn weder Trypanblau noch Tetanusantitoxin gehen normalerweise in den Liquor über, also dürfen und können sie nach *L. Stern* auch nicht in das Nervenparenchym gelangen, was ja tatsächlich zutrifft!

Und doch oder gerade deshalb ist es notwendig, die Unhaltbarkeit der *Sternschen* These mit aller Schärfe zu betonen, und die dadurch bedingte Einseitigkeit und falsche Orientierung des Studiums über den Stoffaustausch zwischen Körper und Zentralnervensystem zu beseitigen. Ich muß wiederholen, was ich schon mehrfach an anderer Stelle ausgeführt habe, daß hier kein Streit um 2 gleichwertige Hypothesen vorliegt, sondern, daß der Beweis für einen direkten Stoffaustausch zwischen

Blut und Zentralnervensystem unter Ausschaltung des Liquors auf Grund einfacher physiologischer Tatsachen ganz einwandfrei erbracht werden kann.

Ich führe hier die wichtigsten an:

1. Die Existenz der Capillaren im Zentralnervensystem an sich und ihre Verteilung in der Weise, daß die nach aller Ansicht funktionell aktivste und nachweislich den größeren Stoffwechsel besitzende graue Substanz weit gefäßreicher ist als die weiße Substanz. Anzunehmen, daß die Capillaren im Zentralnervensystem keine transsudierende Eigenschaften hätten, hieße, wie *Mestrezat* sagt, ihre Zwecklosigkeit behaupten, was sinnlos wäre.

2. Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn, hebt in kürzester Zeit seine Funktion auf, während die Ausschaltung des Liquors durch Punktion und sein Ersatz durch Gase bekanntlich ohne Bewußtseinsverlust vertragen wird.

3. Der Kolloidreichtum besonders an Fett und Eiweiß des Zentralnervensystems und der Mangel gerade dieser Substanzen und ihrer Spaltprodukte im Liquor und zwar auch in der Kindheit und im hohen Alter, wo ein über den normalen Stoffwechsel hinaus starker An- bzw. Abbau derselben im Zentralnervensystem stattfindet, ohne daß der Liquor eine Änderung im entsprechenden Sinne zeigt!

Man könnte noch hinzufügen, daß die Abhängigkeit lokaler Hirnfunktionen von circumscripten Blutzirkulationsstörungen unendlich oft festgestellt ist und noch manches andere. Aber die drei angeführten Hauptgründe genügen vollauf, um festzustellen, daß nicht der Liquor, sondern das Blut die Ernährungsflüssigkeit des Zentralnervensystems wie aller übrigen Organe ist.

Bezüglich des dritten Punktes ist von *Hauptmann* und *Gärtner* der Einwand erhoben, daß die Ernährung der Organe und auch des Gehirns hinsichtlich Eiweiß, Fett und Kohlehydrate über tiefe Abbaustufen erfolge; also der Eiweißbedarf durch Aminosäuren, der Fettbedarf durch lösliche Lipoide und der Kohlehydratbedarf durch Zucker gedeckt werde. Deshalb sei es gar nicht nötig, für die Ernährung des Zentralnervensystems eine kolloidreiche Flüssigkeit anzunehmen. Ähnliche Gedankengänge sind schon früher von *Mestrezat* und *Starling* geäußert. Und auch *Schaltenbrand* und *Bailey* scheinen dieser Ansicht zuzustimmen. In ihrer Arbeit über die perivasculäre Piagliamembran im Gehirn schreiben sie: „Ebensowenig kann man auf Grund chemischer Unterschiede eine Sonderstellung der perivasculären Bahnen, falls diese mit Liquor gefüllt sein sollten, von den Lymphbahnen des Körpers beanspruchen. *Mestrezat* hat gezeigt, daß die gebräuchliche Vorstellung von der Zusammensetzung der Gewebslymphé falsch ist. Die Gewebslymphé ist nicht eine besonders eiweißreiche und fettreiche Flüssigkeit wie der Chylus, sondern

sie entspricht in ihrer Zusammensetzung völlig dem Liquor cerebrospinalis.“

Dazu ist folgendes zu sagen: Die Frage, auf welcher Abbaustufe die Ernährungsstoffe die Zellwand durchqueren, ist heute noch nicht entschieden. Man wird deshalb prinzipiell die Möglichkeit zugeben müssen, daß dies nicht in kolloider Form, sondern mittels tiefer, nicht kolloidaler Abbaustufen — also statt Eiweiß durch Aminosäuren, statt Fett durch wasserlösliche, noch unbekannte Spaltprodukte, statt Kohlehydrate durch Zucker — geschieht, und daß somit die die Zellen direkt umgebende Flüssigkeit — d. i. die „Gewebslymphe“ — keine Kolloide, sondern nur deren tiefste wasserlöslichen Spaltprodukte zu enthalten braucht. Aber wenn nicht die kolloidalen Muttersubstanzen, dann müssen wenigstens diese Spaltprodukte in genügender Menge zur Verfügung stehen. Weder das eine noch das andere trifft für den Liquor zu!

Es ist zweckmäßig, sich einmal die quantitativen Unterschiede der als Nährsubstanzen in Frage kommenden Bestandteile im Liquor einerseits und dem Blut oder der Lymphe, wie wir sie aus den größeren Gefäßen, vor allem dem Ductus thoracicus gewinnen, andererseits klar zu machen. Es mag dabei offen bleiben, welche von diesen beiden (Blut oder Lymphe) als unmittelbare Matrix der Gewebsflüssigkeit anzusehen ist, zumal die Lymphe, abgesehen von dem etwas niedrigen Eiweißgehalt, annähernd die gleiche Zusammensetzung wie das Serum hat. Gehen wir also vorsichtigerweise von der ersteren aus!

	Lymph %	Liquor %	Liquor : Lymphe
Aminosäuren . . . . .	0,1—0,2	0,001	1/100—1/200
Eiweiß . . . . .	4,0—6,0	0,02	1/200—1/300
Fette . . . . .	0,25	0,005*	1/50
Zucker (Kohlehydrat) . .	0,1	0,06	3/5

Ein Vergleich des Liquors mit dieser Lymphe (vgl. obenstehende Tabelle) läßt uns sofort den ungeheueren Unterschied zwischen beiden Flüssigkeiten erkennen. Einzig der Zuckergehalt liegt auf einigermaßen vergleichbarer Höhe. Der Aminosäuregehalt des Liquors beträgt dagegen nur  $1/100$ — $1/200$  von dem der Lymphe, der Fettgehalt etwa  $1/50$ , der Eiweißgehalt, der als Muttersubstanz der Aminosäuren zu diesem hinzugerechnet werden muß, sogar nur  $1/200$ — $1/300$ .

Schon diese Gegenüberstellung zeigt, daß der Liquor als Ernährungsflüssigkeit für ein Organ, das wie das Zentralnervensystem einen sehr hohen, ja vielleicht sogar den höchsten Grundstoffumsatz im ganzen Organismus hat, nicht in Frage kommt. Und doch gibt dieser Vergleich noch nicht entfernt ein vollständiges Bild von dem außerordentlichen

\* Knauer und Heidrich geben neuerdings als noch nicht pathologisch an: Phosphatide 0,949, Cholesterin 0,114, Fettsäuren 4,386 mg-%.

Unterschied des Stoffangebots durch Liquor einerseits und Lymphe bzw. Blut andererseits, weil die Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeiten noch nicht berücksichtigt ist. Nehmen wir die Kreislaufzeit des Blutes beim Menschen — als dem für den Stoffwechsel auch der Lymphe maßgebenden Faktor — der Einfachheit halber mit einer Minute<sup>1</sup>, die Zeit des vollständigen Liquorersatzes mit 6 Stunden — das ist eine der niedrigsten Schätzungen — an, so beträgt der dadurch bedingte Unterschied des Stoffangebots<sup>1/360</sup>, der also mit der Konzentrationsdifferenz zu multiplizieren wäre, wobei angenommen ist, daß der eventuelle Liquorstrom in den pericapillären Spalten ebenso groß wie im relativ weiten Subarachnoidalraum ist<sup>2</sup>. Als Gesamtresultat dieser Berechnung ergibt sich dann, daß der durch den Liquor vermittelte Stoffwechsel bezüglich der Eiweißsubstanzen bzw. deren Spaltprodukte etwa  $1/70000$ , bezüglich der Fette etwa  $1/18000$  und der bezüglich Zucker etwa  $1/500$  der Lymphe beträgt. Für Sauerstoff kommt man bei dieser Berechnung auf einen Wert von etwa  $1/18000$ . Es genügt, sich diese Zahlen zu vergegenwärtigen, um mit Bestimmtheit zu behaupten, daß der Ernährungsbedarf des Zentralnervensystems unter gar keinen Umständen durch den Liquor befriedigt werden kann!

Es war nur eine Frage der Zeit, wann der direkte Beweis für den unmittelbaren Stoffaustausch zwischen Blut und Zentralnervensystem erbracht werden würde. Das ist jetzt geschehen durch die Untersuchungen von *Schmid* sowie *Friedemann* und *Elkeles*, die zeigen, daß bestimmte Farbstoffe nach einer intravenösen Injektion allein das Zentralnervensystem ohne Liquor färben<sup>3</sup>.

Diese Tatsachen zwingen dazu

1. einen direkten Stoffaustausch zwischen Blut und Nervenparenchym anzunehmen, der nur durch die Hirncapillaren übermittelt werden kann und

2. den pericapillären Spaltraum — soweit er tatsächlich vorhanden ist — nicht mit Liquor, sondern mit Lymphe angefüllt zu denken, d. h. mit einer Flüssigkeit, die reichlich Kolloide (Eiweiß und Fette) oder deren gelöste Spaltprodukte enthält.

Nur von dieser Feststellung dürfen wir ausgehen, wenn wir eine Erklärung dafür suchen, daß trotz der anscheinend freien Kommunikation zwischen Subarachnoidalraum und den adventitiellen Spalträumen, der Liquor so kolloidarm bleibt, nicht aber umgekehrt von letzterer Tatsache, um daraus beweisen zu wollen, daß alle Blutgefäße des Zentralnervensystems von liquorführenden Spalträumen umgeben sind, und das Gehirn vom Liquor ernährt wird.

<sup>1</sup> In Wirklichkeit nur etwa  $3/4$  Min.

<sup>2</sup> In Wirklichkeit ist er, wenn er überhaupt existiert, sicher noch sehr erheblich langsamer.

<sup>3</sup> Vgl. die Ausführungen von *Spatz*.

Damit scheint der Stoffwechsel des Zentralnervensystems sich wieder den Gesetzmäßigkeiten der übrigen Organe einzufügen. Aber doch nur scheinbar; denn die Erklärung für die Unzugänglichkeit des Zentralnervensystems für Substanzen wie Trypanblau, Tetanusantitoxin u. a., die nach der *Sternschen* Hypothese so gut verständlich ist, wird nun wieder zum Problem.

Die Fragestellung lautet jetzt: Wenn das Zentralnervensystem wie alle übrigen Organe durch das Blut mit den nötigen Nährstoffen versorgt wird, weshalb bleibt es dann für bestimmte Substanzen unzugänglich?

Es muß irgendein Mechanismus vorhanden sein, der im Sinne einer Selektion wirkt. Wir sprechen, ohne damit vorläufig etwas über die Art dieses Vorganges aussagen zu wollen, von einer Schranke.

Wo aber liegt sie, und was wissen wir über ihre Funktion?

*L. Stern*, die ich hier immer nur als Begründerin einer bis heute weit verbreiteten Anschauung anführe, spricht von einer einheitlichen „barrière hémato-encéphalique“ und verlegte diese in die Plexus chorioidei. Verständlich wird das ja dadurch, daß sie den gesamten Stoffwechsel des Zentralnervensystems den Weg über den Liquor nehmen läßt, und über dies auf Grund zahlreicher experimenteller Untersuchungen behauptet, daß alle Substanzen, die in den Ventrikelliquor gelangen, auch ins Gehirn übergehen. In der Tat wird unter diesen Voraussetzungen der gesamte Stoffwechsel des Zentralnervensystems eine Angelegenheit dieser Schranke und findet seinen Ausdruck in der Zusammensetzung des Liquors. Wir haben aber gesehen, daß die Voraussetzungen, von denen die Autorin ausgeht, unhaltbar sind, und damit gewinnt das Schrankenproblem ein völlig anderes Gesicht, denn jetzt müssen wir statt mit 1 vermutlich mit 3 Schranken rechnen, nämlich:

1. der Blut-Liquorschranke zwischen Blut und Liquor,
2. der Hirn-Liquorschranke zwischen Liquor und Gehirn
3. der Blut-Hirnschranke zwischen Blut und Hirnparenchym.

Obwohl es aus dem Gesagten hervorgeht, darf doch noch zur Vermeidung weiterer Mißverständnisse betont werden, daß die Blut-Liquorschranke und Hirn-Liquorschranke hintereinander und die Blut-Hirnschranke diesen beiden parallel geschaltet ist, wie es das nebenstehende Schema (Abb. 3) andeutet.

Die völlig veränderte Situation ergibt sich auch daraus, daß *L. Sterns „barrière hémato-encéphalique“* etwas prinzipiell anderes ist, als unsere „Blut-Hirnschranke“, obwohl dem Namen nach beide identisch sein müßten. Aber es ist unbedingt notwendig die Dreiteilung vorzunehmen, wenn wir uns verständigen wollen, und die einzelnen Fragen, die sich an jede der Schranken knüpfen, nicht unheilvoll verwirrt werden sollen, wie es fast noch täglich geschieht, wenn „Blut-Hirnschranke“,

„Blut-Liquorschranke“ und „barrière hémato-encephalique“ dauernd als gleichbedeutende Ausdrücke gebraucht, und damit auch die zugeordneten Probleme verwechselt werden.

Während die meisten Autoren sich nicht einmal die Mühe geben, die von ihnen benutzten Begriffe näher zu definieren und zu begründen, haben *Hauptmann* und *Gärtner* in ihrer jüngsten Diskussion mit *Friedmann* und *Elkeles* über diesen Gegenstand ihren Standpunkt in folgender Weise erläutert: „Die Gefäße unterscheiden sich im Zentralnervensystem weder anatomisch noch in ihrem funktionellen Verhalten wesentlich von den anderen Organen, sie bieten dem Stoffübertritt keine wesentlichen Hindernisse. Der *Virchow-Robinsche* Raum entspricht funktionell völlig einer Gefäßadventitia. Dem *Virchow-Robinschen* Raum gleichwertig

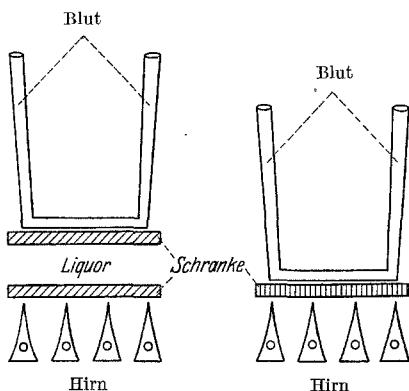


Abb. 3. Schema der Schrankenanordnung. Blut-Liquor- und Liquor-Hirnschranke sind hintereinander, die Blut-Hirnschranke ist ihnen parallel angeordnet.

ist das Stroma der Pia und der Plexus. In allen diesen Gebieten werden die Gewebsanteile umspült von einer Außenflüssigkeit, die kolloidhaltig ist, und die wir in Übereinstimmung mit dem Sprachgebrauch als Lymph bezeichnen. Die Gefäßwand ist demnach eine Blutlymphscheide. Beim Übertritt aus dem Lymphgebiet in die ektodermalen Teile des Zentralnervensystems, ins eigentliche nervöse Parenchym, passieren nun die in der Lymph enthaltenen Stoffe, soweit nicht Speicherung in den Adventitiazellen erfolgt, überall

eine polar-differenzierte, protoplasmatische, ektodermale Grenzschicht (superficielle und perivasculäre gliöse Grenzmembran *Helds*; Plexus-epithelzellen, besonders deren liquorwärts gerichteter Bürstensaum und die zwischen den Zellen liegenden Kittleisten), die offenbar, da sie Stoffe von bestimmter Teilchengröße nicht mehr passieren lassen, von großer physiologischer Bedeutung ist. Da wir die Kolloidarmut für ein wesentliches Kennzeichen des Liquors halten, sind wir der Meinung, daß die genannten Strukturen die Grenzen zwischen kolloidhaltigem und kolloidarmem Milieu bilden und möchten sie deshalb als Lymphliquorschranke bezeichnen. Demnach wären die gesamten ektodermalen Gebilde innerhalb der Grenzschichten von Liquor umspült und Ventrikel- und Subarachnoidalraum nur Teile des Liquorsystems, zu dem wir also auch die in der Gehirnsubstanz befindliche Gewebsflüssigkeit rechnen, von der wir aus verschiedenen Gründen annehmen müssen, daß sie ebenso kolloidarm ist wie der in Ventrikeln und im Subarachnoidalraum befindliche Liquoranteil.“

Mit dieser Darstellung haben die Autoren ihre frühere Ansicht in wesentlichen Punkten modifiziert. Neigten sie früher der Ansicht *L. Sterns* zu, daß der Liquor von den Ventrikeln aus seinen Weg durch das Gehirn innerhalb der perivasculären Spalträume nehme, hierbei dem Zentralnervensystem Nährsubstanzen zuführe, aber zugleich auch aus den Gehirngefäßen Stoffe aufnehme, so verstehe ich ihre jetzige Darstellung dahin, daß die *Virchow-Robinschen* Spalten überhaupt keinen Liquor enthalten, sondern nur kolloidreiche Lymphe, wie wir sie auch bei anderen Organen annehmen, ein Standpunkt der also ganz unserer obigen Darstellung entspricht.

Wenn die Autoren aber die Gewebsflüssigkeit des Gehirns aus dieser Lymphe entstehen lassen und sie mit dem Ventrikel- und Subarachnoidalliquor identifizieren, so scheint mir das schon aus dem Grunde wenig zweckmäßig zu sein, weil wir über die Zusammensetzung der Hirngewebsflüssigkeit bis heute noch gar nichts wissen, also auch ihre liquorähnliche Zusammensetzung direkt weder beweisen noch widerlegen können! Immerhin spricht meines Erachtens der oben gegebene Vergleich zwischen Liquor und Lymphe indirekt sehr gegen eine solche Identifizierung. Es sei besonders nochmals auf den außerordentlich hohen O-Verbrauch des Zentralnervensystems einerseits und das fast völlige Fehlen nicht nur des Sauerstoffs selbst, sondern auch von O-Trägern in der Cerebrospinalflüssigkeit hingewiesen! Dazu kommt, daß der Liquor, wie erwähnt, auch in Zeiten erhöhten An- und Abbaues des Zentralnervensystems, also in der ersten Kindheit und im hohen Alter keine entsprechende Änderung aufweist, während die Gewebsflüssigkeit dies zweifellos tun muß!

Auffallend wäre ferner, daß die Gewebsflüssigkeit des Zentralnervensystems im Bereich der Hirngefäße durch Filtration durch die Piaglia-membran entstünde, an der Hirnoberfläche aber die gleiche Membran beiderseits von der gleichen Flüssigkeit umspült wird.

Die konsequente Folgerung der Gleichsetzung von Gewebsflüssigkeit des Zentralnervensystems (Gehirnlymphe) und Liquor ist die funktionelle Zusammenfassung der von uns besonders scharf unterschiedenen Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke!

Die Beweisführung und vor allem *Hauptmanns* und *Gärtners* gegen die Versuche von *Friedmann* und *Elkeles* angeführten Gründe halten meines Erachtens einer schärferen Kritik nicht Stand. Soweit es sich um die Farbstoffversuche handelt, verweise ich auf die Ausführungen von *Spatz*, denen ich mich voll anschließe.

Aber es gibt auch noch andere Gründe, die gegen eine Gleichstellung der Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke sprechen:

1. *Riser* hat darauf hingewiesen, daß die Schnelligkeit, mit der z. B. das Somnifen bei intravenöser Injektion wirkt, durchaus gegen die Annahme von *L. Stern* spricht, wonach jegliche Substanzen, die in das

Gehirn übertreten, zuvor in den Liquor der Ventrikel- oder Subarachnoidalliquor gelangen müssen. Denn „wir wissen, aus den Untersuchungen von *Stern*, daß die Zeiten, in denen man übertretende Stoffe in dem Ventrikelliquor erstmalig nachweisen kann, zwischen Minuten und Stunden schwanken“ (*Hauptmann* und *Gärtner*).

Diese zeitliche Differenz, die auch *Hauptmann* und *Gärtner* zugeben, und die sie auf die morphologisch viel differenziertere Struktur der Plexusepithelien gegenüber der einfacher gebauten Piagiamembran zurückführen, beweisen bereits einen wesentlichen funktionellen Unterschied zwischen beiden Schranken.

2. Haben *Friedemann* und *Elkeles* gezeigt, daß Adrenalin und Hypophysin die Blut-Liquorschranke nicht beeinflussen, wohl aber den Übertritt des Strychnins und Cobratoxins in das Gehirn, und zwar ihre Wirkung um das 5fache steigern.

3. Nehmen *Hauptmann* und *Gärtner* selbst an, daß O-Mangel im Blut die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke stärker durchlässig macht als die Blut-Liquorschranke. Es ist doch naheliegend anzunehmen, von derartigen unter pathologischen Bedingungen nachgewiesenen Unterschieden auf entsprechende physiologische zu schließen.

4. Muß in diesem Zusammenhang nochmals betont werden, daß Unterbrechung des Liquorstroms z. B. bei einer Encephalographie auch nicht entfernt die schnelle und tiefgreifende Wirkung hat wie die Störung der Blutzufuhr zum Zentralnervensystem. Das weist doch eindeutig darauf hin, daß die Entstehung und nutritive Bedeutung der Gewebsflüssigkeit des Gehirns auf einer ganz andern Ebene liegt wie die des Liquors.

Die Gleichsetzung der Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke, die die konsequente Folge der Ansichten von *Hauptmann* und *Gärtner* wäre, läßt sich aus den angegebenen Gründen nicht halten. Das sei noch einmal ausdrücklich festgestellt, bevor wir jetzt versuchen, uns ein genaueres Bild von ihrem anatomischen Aufbau und ihrer Funktion zu machen.

Einige allgemeine Bemerkungen seien vorausgeschickt:

Mit dem Begriff der Schranke verbinden wir in erster Linie die Vorstellung einer Membran, deren größere oder geringere Durchlässigkeit lediglich als Folge ihrer Struktur erscheint. Nun ist aber die Permeabilität keineswegs nur eine Membranfunktion, sondern ebenso sehr eine Funktion der beiden Medien, die sie trennt! In jedem Fall ist die treibende Kraft für den Stoffaustausch durch die Membran hindurch die allen gelösten Substanzen innewohnende Diffusionstendenz, deren Intensität wiederum von den bestehenden Druckdifferenzen abhängt. Wie weit diese Diffusion stattfinden kann, ist gewiß in erster Linie Frage der Durchlässigkeit der Membran selbst (Porengröße, elektrische Ladung, usw.). Aber alle hier wirksamen Faktoren sind relative Größen und gewinnen Bedeutung erst in ihrem Verhältnis zu den diffundierenden Teilchen.

Allgemein gesprochen hängt also die Permeabilität von dem Verhältnis zwischen der trennenden Membran einerseits und den für die Diffusion in Frage kommenden Substanzteilchen andererseits ab. Dieses Verhältnis läßt sich naturgemäß ebenso durch eine Änderung der Membran selbst wie der Zusammensetzung der Medien beeinflussen.

Die Bedeutung der Membranstruktur für ihre Durchlässigkeit ist so offensichtlich, daß sie einer besonderen Begründung nicht bedarf. Welche Faktoren aber kommen für die Medien (in unserem Falle also Blut, Liquor und Gewebsflüssigkeit des Zentralnervensystems) in Frage?

Hier spielt vor allem die Tatsache eine Rolle, daß alle Körperflüssigkeiten und Gewebe mehr oder weniger Kolloide enthalten, die meist schwer oder gar nicht diffusibel sind. Dadurch aber, daß sie ganz ähnlich wie die anorganischen Ionen elektrische Ladungen aufweisen und mit ihnen Verbindungen und Adsorptionen eingehen, können sie die nicht-kolloidalen Elektrolyte je nach ihrer gleichartigen oder entgegengesetzten Ladung gleichsam anziehen und abstoßen, d. h. von der Diffusion auf die andere Seite der Membran abhalten oder ihren Übertritt erleichtern. Umgekehrt ergibt sich daraus: Finde ich, daß im Organismus zwei durch eine Membran getrennte Medien eine verschiedene Zusammensetzung zeigen oder, anders ausgedrückt, in ihrem Stoffaustausch irgendwie behindert sind, so kann das *a priori* eben so gut an der Zusammensetzung einer oder beider Flüssigkeiten wie an der Struktur der Membran liegen. Die Entscheidung, welche von beiden Möglichkeiten zutrifft, ist erst nach volliger Kenntnis der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der beiden getrennten Medien möglich, wozu vor allem auch die Verbindungs- und Adsorptionsverhältnisse gehören. Aber gerade hier ergeben sich ganz außerordentliche Schwierigkeiten dadurch, daß die Bindungen der einzelnen Substanzen untereinander zum Teil sehr labil und damit sehr schwer feststellbar sind!

Eine wesentliche Rolle spielt vermutlich auch die Oberflächenaktivität der gelösten Substanzen beiderseits der Membran: Es ist klar, daß überhaupt nur solche Stoffe permeieren können, die an die Oberfläche der Lösung und damit an die Membran gelangen!

Sprechen wir im folgenden von Schranken, so sind damit also nicht nur Membranfunktionen im engeren Sinne gemeint, sondern ebenso die in den Medien gelegenen Regulationsmechanismen!

Streng genommen ist ja jedes Gewebe des Körpers durch seine Zellwandungen von der umgebenden Flüssigkeit im Sinne einer Grenzmembran getrennt, die den Stoffbedarf der einzelnen Zellen regelt. Daß auch die Nerven- und Gliaelemente eine solche celluläre Grenzschicht oder Membran besitzen, ist selbstverständlich.

Bei den hier zur Diskussion stehenden Schranken handelt es sich aber gleichsam um Trennungsschichten (Membranen) höherer Ordnung, da sie

1. nicht nur einzelne Zellen sondern ganze Zellverbände (Gewebe<sup>1</sup> oder Organe) gegen den Zutritt bestimmter Stoffe aus den umgebenden Flüssigkeiten schützen und

2. selbst aus vielen Zellen zusammengesetzte Gewebe darstellen.

Was wissen wir nun über das morphologische Substrat, was über die Funktion der drei genannten Schranken?

1. Die Blut-Liquorschranke: Sie muß überall dort angenommen werden, wo ein Stoffaustausch zwischen Blut und Liquor stattfindet. Das geschieht, wie wir schon betonten, in erster Linie in den Plexus. Aber es kann heute kaum einem Zweifel unterliegen, daß auch die Meningen bzw. deren Gefäße daran beteiligt sind. Auch Autoren, die wie *Kafka* den Liquor als alleiniges Sekretionsprodukt der Plexus auffassen, nehmen an, daß diffusible Stoffe wie Zucker, Harnstoff, Brom durch die Meningealgefäß im Sinne einer unspezifischen Permeabilität in den Liquor gelangen können, und *Jakobi* und *Magnus* sowie *Schaltenbrand* haben hier direkt einen Durchtritt von Flüssigkeit unter der Lupe beobachtet! Es bleibt freilich dagegen der Einwand bestehen, daß die Beobachtung am freigelegten Gehirn pathologische Verhältnisse schafft.

*Riser* suchte den Beweis für die Durchlässigkeit der Meningealgefäß dadurch zu erbringen, daß er bei Hunden vorsichtig in Höhe des obersten Brustmarkes den Duralsack unterband, so daß der unterhalb des künstlichen Subarachnoidalblocks gelegene Subarachnoidalraum völlig von dem oberhalb gelegenen getrennt war. Dann injizierte er intravenös Zuckerslösung. Der suboccital und lumbal gleichzeitig entnommene Liquor zeigte gleichmäßige Zunahme der Glucose. Derselbe Autor konnte bei einem Patienten mit völligem Abschluß der Ventrikel durch einen subthalamischen Tumor den analogen Versuch durchführen. Auch hier ging der Zuckeranstieg im Ventrikel und Lumballiquor parallel vor sich. Besonders diese letzte Beobachtung am Menschen beweist eindeutig, daß mindestens bestimmte Substanzen durch die Meningealgefäß direkt in den Liquor übertragen können.

Unabhängig von dem Streit, ob eine Unterscheidung zwischen Liquorskretion und unspezifischer Permeabilität notwendig ist, werden wir also sagen, daß die Blut-Liquorschranke

a) durch die Plexus (bzw. deren Gefäße) und

b) durch die Meningealgefäß gebildet wird.

Morphologisch besteht ein Unterschied zwischen beiden Abteilungen insofern, als nur die Plexus ein spezifisches, kubisches Epithel besitzen. Ob dieses allein selektive Eigenschaft besitzt, oder schon die im Plexusstroma gelegenen Gefäße, ist heute strittig (vgl. dazu die Ausführungen von *Spatz*).

<sup>1</sup> In diesem Sinne ist auch das Blut ein Gewebe. Ob man auch den Liquor dazu rechnen darf, könnte strittig sein!

Ich persönlich möchte glauben, daß das Plexusepithel, das ja im Gegensatz zu den Pyrrholzellen einen kontinuierlichen Abschluß bildet, neben den Gefäßen eine Schrankenfunktion ausübt.

Über die qualitative Funktion der Blut-Liquorschranke können wir genauer sagen, daß sie keine Kolloide und korpuskuläre Substanzen durchläßt, also semipermeabel ist. Aber auch hinsichtlich der Nichtkolloide bestehen erhebliche Differenzen! Ob diese Folge einer Selektion der Schranke sind, wie *Kafka, Stern, Becher, Fleischhacker, Kral* u. a. glauben, oder im wesentlichen auf physikalisch-chemischen Ursachen beruhen, wie *Mestrezat, Walter, Weed, Wittgenstein* und *Krebs, Fremonth-Smith* usw. annehmen, müssen wir vorläufig offen lassen!

Es ist zuzugeben, daß auf den äußersten Flügeln dieser gegensätzlichen Hypothesen kaum überbrückbare Gegensätze vorliegen, die aber letzten Endes weltanschaulich bedingt sind, d. h. Folge einer mehr vitalistischen oder mechanistischen Grundsteinstellung sind. Ich habe an anderer Stelle bereits darauf hingewiesen, daß die Gegensätze sehr an Schärfe verlieren, wenn man das Tatsächliche mehr in den Vordergrund stellt<sup>1</sup>.

Obwohl ich selbst für eine einheitliche Funktion der Blut-Liquorschranke eingetreten und von der großen Bedeutung chemisch-physikalischer Gesetze für ihre Funktion überzeugt bin, habe ich doch andererseits gerade den Nachweis zu erbringen versucht, daß wir — vorläufig wenigstens — damit nicht auskommen, sondern den Begriff der „physiologischen Permeabilität“ im Sinne *Höbers* zu Hilfe nehmen müssen. Bestände zwischen Blut und Liquor ein rein physikalisch-chemisch bedingtes Donnangleichgewicht, dann müßte nämlich Brom entsprechend dem Chlor im Liquor in stärkerer Konzentration als im Blut vorhanden sein, während der Liquor in Wirklichkeit nur etwa 30% des im Blut gelösten Broms enthält. Die Zuckerkonzentration müßte sich dagegen wie 1 : 1 statt 0,6 : 1,0 verhalten.

Ob und wieweit die anatomisch differenten Abschnitte der Blut-Liquorschranke — vor allem also Plexus und Meningen — sich auch funktionell unterscheiden, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Die Tatsache, daß der normale Ventrikelliquor keine Zellen und nur halb soviel Eiweiß wie der Spinalliquor enthält, läßt zwar darauf schließen, daß der von dem Plexus gelieferten Flüssigkeit sekundär Substanzen beigemischt werden; fraglich bleibt aber, ob diese direkt als Produkt der Meningen oder ihrer Gefäße aufgefaßt werden müssen, wie *Schaltenbrand* meint, oder wenigstens zum Teil der in den adventitiellen Spalten anzunehmenden Lymphe entstammen.

Ich habe oben darauf hingewiesen, daß die Permeabilität keine reine Membranfunktion ist, sondern auch von der Zusammensetzung der beiden

<sup>1</sup> Fortschr. Neur. 3, 143 (1931).

getrennten Medien abhängt. Es fragt sich nun, ob das auch für die Blut-Liquorschranke gilt. Nach den Untersuchungen von *Wittgenstein* und *Krebs* trifft dies tatsächlich zu.

Diese Autoren glauben nämlich festgestellt zu haben, daß nicht positiv, sondern nur negativ geladene Ionen in den Liquor überreten! (Vgl. *Spatz*).

„Die Ursache dieser gesetzmäßigen Unterschiede der anodischen und kathodischen Substanzen“, so schreiben sie, „ist zu suchen in den Unterschieden der Adsorbierbarkeit an Protoplasma“. Kathodische sind gut an Eiweiß adsorbierbar, sie dringen daher schnell vom Blut aus in Zellen ein. „Anodische Substanzen dagegen werden negativ adsorbiert. Sie sammeln sich daher in denjenigen Flüssigkeiten an, die am wenigsten Adsorbentien (d. h. in diesem Fall Eiweißstoffe) enthalten, im Blutplasma und Liquor“.

Besteht diese Annahme zu recht, dann müßten wir bei dem Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn ein entgegengesetztes Verhalten erwarten. Wir werden sehen, daß das tatsächlich der Fall zu sein scheint.

2. Die Liquor-Hirnschranke: Damit daß eine Substanz im Liquor nachweisbar ist, wird noch keineswegs der Übertritt ins Zentralnervensystem gewährleistet. Denn dazu bedarf es noch der Passage der Liquor-Hirnschranke! Über diese Schranke wissen wir bis heute am wenigsten, trotz sehr zahlreicher und eingehender Untersuchungen! Ja, noch nicht einmal die Existenz einer solchen ist unbestritten, insofern es fraglich erscheinen kann, ob die Grenzschicht zwischen Liquor und Zentralnervensystem überhaupt eine Schranke bildet!

Rein anatomisch gesprochen, ist hier allerdings ein Zweifel kaum möglich, denn morphologisch ist der Liquor führende Raum überall gegenüber dem Nervensystem scharf abgegrenzt, und zwar an der inneren oder Ventrikeloberfläche durch das Ventriclependym, im Bereich der äußeren Oberfläche oder des Subarachnoidalraumes durch die Pia und die Membrana glia superficialis. Da nach den erwähnten experimentellen Untersuchungen normalerweise weder eine nennenswerte zentripetale noch zentrifugale Strömung in den perivasculären Spalten stattfindet, und auch sonst keine direkte Kommunikation zwischen Subarachnoidalraum und Zentralnervensystem besteht, kann ein eventueller Stoffaustausch zwischen beiden Medien, Liquor und Hirnparenchym, nur durch die genannten Grenzschichten hindurch erfolgen.

Nach den Untersuchungen von *Schaltenbrand* und *Bailey* ist der Subarachnoidalraum an seiner inneren Oberfläche von endothelartig angeordneten Bindegewebsszellen begrenzt. Eine scharfe Trennung zwischen Endothel- und Bindegewebsszellen sei hier aber nicht am Platz.

*Goldmann* schreibt dagegen in seinen kürzlich erschienenen Beiträgen zur normalen und pathologischen Histologie der weichen Hirn- und

Rückenmarkshäute des Menschen: „Die Zellelemente der Hirnhäute ist es ratsam in zwei Gruppen einzuteilen:

1. Endothelartige Zellen, welche in ununterbrochener Decke die subarachnoidale und subdurale Höhle und alle dieselben passierenden Gefäßbalkchen u. dgl. bekleiden. Diese endothelartige Decke erinnert an die echte seröse Decke des Bauchfells, der Pleura und des Perikards.

2. Zellen des bindegewebigen Stomas.....“.

*Spielmeyer* spricht von „plattenförmigen Endothelzellen“, die man an den balkig angeordneten Bindegewebsbündeln der Meningen gegen die Hohlräume zu sehe.

Es muß wohl noch offen bleiben, ob hier wirklich ein kontinuierlicher Abschluß vorhanden ist.

Nicht zweifelhaft ist dagegen, daß die Pia sich mit einer membranartigen Verdickung an die Membrana gliae limitans superficialis anheftet. Letztere bildet nach *Held* einen kontinuierlichen Abschluß des ektodermalen Nervenparenchyms gegenüber dem Mesoderma. Diese *Ansicht* hat sich weitgehend durchgesetzt, doch weisen *Schaltenbrand* und *Bailey* ausdrücklich darauf hin, daß für normale Verhältnisse die Kontinuität der Gliagrenzmembran noch nicht einwandfrei bewiesen sei!

Da der Subarachnoidalliquor sich außerhalb der Pia befindet, muß ein Stoffaustausch zwischen ihm und dem Nervenparenchym also die Pia und die Membrana glia superficialis durchqueren.

So relativ einfach und eindeutig aber auch die morphologischen Verhältnisse hier liegen, so schwierig ist es, über die Bedeutung dieser Grenzschicht ein klares Bild zu gewinnen!

Für *L. Stern* und ihre Anhänger, die den Liquor für die einzige Ernährungsflüssigkeit des Zentralnervensystems halten, ist natürlich die Durchlässigkeit dieser Grenzschicht — besonders des Ventrikelependyms — kein Problem mehr. Wie schon oben erwähnt, ist die Autorin auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, daß alle Substanzen — aber auch nur diese — die im Liquor nachweisbar sind, auch ins Gehirn gelangen und umgekehrt. Und zwar nimmt die Autorin, wie erinnerlich, an, daß der Liquor, nachdem er vom Ventrikelependym resorbiert ist, die gesamten Hirnhemisphären durchquert, um mittels der adventitiellen Spalten in den Subarachnoidalraum abzufließen.

Wir sahen schon, daß diese Anschauungen nicht haltbar sind! Im Gegensatz dazu muß vielmehr betont werden, daß bis heute ein völlig einwandfreier Beweis für die normale Durchlässigkeit dieser Grenzschichten nicht vorliegt, d. h. zweifelhaft bleibt, ob physiologischerweise überhaupt ein Stoffaustausch zwischen Liquor und Zentralnervensystem stattfindet.

Diese Behauptung wird Fernerstehende überraschen, weil es doch bekannt ist, daß subarachnoidal injizierte Substanzen z. B. Novocain, Lobelin, Salvarsan oder Farbstoffe in das Hirnparenchym eindringen,

und es sogar schwer schädigen können! Aber folgendes ist dabei zu bedenken: Jede subarachnoidale Injektion — ja sogar Reinjektion des Liquors selbst — löst eine meningitische Reizung aus und setzt damit pathologische Verhältnisse, die einen Schluß auf die physiologische Funktion der Hirn-Liquorschanke nicht zulassen. Auch die Benutzung isotonischer Lösungen, wie sie von *Weed*<sup>1</sup> zuerst angegeben und neuerdings von *Schaltenbrand*, *Riser* und *Gadrat* benutzt wurden, vermögen diese Schwierigkeit nicht völlig zu beseitigen.

Die genannten Autoren scheinen, auch wenn sie es nicht ausdrücklich sagen, den Standpunkt zu vertreten, daß der Übertritt von Stoffen aus dem Liquor in das nervöse Gewebe durch osmotische Vorgänge bedingt ist.

Gibt es für diese Annahme sichere Anhaltspunkte?

Daß das Gehirn gegen osmotische Störungen empfindlich ist, darauf hat *H. Fischer* erst kürzlich eindringlich hingewiesen: Nach *Rowntree* sowie *Unterhill* und *Sallik* bedingt übermäßige Wasserzufuhr (bei Hunden) bis auf 40—80% des Körpergewichts Zittern, Ataxie, choreiforme Bewegungen, Krämpfe, Erbrechen und schließlich Bewußtlosigkeit und eventuell Exitus, Erscheinungen, die durch Kochsalzzufuhr sofort aufgehoben werden können. Ähnliche Störungen lassen sich durch intravenöse Injektionen konzentrierter Kochsalzlösungen hervorrufen.

*Weed* und *McKibben* haben ferner gezeigt, daß hypo- und hypertonische Injektionen eine Volumzu- und -abnahme des Gehirns bewirken bei einer entsprechenden Änderung der Liquormenge.

Wenn diese Verhältnisse auch noch nicht restlos geklärt erscheinen — bei geschlossener Schädel-Rückgratshöhle haben *Barré* und *Klein*, sowie *Haug* eine entsprechende Änderung des Liquordruckes vermißt — so kann doch an der prinzipiellen Beeinflußbarkeit des Zentralnervensystems durch anisotonische Lösungen kein Zweifel bestehen. Daß dieser osmotische Einfluß auf das Gehirn nicht über den Liquor, sondern direkt über die Hirngefäße erfolgt, ist sicher, denn die Wirkung setzt unmittelbar nach der intravenösen Injektion ein, während der Ausgleich des Liquors sich nach Stunden bemäßt. Aber gerade wegen dieser zeitlichen Differenz müßten unter Umständen an der Grenzschicht von Liquor und Zentralnervensystem Spannungsdifferenzen entstehen, die mit der Empfindlichkeit des Nervenparenchyms schwer in Einklang zu bringen wären. Dieser notwendige Ausgleich kann aber an der Oberfläche des Zentralnervensystems nur durch die Liquor-Hirnschanke erfolgen!

Dazu kommt folgendes: Der große Unterschied in der chemischen Zusammensetzung von Nervensubstanz und Liquor schließt einen ungehemmten Stoffaustausch zwischen beiden Medien aus. Obwohl unsere Kenntnisse über die chemische Konstitution des Gehirns noch sehr unvollkommen sind, wissen wir doch, daß z. B. sein K-Gehalt den des Serums

<sup>1</sup> Vgl. Abschnitt III von *Spatz*.

und Liquors um das 16—20fache übertrifft. Diese Differenz kann nur aufrecht erhalten werden — unabhängig von dem Bindungszustand, in welchem sich das Kalium in beiden Medien befindet —, wenn das Nervenparenchym von beiden Flüssigkeiten durch Membranen getrennt ist. Fraglich kann nur sein, ob hierfür die einzelne Zellwand genügt, oder außerdem die Piagliamembran als, ich möchte sagen, generelle Schranke notwendig erscheint.

Ich glaube, daß man die letztere Frage bejahen muß, und zwar aus folgenden Gründen:

*Schaltenbrand* und *Bailey* haben die interessante Feststellung gemacht, daß gewisse Tumoren, die vom extracerebralen Bindegewebe ausgehen und in den *Virchow-Robinschen* Spalten weiterwuchern dort, wo sie die Piagliamembran durchbrechen und im innern Milieu des Gehirns weiter wachsen, eine deutliche Veränderung der Morphologie ihrer Zellen zeigen (innerhalb der Membran waren die Zellen größer und plasmareicher, die Kerne vergrößerten sich um das 2—3fache und färbten sich blasser). „Sie verhalten sich so, als ob sie beim Durchbruch der Piagliamembran in ein anderes biologisches Milieu gerieten. Dies spricht dafür, daß die Grenzscheide von besonderer Bedeutung für die Unterschiede des Stoffwechsels ist, die zwischen Mesoderm und Ektoderm bestehen.“

Ferner: Injiziere ich nach *Weed* und *Mc. Kibben* anisotonische Lösungen intravenös, so beobachten wir Veränderungen am Gehirn und seinen Häuten, die nur durch osmotische Vorgänge zu erklären sind. Nach hypertonischer Injektion werden Subarachnoidalraum und adventitielle Spalten weit und enthalten reichliche Flüssigkeit, „das Hirngewebe dicht und arm an Spalten, die Zellen klein und dunkel gefärbt“. Ganz anders das Bild, ... wo hypotonische Lösung eingelaufen war. Hier ist das Hirngewebe außerordentlich locker und spaltenreich .... Die Zellen sind größer und heller gefärbt .... Die Gefäße sind eng, die Meningen und das perivasculäre Bindegewebe sind zusammen gefallen und schrumpelig“ (*Schaltenbrand* und *Bailey*). Wir sehen hier also ein antagonistisches Verhalten von Hirnparenchym einerseits, seinem umgebenden Bindegewebsapparat andererseits, wobei die Piagliamembran deutlich die Grenzscheide bildet, durch die sich der Flüssigkeitsstrom je nach dem osmotischen Druck auf die eine oder andere Seite verschiebt, genau wie bei 2 Flüssigkeiten, die durch eine osmotische Membran von einander getrennt sind.

In guter Übereinstimmung hiermit stehen die Beobachtungen, wonach Schnelligkeit und Intensität der Wirkung subarachnoidal injizierter Medikamente (Novocain, Strychnin usw.) mit ihrer Konzentration zunimmt.

Und schließlich kann in diesem Zusammenhang auf die Untersuchungen *Ungers* hingewiesen werden: Dieser Autor legte das nach *Winterstein* isolierte Rückenmark teils mit, teils ohne Pia in neutrale,

iso- und hypertonische Lösungen von Elektrolyten, Nonelektrolyten und Kombinationen beider, um dann den Stoffaustausch zwischen beiden Medien zu studieren. *Unger* kommt dabei zu folgenden Schlüssen:

„Die das Rückenmark umhüllende, intakte Pia mater steigert den spezifisch quellungshemmenden Einfluß der Leiter und Nichtleiter. Bedingt wird diese Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach teils rein mechanisch, teils durch eine Verhinderung des Herausdiffundierens quellungshemmender Stoffe (vorwiegend Salze) aus dem Nervengewebe infolge der geringen Salzpermeabilität der Pia mater“. Gestützt auf diese Versuche glaubt Verfasser in NaCl-haltigen hypertonischen Lösungen die Pia mater als mehr oder minder semipermeable Membran betrachten und die in diesen Versuchen beobachteten Gewichtsabnahmen als vorwiegend osmotisch bedingt auffassen zu müssen.

Man wird gewiß einwenden können, daß diese an Fröschen gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen, aber trotzdem zugeben müssen, daß sie eine starke Stütze für die osmotische Funktion der Piagliamembran darstellen.

Wir haben die Piagliamembran bisher als mehr oder weniger einheitliches Gebilde behandelt, obwohl sie sich aus 2 ziemlich fest miteinander verlöteten, aber morphologisch verschiedenen Einzelmembranen zusammensetzt. Wir werden deshalb fragen müssen, ob diesen einzelnen Teilen nicht vielleicht noch Besonderheiten eigen sind, die auf ihre etwaige Funktion hindeuten.

Besonders *Schade* hat darauf hingewiesen, daß der Organismus eine „Osmosensibilität“ besitzt, die durch osmosensible Nerven vermittelt wird. Allgemein sind nach diesem Autor im Körper Nervenendorgane vorhanden, „welche in örtlicher Trennung für die Einzelbezirke eine Erkennung der jeweiligen osmotischen Konzentrationen ermöglichen und gewährleisten“.

Nun wissen wir seit langem, und *Ph. Stöhr* hat das ja durch seine Untersuchungen erst vor kurzem bestätigt, daß die Pia zahlreiche Nervenfasern und Endkörperchen besitzt, während die Arachnoidea, wie schon erwähnt, völlig frei ist davon. Berücksichtigen wir, daß zwischen Subdural- und Subarachnoidalraum offenbar kein Stoffaustausch stattfindet, dann klärt sich damit auf einmal dieser auffallende Unterschied im Aufbau dieser beiden Hämata, die auch heute noch von manchen Autoren nur als 2 Blätter derselben Haut angesehen werden. Es ist aber nach dem Gesagten kein Zweifel, daß sie anatomisch<sup>1</sup> und funktionell durchaus differente Gebilde sind.

Spricht demnach vieles dafür, daß die Pia „osmosensibel“ ist, so ist damit natürlich noch nicht gesagt, daß die Gliamembran keine

<sup>1</sup> Vgl. *Goldmann*: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der weichen Stirn- und Rückenmarkshäute des Menschen.

Bedeutung in dieser Beziehung besitzt. Wie weit die Meinungen hier noch auseinandergehen, zeigt die folgende *Spatzsche* Darstellung der betreffenden Farbstoffexperimente! Auch mir scheint diese Frage noch nicht entschieden!

Aber ein anderes wichtiges Problem erhebt sich hier noch: Wenn wir oben das Ventrikelependym als Teil der Liquor-Hirnschranke bezeichnet haben, so müssen wir untersuchen, ob wir berechtigt sind, ihm eine ähnliche Funktion wie der Piagiamembran der Hirnoberfläche zuzuschreiben!

Über diese Frage liegt eine eingehende Untersuchung aus jüngster Zeit von *Jorns* vor, der in der Tat zu einer Bejahung kommt.

Der Autor isolierte bei Hunden und Kaninchen durch Verstopfung des Aquaeductus Sylvii oder Foramen Monroi Teile des Ventrikelsystems und injizierte dann in den abgeschlossenen Ventrikel Flüssigkeiten verschiedener Dispersität und Konzentration. Es zeigte sich, daß auch von dem abgeschlossenen Ventrikel aus eine, wenn auch verzögerte Resorption stattfindet, ohne daß die Substanz in den Subarachnoidalraum gelangt. Die Verfolgung des eingeschlagenen Weges ergab, daß die Substanzen nicht durch die Plexus resorbiert wurden, sondern nach Durchquerung des Ventrikelependyms wahrscheinlich direkt in die Gehirngefäße gelangten. Diese Resorption war 1. von der Konzentration der benutzten Lösung (osmotischer Druck), 2. von ihrer Dispersität abhängig.

Diese Beobachtungen brachten den Autor zu der Überzeugung, daß eine Resorption durch das Ventrikelependym nur unter pathologischen Bedingungen — nämlich bei entzündlichen Erscheinungen oder Entstehung eines abnormalen Konzentrationsgefälles zwischen Ventrikelflüssigkeit und Hirnsubstanz stattfindet.

Diese Auffassung entspricht durchaus unserer eigenen, nur glaube ich, daß ein wirksames Druckgefälle auch schon physiologischer Weise entstehen kann z. B. bei rascher Umstellung von einer kochsalzarmen in eine kochsalzreiche Ernährung, weil dabei der Übertritt des NaCl ins Gehirn viel rascher vor sich geht als in den Liquor.

Fasse ich zusammen, so möchte ich sagen: Die Liquor-Hirnschranke stellt eine Membran dar, die besonders dem osmotischen Ausgleich zwischen Liquor und Nervenparenchym dient und wahrscheinlich semipermeabel ist.

3. Als bei weitem wichtigste Stoffwechselschranke bleibt — ich brauche das nicht nochmals zu begründen — die *Blut-Hirnschranke*. Sie kann nach dem Gesagten nur im Bereich der Hirngefäße, bzw. Capillaren gesucht werden.

Aber gerade hier müssen wir ernstlich fragen, ob es sich dabei wirklich um ein Membranproblem im engeren oben definierten Sinne handelt, oder ob nicht lediglich ein spezifisches Adsorptionsphänomen vorliegt. Anders ausgedrückt: Überschreiten Stoffe wie Trypanblau, Tetanus-Antitoxin usw.

die Schranke nicht, weil die chemische Konstitution des Nervenparenchyms keine Affinität zu ihnen besitzt, oder gelangen diese Substanzen umgekehrt nicht zu den Nerven- und Gliazellen, weil die Blut-Hirnschranke sie nicht durchläßt?

*Mendel* hat die Frage auf Grund eigener Versuche in ersterem Sinne beantwortet, und die Annahme einer Blut-Hirnschranke abgelehnt (vgl. *Spatz*). Mit *Spatz* muß ich aber die Beweiskraft seiner Versuche, soweit sie sich auf die Schranke bezieht, ablehnen, da sie nur die Bedeutung der chemischen Zusammensetzung der Zellen zeigen, die ganz unabhängig von der Existenz einer Schranke bestehen oder fehlen kann. Es handelt sich aber hier meines Erachtens nicht um ein Entweder-oder, sondern um ein Sowohl-als-auch.

Daß es im Zentralnervensystem Zellen sehr differenter chemischer Zusammensetzung gibt, ist ebenso unzweifelhaft wie ihr dadurch bedingter unterschiedlicher Stoffwechsel. Da diese Zellelemente nun keineswegs in von einander abgesonderten Bezirken liegen, sondern neben- und durcheinander, muß die gemeinsame Gewebsflüssigkeit die Ernährungsstoffe für alle enthalten. Die Zellen selbst aber müssen die Fähigkeit besitzen, die für sie notwendigen Nährstoffe aus der gemeinsamen Gewebslymphé herauszusuchen. Es braucht in diesem Zusammenhang nur auf den wichtigen Unterschied der Rinden- und Hirnstammmarkotica hingewiesen zu werden. Würde man hier eventuell noch mit der Erklärung auskommen, daß in so weit voneinander gelegenen Bezirken die Blut-Hirnschranke den verschiedenen Bedürfnissen entsprechende Durchlässigkeitsunterschiede aufweise, so versagt diese Möglichkeit doch hinsichtlich der nebeneinander liegenden Zellen verschiedener Struktur!

Mir scheint, daß die Tatsache der chemisch differenten Zellstruktur und Absorptionsfähigkeit Ausgangspunkt jeder Diskussion über die Blut-Hirnschranke sein muß. Fraglich kann darüber hinaus nur sein, ob die Absorption allein ausreicht, die Sonderstellung des Zentralnervensystems bezüglich Übertritt einzelner Substanzen hinreichend zu erklären. Das glaube ich verneinen zu müssen!

In ihrer Arbeit über „auxoneurotrope“ Wirkung des Adrenalin und Hypophysin betonen *Friedemann* und *Elkeles*, daß an sich nicht neurotrope Stoffe auch durch sie nicht zum Übertritt ins Gehirn gebracht werden können. Es sei wahrscheinlich, daß die elektrische Ladung der Stoffe bei diesen Vorgängen eine entscheidende Rolle spielt. Damit greifen sie einen Gedanken auf, den *Wittgenstein* und *Krebs* schon früher auf die Blut-Liquorschranke angewandt haben (vgl. die Ausführungen S. 214), indem sie als Voraussetzung für den Übertritt von Stoffen aus dem Blut in den Liquor ihren anodischen Charakter ansiehen. Nehmen wir hinzu, daß sich an den Membranen selbst ebenfalls elektrische Vorgänge abspielen, die schon vor dem Durchtritt durch die Schranke selektiv auf die permeierenden Stoffe wirken, so haben wir damit ein

Beispiel für die Tatsache, daß die Permeabilität — in diesem Falle der Blut-Hirnschranke — eine Funktion sowohl der trennenden Membran wie der getrennten Medien ist.

Von dieser allgemeinen Erkenntnis bis zur Klärung aller damit zusammenhängenden Einzelfragen ist freilich noch ein langer Weg! Hier weiter zu kommen, halte ich für die dringendste Aufgabe der nächsten Zeit, weil nur dadurch eine exakte Grundlage für unser chemo-therapeutisches Handeln geschaffen werden kann.

Haben wir erst betont, daß die Blut-Hirnschranke nur im Bereich der Hirncapillaren gesucht werden kann, so erhebt sich jetzt die Frage, welches der an dieser Stelle zwischen Blut und Nervenparenchym eingeschalteten Gebilde für die Schrankenfunktion in Anspruch genommen werden kann, und welcher Art sie ist.

Vom Blutstrom aus gerechnet müssen Substanzen auf direktem Wege zum Nervenparenchym folgende morphologische Gebilde durchqueren:

1. Die Gefäßwand.

2. Den adventitiellen Raum (soweit ein solcher als wirklicher mit Flüssigkeit gefüllter — nicht nur als virtueller Spaltraum existiert, was, wie wir sahen, noch eine offene Frage ist).

3. die Intima piae, und

4. die Membrana gliae limitans perivascularis.

*Sepp* hat die Behauptung aufgestellt, daß die Hirncapillaren im Gegensatz zu denen der übrigen Organe eine Elastica besitzen, die sie wie einen Panzer starr und damit unfähig zur Dilatation und Transudation mache. Letztere Funktion werde im Zentralnervensystem deshalb durch die Präcapillaren geleistet. Zu dieser Hypothese, die ich übrigens nicht für genügend begründet halte, brauchen wir keine Stellung zu nehmen, weil sie unser Problem direkt nicht berührt. Denn alles, was wir über den Capillarabschnitt zu sagen haben, würde unter Zugrundelegung der *Seppschen* Hypothese ohne weiteres auf die Prä- und Postcapillaren zu übertragen sein.

Welche Bedeutung besitzt nun die Gefäßwand prinzipiell für die Schrankenfunktion? Über diese Frage gehen die Ansichten noch sehr weit auseinander! Wir zitierten schon *Hauptmann* und *Gärtner*, für die die Gefäße des Zentralnervensystems „sich weder anatomisch noch funktionell“ von denen anderer Organe unterscheiden und dem Stoffübertritt „keine wesentlichen Hindernisse“ bieten, während *Spatz* gerade die Gefäßwand für den entscheidenden Faktor hält, und zwar so ausgesprochen, daß für ihn das Schrankenproblem ein spezifisches Gefäßproblem ist.

Gegenüber den beiden erstgenannten Autoren muß meines Erachtens betont werden, daß die Sonderstellung der Hirngefäße doch eigentlich lange anerkannt ist, weil ihre Regulation sich in weitgehendem Maße als autonom, d. h. von der der übrigen Gefäße unabhängig erwiesen hat.

Sollte sich die Angabe *Sepps* bestätigen, daß die Hirncapillaren als einzige im Körper eine elastische Membran besitzen (nach *Evensen*), so wäre damit auch die anatomische Eigenart sicher gestellt, die vielleicht auch weiter darin ihren Ausdruck findet, daß trotz zahlreicher früherer Untersuchungen an den eigentlichen Gehirngefäßen erst jetzt mittels einer besonderen Methode Nerven gefunden sind<sup>1</sup>.

Für die Wichtigkeit der Capillarwand sprechen weiter die interessanten Beobachtungen von *Bruetsch*: Dieser Autor konnte zeigen, daß unter der Malariabehandlung gerade die Endothelzellen der Rindencapillaren eine „morphologisch sichtbare Stimulation“ aufweisen, und er nimmt an, daß dieser morphologischen Änderung eine entsprechende funktionelle im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit entspricht.

Dieser Schluß ist — das muß ausdrücklich betont werden — sehr einleuchtend, aber nicht absolut beweisend. Wir wissen zwar durch neuere Untersuchungen (*Walter, Vontkennel, Kral* u. a.), daß im Malariaanfall die Permeabilität der Blut-Liquorschanke erhöht ist, und nach dem Anfall zur oder sogar unter die Norm zurückgeht, was sehr gut zu der von *Bruetsch* beobachteten Rückbildung der Endothelaktivierung paßt, und dürfen ferner (s. unten) annehmen, daß die Wirkung der Malariatherapie mindestens zum Teil auf einem erhöhten Übertritt heilender Substanzen beruht; trotz alledem bleibt aber vorläufig die Folgerung von *Bruetsch* ein Analogieschluß, denn bisher ist direkt ein gesteigerter Übertritt von Substanzen in das Gehirn während des Malariaanfalles noch nicht nachgewiesen!

So sehr ich von der großen Bedeutung der Capillaren für die Schrankenfunktion überzeugt bin, vermag ich doch nicht ihre Ausschließlichkeit anzuerkennen.

Das schon erwähnte gegensätzliche Verhalten der Hirnsubstanz einerseits und der perivaskulären Spalten und des Subarchanoidalraums andererseits bei intravenöser Injektion anisotonischer Lösungen, wobei nicht die Gefäßwand, sondern ausgesprochen die Piagliamembran die Grenzscheide bildet, weist meines Erachtens darauf hin, daß letztere ebenfalls eine irgendwie geartete Membranfunktion besitzt.

Ferner gilt die Beobachtung von *Schaltenbrand* und *Bailey*, wonach das gleiche Tumorgewebe innerhalb und außerhalb der Piagliamembran morphologische Veränderungen zeigt, offenbar ebenso für deren perivaskulären wie superfiziellem Abschnitt. Im Hinblick speziell auf die hier in Frage stehende, perivaskuläre Zone schreiben die Autoren wörtlich: „Für eine weitere physiologische Funktion der perivaskulären Membran sprechen einige pathologische Beobachtungen. Tumorzellen verändern manchmal . . . ihre Gestalt in charakteristischer Weise, wenn sie diese Membran durchbrechen. So entsteht der Eindruck, daß diesseits

<sup>1</sup> *Penfield*: Arch. of Neur. 27, 30 (1932) (zit. nach *Hiller*).

und jenseits dieser Membran Unterschiede in den Ernährungsbedingungen des Gewebes bestehen... Wahrscheinlich ist also die Piaglia-membran eine Stoffwechselschranke von hervorragender Bedeutung.“

Fasse ich zusammen, so glaube ich, daß die Blut-Hirnschranke in erster Instanz durch die Hirncapillaren, in zweiter durch die Piaglia-membran<sup>1</sup> gebildet wird. Auf Grund unserer heutigen Kenntnis ist es noch nicht möglich, die Funktion dieser beiden Gebilde weiter zu präzisieren.

Nur das eine scheint mir sicher, daß das Endprodukt dieses „Filtrationsvorganges“ kein Liquor sein kann, sondern entweder Eiweiß und Fette oder deren Spaltprodukte und Sauerstoff in sehr viel höherer Konzentration als dieser enthalten muß.

Mit einem Wort sei es noch gestattet, die Malariatherapie vom Gesichtspunkt der Blut-Hirnschranke aus zu betrachten: Ich habe gesagt, daß ihre Wirkung vermutlich auf einer Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirnschranke beruhe, und daß diese Annahme mit den Beobachtungen von *Bruetsch* übereinstimmt. Man kann als weitere Stütze dafür auf die Diathermiebehandlung hinweisen, die eine ähnliche klinische Wirkung wie Malaria auf die Paralyse haben soll. Da die Diathermie aber gleichzeitig eine Gefäßweiterung hervorruft, die ihrerseits meist mit einer erheblichen Permeabilitätssteigerung einhergeht, so liegt es nahe, letztere als den gemeinsamen, wirkenden Faktor anzusehen. Es läßt sich aber vorläufig nicht ausschließen, daß sowohl das Malariafieber wie die Diathermie zugleich auch eine Änderung der Adsorptionsfähigkeit des Nervenparenchysms hervorruft, und dies das Wesentliche bei diesen Behandlungsmethoden ist.

Die dritte a priori sehr wohl mögliche Annahme, daß die Malaria lediglich heilende Kräfte im Körper erzeugt, die nun, unabhängig von einer eventuellen Änderung der Blut-Hirnschranke, ins Gehirn gelangen und dort den Heilungsvorgang erzeugen, verliert mindestens sehr an Wahrscheinlichkeit, wenn sich die Wirkung der Diathermie bestätigen sollte. Denn es ist doch recht fraglich, ob eine so lokale Applikation aufs Gehirn imstande wäre, derartige Heilstoffe zu erzeugen.

So groß einerseits die Bedeutung der Schranken für die Regulation des Stoffaustausches zwischen dem Körper und Zentralnervensystem ist, stellen sie doch andererseits ein Hindernis für die chemotherapeutische Beeinflussung zentral nervöser Erkrankungen dar. Deshalb erhebt sich die Frage, ob bzw. wie wir den Zugang zum Zentralnervensystem zu erleichtern imstande sind.

Im Prinzip sind mehrere Möglichkeiten denkbar!

---

<sup>1</sup> In diesem Punkte besteht also eine Differenz zwischen unserem und dem *Spatzschen* Standpunkt.

1. Erweiterung der Schranken, wobei die Blut-Hirnschranke die bei weitem wichtigste bleibt.

Es wurde schon betont, daß die Fiebertherapie und Diathermiebehandlung des Zentralnervensystems vermutlich in diesem Sinne wirkt. Prinzipiell sollte es möglich sein, das gleiche durch vasomotorische Einflüsse zu erreichen, denn wir wissen, daß Erweiterung der Gefäße zu einer größeren Durchlässigkeit führen kann, wobei zu berücksichtigen bleibt, daß die Intima piae und Membrana gliae noch zwischen Gefäßwand und Nervenparenchym liegen, und unbekannt ist, ob und in welcher Weise ihre Permeabilität mit der der eigentlichen Gefäßwand zusammenhängt.

Freilich müssen die Voraussetzungen für ein derartiges rationelles Vorgehen erst geschaffen werden, weil die Regulation der Hirngefäße von denen des Körpers weitgehend unabhängig, und leider erst wenig Positives darüber bekannt ist. Ein vielversprechender Weg ist seit einigen Jahren durch die Untersuchungen *Forbes*, *Wolffs* und ihrer Mitarbeiter beschritten, die durch luftdicht in den Schädel eingegipste Glasfenster, die Physiologie und Pathologie der Pia und Hirngefäße studierten.

Einen praktischen Erfolg haben auf dem angedeuteten Wege bereits *Friedemann* und *Elkeles* erzielt! Wie wir schon hörten, konnten sie nachweisen, daß durch intravenöse Injektion von Adrenalin und Hypophysin der Schwellenwert der Narkotica (Äthylurethan, Paraldehyd, Alkohol) auf den 5. Teil herabgesetzt und die Giftwirkung des Strychnins und Kobratoxins um das 5fache verstärkt wird. Entsprechende Versuche mit Alizarinblau zeigten, daß die „auxoneurotrop“ Wirkung auf vermehrten Übertritt der Stoffe ins Gehirn zurückzuführen ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Blut-Hirnschranke hier also auf vasomotorischem Wege durchgängiger gemacht!

2. Umgehung der Schranken: Hier bestehen 2 Wege. a) Umgehung der Blut-Liquorschranke, indem wir Substanzen in den Liquor bringen und b) Umgehung aller Schranken durch direkte Injektion in das Parenchym des Zentralnervensystems selbst.

Ad 2a. Dieser Modus hat, wie besonders die Farbstoffversuche zeigen (vgl. *Spatz*), vermutlich nur geringe Reichweite, weil Substanzen von der Oberfläche aus nur wenige Millimeter ins Nervenparenchym eindringen.

Gewiß wird man als Beweis für die Brauchbarkeit dieses Weges darauf hinweisen, daß wir schon jetzt mindestens Lobelin subarachnoidal mit Nutzen geben. Trotzdem bleibt auch hier noch der Wirkungsmechanismus eine offene Frage. Nach den Untersuchungen von *Janossy* wirkt Lobelin intravenös gegeben nach 3—6, intrazisternal erst nach 5—10 Sek. Es läßt sich aber vorläufig nicht ausschließen, daß die

Verzögerung darauf zurückzuführen ist, daß das Medikament seinen Weg aus dem Liquor in das Blut zurücknimmt, und erst von dort auf das Atemzentrum wirkt.

Gegen diese Deutung spricht vielleicht, daß die intrazisternale Wirkung länger anhält, dafür die Tatsache, daß der Liquor aus dem 4. Ventrikel in die Cysterne — nicht umgekehrt — fließt, also eine Wirkung gegen den Strom angenommen werden müßte. Versuche mit anderen Stoffen (Hypophysin, Adrenalin, Atropin, Pilocarpin, Cardiazol, Coffein), die auch von *Janossy* durchgeführt sind, lassen meines Erachtens den Rückfluß ins Blut und erst von hier aus Wirkung auf die Hirnzentren, als den wahrscheinlicheren Mechanismus annehmen.

Eindeutiger sind die Versuche, bei denen die betreffenden Lösungen direkt auf die noch mit Pia bedeckte Oberfläche des Gehirns gebracht wurde. *Roncoroni* konnte schon 1903 zeigen, daß bei Tetanie durch Applikation einer Ca-Lösung auf die psychomotorische Region der Hirnrinde die zentrale Übererregbarkeit herabgesetzt wird. Umgekehrt hat *Dusser de Barenne* durch Betupfen der sensiblen Rindenzentren bei Tieren typische Parästhesien an entsprechenden Körperstellen hervorgerufen, während außerhalb des sensiblen Areals kein solcher Effekt zu erzielen war.

Zu berücksichtigen bleibt bei dieser Methodik, daß die Wirkung hinsichtlich der Stärke wie der Tiefe offenbar weitgehend von der Konzentration und dem Diffusionsvermögen der benutzten Lösung abhängen, und kolloidale Substanzen wegen zu geringer Diffusion vermutlich ausschalten. Hinzu kommt ferner, daß in den Liquor injizierte Substanzen verhältnismäßig schnell durch die *Pacchionischen* Granulationen und perineurale Spalten in den Körper abfließen, so daß deshalb nur solche Substanzen Aussicht haben, ins Nervenparenchym zu gelangen, die nicht zu langsam diffundieren.

Ad b. Fast möchte man sagen, daß die naheliegenste Methode doch die Umgehung aller Schranken mittels Injektion der Heilsubstanzen in das Cerebrum selbst sei, aber auch hier sind wir über erste Versuche noch nicht hinaus gekommen; und auch diese sind noch recht widersprüchsvoll! *Friedemann* und *Elkeles* injizierten Di- und Tetanusgift ins Gehirn. Obwohl diese Toxine doch bei gewöhnlicher Applikation ganz verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen, lösten die Autoren mit beiden die gleichen unspezifischen Reizsymptome aus. Sie gelangten zu dem Ergebnis, daß letztere durch ein sekundär im Gehirn entstandenes Toxin bedingt werden, und die spezifische Di- und Tetanus-Toxinkomponente gar nicht in Wirksamkeit tritt.

Hätten diese Beobachtungen allgemeine Gültigkeit, so müßte der direkte Weg ins Gehirn prinzipiell als unbeschreitbar gelten! So einfach scheinen die Verhältnisse aber nicht zu liegen!

*Melzer* und *Auer* konnten Tiere durch intracerebrale Injektionen hochkonzentrierter Magnesiumsulfatlösung narkotisieren. Hierbei zeigte sich allerdings, daß nur die Spezifität des Magnesiums, nicht des Gehirns zum Ausdruck kommt, insofern die sedative Wirkung unabhängig vom Ort der Applikation erfolgte. *Demole* fand dagegen im *Cloettaschen* Institut, daß lokale Injektion minimaler Mengen der gegensätzlich wirkenden Kationen Ca und K in den Infundibularteil des Zwischenhirns spezifische Wirkungen ausübt, und zwar bewirkt K Jaktation und Krämpfe, die durch Ca sofort aufgehoben und eventuell in Schlaf bzw. in Narkose übergeführt werden können.

Vielleicht ist der Widerspruch zwischen diesen Versuchen und denen von *Friedemann* und *Elkeles* dadurch zu erklären, daß es sich bei den Toxinen um hochkolloidale, komplexe Substanzen handelt, deren spezifische Wirkung von dem Angriffspunkt abhängt, der möglicherweise ganz außerhalb des Zentralnervensystems liegt, ähnlich etwa wie Licht nur mittels des Auges als Licht empfunden wird, während es auf Haut usw. ganz andere Reaktionen hervorruft. Auch darauf muß in diesem Zusammenhang hingewiesen werden, daß ja die Ionen für die normale Funktion des Zentralnervensystems (Erregungszustand) sicher von allergrößter Bedeutung sind, so daß lokale Applikation nur eine Steigerung physiologischer Reaktionsmechanismen bedeutet.

Frage man, ob sich die angeführten Beobachtungen für die Therapie werden nutzbar machen lassen, so muß man heute die Antwort noch schuldig bleiben! Hinzuweisen ist jedenfalls darauf, daß die Wirkung intracerebral applizierter Stoffe offenbar auf einen sehr engen Bezirk beschränkt bleibt, wir also eine weitere Verbreiterung in cerebro kaum erwarten dürfen, wofür auch sonst alle Anhaltspunkte fehlen. Dies als richtig vorausgesetzt, würde ein Effekt im Prinzip nur dort zu erwarten sein, wo es sich um ganz umschriebene Prozesse handelt.

In den vorstehenden Ausführungen ist lediglich von einem Stoffaustausch in flüssiger Form die Rede gewesen. Daneben gibt es aber — wie wir wissen — im Zentralnervensystem auch einen cellulären Stofftransport. Physiologischerweise scheint er eine sehr geringe Rolle zu spielen. Immerhin hat *Held* darauf hingewiesen, daß an der Membrana gliae limitans wahrscheinlich auch unter physiologischen Bedingungen ein cellulärer Transport stattfindet, der aber bekanntlich bei stärkeren Einschmelzungs- und Entzündungsprozessen sicher eine erhebliche Steigerung erfährt!

Diese Vorgänge werfen eine Reihe ganz neuer Probleme auf, die in den obigen Ausführungen bewußt unberücksichtigt geblieben sind.

Ich fasse zusammen:

1. Der Stoffwechsel des Zentralnervensystems ist im Gegensatz zu früheren Ansichten ein außerordentlich großer.

2. Der Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und dem übrigen Körper unterliegt besonderen Gesetzen.

3. Theoretisch kommen als Vermittler des Stoffaustausches zwischen Gehirn und Rückenmark einerseits und dem übrigen Körper andererseits in Frage: a) die peripheren Nerven, b) der Liquor, c) das Blut.

4. Die Nerven spielen eine nennenswerte Rolle nach unseren derzeitigen Kenntnissen normalerweise nicht, dagegen kommen sie für Toxine und Bakterien in Frage.

5. Der Liquor kann nicht, wie *L. Stern* behauptet, die Ernährungsflüssigkeit des Zentralnervensystems sein, weil er den Kolloidbedarf des Gehirns nicht zu decken vermag, und auch Ersatz des Liquors durch Luft oder andere Flüssigkeiten ohne Funktionsstörungen des Gehirns längere Zeit vertragen wird.

6. Auch für das Zentralnervensystem ist das Blut wie für alle übrigen Organe Träger des Stoffwechsels.

7. Die Tatsache, daß gewisse Stoffe, die in andere Gewebe und Organe übergehen, das Zentralnervensystem nicht erreichen, zwingt zu der Annahme eines Schrankensystems, welches im Sinne einer Selektion wirkt.

8. Da die Ansicht, wonach jeglicher Stoffwechsel des Zentralnervensystems den Weg über den Liquor nimmt, nicht haltbar ist, und die Gehirngefäße unter Ausschaltung des Liquors den Stoffaustausch zwischen Blut und Zentralnervensystem vermitteln, kann das Schrankensystem kein einheitliches Gebilde darstellen, sondern muß anatomisch und funktionell differenziert sein.

9. Die bis heute bekannten Tatsachen lassen mir folgende Schranken als notwendig erscheinen:

a) Die Blut-Liquorschranke. Sie liegt im Bereich der Plexus- und der Piagefäße. Funktionell entspricht sie einer semipermeablen Membran.

b) Die Liquor-Hirnschranke: Sie wird an der Ventrikeloberfläche durch das Ventrikelepndym, an der Gehirnoberfläche durch die Intima piae und Membrana gliae superficialis gebildet. Über ihre Funktion wissen wir zur Zeit noch sehr wenig Positives, wahrscheinlich ist auch sie semipermeabel.

c) Die Blut-Hirnschranke, die das Capillargebiet des Gehirns umfaßt. Sie ist im Gegensatz zu den beiden ersten Schranken wahrscheinlich kolloiddurchlässig.

10. Bei Berücksichtigung des Schrankensystems kommen prinzipiell zwei Wege in Betracht, um bestimmten Stoffen den Weg ins Zentralnervensystem zu ermöglichen: a) Schrankenerweiterung, b) Umgehung der Schranken.

11. Wie weit diese Wege praktisch beschreibbar sind, läßt sich heute noch nicht übersehen.

### Literaturverzeichnis.

*Ahrens*: Experimentelle Untersuchungen über die Strömung des Liquors cerebrospinalis. *Z. Neur.* **15**, 578 (1913). — *Alexander, L.*: Die Anatomie der Seiten-taschen der 4. Hirnkammer. *Z. Anat.* **95**, 531 (1931). — *Becher*: Die Bedeutung des Liquors cerebrospinalis für die Pathogenese der Urämie. *Münch. med. Wschr.* 1926. — *Bieling u. Weichbrodt*: Austauschbeziehungen zwischen Blut und Liquor. *Arch. f. Psychiatr.* **65**, 552 (1922). — Austauschbeziehungen zwischen Blut, Liquor und Gehirn. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, Nr 33/34. — Austauschbeziehungen zwischen Blut, Liquor und Gehirn. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 551. — *Bruetsch*: Aktivierung des Mesenchyms mit therapeutischer Malaria. *Allg. Z. Psychiatr.* **96**, 191 (1931). — *Demole*: Pharmakologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem des Schlafes. *Arch. f. exper. Path.* **120**, 229 (1927). — *Fischer, H.*: Die Bedeutung der anorganischen Ionen für die normalen und pathologischen Lebensvorgänge. *Schweiz. Arch. Neur.* **38**, H. 1/2 (1931/32). — *Fleischhacker u. Scheiderer*: Über den Permeabilitätsquotienten (P-Q.) für Calcium, Chlor und Brom und ihre gegenseitigen Beziehungen bei endogenen Geisteskrankheiten. *Mschr. Psychiatr.* **75**, 346 (1930). — *Fremont-Smith*: The nature of the cerebrospinalis fluid. *Arch. of Neur.* **17**, 317 (1927). — *Friedemann u. Elkeles*: Über die Permeabilität der Blut-Hirnschranke für Bakterien-gifte. *Z. exper. Med.* **74**, 293 (1930). — Über cerebrale Immunisierung gegen Diphtherietoxin. *Klin. Wschr.* **9**, 1907, (1930). — Kann die Lehre von der Bluthirnschranke in ihrer heutigen Form aufrecht erhalten werden? *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 3. — Weitere Untersuchungen über die Permeabilität der Bluthirnschranke. *Z. exper. Med.* **80**, 212 (1932). — Über auxoneurotrope Wirkung des Adrenalin und Hypophysin. *Dtsch. med. Wschr.* **1923**, Nr 24. — *Gadrat*: De l'espace périvasculaire du cerveau et de la moelle. *Paris: Bailliére et fils* 1931. — *Galkin*: Über die Bedeutung der „Nasenbahn“ für den Abfluß aus dem Subarachnoidalraum. *Z. exper. Med.* **72**, 65 (1930). — Zur Methodik der Injektion des Lymphsystems vom Subarachnoidalraum aus. *Z. exper. Med.* **74**, 482 (1930). — *Gärtner*: Die Blut-Liquorschranke. *Z. Biol.* **86**, 115 (1927). — *Georgi*: Gehirnantikörper und Metalues-problem. *Klin. Wschr.* **7**, 1904 (1928). — Zur Bedeutung des Organantikörper-nachweises für Theorie und Praxis der metasyphilitischen Erkrankung. *Arch. f. Psychiatr.* **84** (1928). — *Georgi u. Fischer*: Gehirnantikörper bei Syphilis. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 20, 43, 48, 49, 51. — *Goldmann*: Beiträge zur normalen und patho-logicalen Histologie der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute des Menschen. *Z. Neur.* **135**, 323 (1931). — *Guleke*: Über die Entstehung des Hydrocephalus internum. *Arch. klin. Med.* **162**, 533 (1930). — *Haug*: Klinische und pharmako-dynamische Untersuchungen des Liquordrucks vermittelst Dauerdruckmessungen bei Geisteskranken. *Arch. f. Psychiatr.* **97**, 185 (1932). — Der Verlauf der Lumbal-druckkurve und deren Beeinflußbarkeit bei experimentell veränderter Liquor-menge. *Arch. f. Psychiatr.* **97**, 303 (1932). — *Hauptmann*: Der Weg über den Liquor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **89**, 53 (1925); *Klin. Wschr.* **4**, Nr 27. — Untersuchungen über die Blut-Liquorpassage bei Psychosen. *Z. Neur.* **100**, 332 (1926). — *Hauptmann u. Gärtner*: Kann die Lehre von der Bluthirnschranke in ihrer heutigen Form aufrecht erhalten werden? *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, Nr 46. — *Hiller*: Die Beziehungen der degenerativen Veränderungen des Zentralnervensystems zu seinem Gehalt an Fett usw. *Z. Neur.* **109**, 263 (1927). — *Iwanow*: Über die Abflußwege aus den submeningealen Räumen des Rückenmarks. *Z. exper. Med.* **58**, 1 (1927). — Über die Abflußwege aus den Subarachnoidalräumen des Gehirns und Rücken-marks und über die Methodik ihrer Untersuchung. *Z. exper. Med.* **64**, 356 (1929). — *Iwanow u. Romodanowsky*: Über den anatomischen Zusammenhang der cerebralen und spinalen submeningealen Räume mit dem Lymphsystem. *Z. exper. Med.* **58**, 596 (1927). — *Jakobi*: Beitrag zur Lymphzirkulation der harten Hirnhaut. *Jb. Psychiatr.* **43**, 179 (1924). — *Jakobi u. Magnus*: Gefäß- und Liquorstudien am Hirn

des lebenden Hundes. Arch. f. Psychiatr. **73**, 126 (1923). — Pharmakologische Beeinflussung des Hirnwassers. Arch. f. Psychiatr. **74**, 126 (1923). — *Jánnossy*: Über die Wirkung intracisternös verabreichter Medikamente. Dtsch. Z. Nervenheilk. **92**, 273 (1926). — Über die Wirkung der intrazisternös verabreichten Hypophysenpräparate. Z. klin. Med. **103**, 715 (1926). — Über die Wirkung des intrazisternös verabreichten Coffeins. Med. Klin. **1926**, Nr 4. — *Jorns*: Experimentelle Untersuchungen über die Resorptionsvorgänge in den Hirnkammern. Arch. klin. Chir. **171**, 326 (1932). — *Knauer u. Heidrich*: Liquorlipoid. Z. Neur. **136**, 483 (1931). — *Kral, Stary u. Winternitz*: Zur Frage der Liquorogenese. Z. Neur. **122**, 308 (1929). — *Lewandowsky*: Die Funktionen des zentralen Nervensystems. Jena: Gustav Fischer 1907. — *Meltzer u. Auer*: Physiological and pharmacological studies of Magnesium salts. Amer. J. Physiol. **15**, 1905 (zit. nach *Fischer*). — Die hemmenden und anästhesierenden Eigenschaften der Magnesiumsalze. Berl. klin. Wschr. **1906**, 73 (zit. nach *Fischer*). — *Mendel*: Versuche über das Eindringen intravenös injizierten Trypanblaus in das künstlich verletzte Großhirn. Z. Neur. **117**, 148 (1928). — *Mestrezat*: Le liquide céphal. rach. normal et pathol. Montpellier 1912. — *v. Monakow, C.*: Eine neue Form von Dysgenesie der Plexus chorioidei usw. Festschrift für *Ramon y Cajal*, 1922. — *Mott*: The cerebrospinalis fluid. Lancet **88**, 1 u. 79 (1910). — *Nanagas*: Exper. Studies on hydrocephalus. Hopkins Hosp. Rep. **32**, 384 (1921). — *Riser*: Le liquide céphalo-rachidien. Paris: Masson & Co. 1929. — *Rowntree*: Arch. int. Med. **32**, 157 (1923). (Zit. nach *Fischer*). — *Schade*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 3. Aufl. — *Schaltenbrand u. Bailey*: Die perivaskuläre Piagliamembran des Gehirns. J. Psychol. u. Neur. **35**, 199 (1928). — *Schmid, N.*: Beitrag zur Frage der „Bluthirnschranke“. Arch. f. Psychiatr. **95**, 303 (1931). — *Sepp*: Die Dynamik der Blutzirkulation im Gehirn. Berlin: Julius Springer 1928. — *Spatz, H.*: Das Lues cerebri-Paralyse-Problem und die pathogenetische Bedeutung des Ausbreitungsweges. Schweiz. Ver. Psychiatr. **1924**. — Zur Pathologie und Pathogenese der Hirnlues und der Paralyse. Z. Neur. **101**, 644 (1926). — Zur Pathogenese und Pathophysiologie der Encephalitis epidemica. Zbl. Neur. **40**, 120. — *Steinfeld*: Nachweis spezifischer Antikörper bei Metalues usw. Klin. Wschr. **1931**, 398. — *Stern, L.*: Le liquide ceph. rach. au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cerebrospinal. Schweiz. Arch. Neur. **8**, 215 (1922). — *Stern, L.*: La barrière hémato-encéphalique en physiologie et en clinique. Schweiz. med. Wschr. **53** 792 (1923). — La barrière hémato-encéphalique dans les condition normales et de la condition pathologique. Schweiz. Arch. Neur. **13**, 604 (1921). — *Stern et Gautier*: Recherches sur le liqueur céphal.-rach. I. Rapports entre le liquide c. r. et la circulation sanguine. Arch. internat. Physiol. **17**, 138 (1921). — II. Les Rapports entre le liquide céphalo-rachid et les éléments nerveux de l'axe cérébrospinalis. Arch. internat. Physiol. **17**, 391 (1921/22). — III. Rapport entre le liquide céphalo-rachid. des espaces ventriculaires et celui des espaces sousarachnoïdes. Arch. internat. Physiol. **20**, 403 (1922/23). — *Underhill and Sallick*: J. of Chem. **63**, 61 (1925). (Zit. nach *Fischer*). — *Unger, R.*: Über physikalisch-chemische Eigenschaften des isolierten Froschrückenmarks und seiner Gefäßhaut. Biochem. Z. **80**, 364 (1917). — *Walter*: Die Blut-Liquorschranke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — Die Blut-Hirnschranke. Z. Neur. **128**, 580 (1930). Ergebnisse der Liquorforschung I—IV. Fortschr. Neur. **1**—**4** (1929—32). — *Weed*: The absorption of cerebrospinalis fluid in the venous system. Amer. J. Anat. **31**, 191 (1923). — The effect of hypotonic solutions upon the cell morphology of the choroid plexus and central nervus system. Amer. J. Anat. **32**, 253 (1923). — The formation of the cranial subarachnoide spaces. Anat. Rec. **10**, 475 (1916). — The establishment of the circulation of cerebrospinal fluid. Anat. Rec. **10** (1916). — Studies on cerebrospinal fluid. II. The theories of drainage of cerebrospinalis fluid with an analysis of the methods of investigation. III. The pathways of escape from the subarachnoid espaces with particulare reference to the arachnoid villi. IV. The

dual source of cerebrospinal fluid. *J. med. Res.* **31**, 21, 51, 93 (1914). — The cerebrospinal fluid. *Physiologic. Rev.* **2**, 171 (1922). — *Weed and McKibben*: Pressure changes in the cerebrospinal fluid following intravenous injection of solutions of various concentrations. *Amer. J. Physiol.* **48**, 512 (1919). — *Weed and Hughson*: Intracranial venous pressure and cerebrospinal fluid pressure as effected by the intravenous injection of solutions of various concentrations. *Amer. J. Physiol.* **54**, 130 (1921). — Systematic effects on the intravenous injection of solutions of various concentrations with especial reference to the cerebrospinal fluid. *Amer. J. Physiol.* **58**, 53 (1921). — *Wislocki and Putnam*: Absorption from tbc. ventricles in experiment produced internal hydrocephal. *Amer. J. Anat.* **29**, 313 (1921).

---