

(Aus der Privat-Nervenheilanstalt Wyss. Münchenbuchsee, Schweiz.)

Beitrag zur Frage der Bluthirnschranke.

II. Mitteilung.

Von
H. Schmid.

(Eingegangen am 2. November 1934.)

Die Diskussion der Schrankenprobleme des Zentralnervensystems nimmt in der psychiatrisch-neurologischen Literatur der letzten Jahre einen immer größeren Raum ein; ich erinnere in dieser Hinsicht an die großen, auf der deutschen Psychiatertagung im Frühling 1932 in Bonn gehaltenen Referate von *Walter, Spatz, Kafka*, die das Problem von den verschiedensten Seiten eingehend beleuchtet haben und deren Arbeiten als Querschnitt des heutigen Wissens und Tatsachenmaterials betrachtet werden können. Auch ist die einschlägige Literatur so breit berücksichtigt worden in diesen Arbeiten, daß sich ein weiteres Eingehen darauf erübrigt. Mehr aber als alles Positive zeigen uns gerade diese kritischen und von mit den besten Kennern der Materie verfaßten Zusammenstellungen, daß das, was wir heute wissen, eigentlich nur den Anfang, die Grundsteine darstellt auf einem Gebiet, dessen Bearbeitung in theoretischer und wohl auch therapeutischer Hinsicht noch reiche Früchte tragen wird.

Von den theoretisch in Betracht kommenden drei verschiedenen Schranken, für welche ich auf die in der Arbeit von *Spatz* aufgezeichneten Schemata verweise, kennen wir genauer nur zwei, nämlich die Blutliquor- und die Bluthirnschranke. Während nach den klassischen Experimenten *Goldmanns* eigentlich nur eine Schranke angenommen wurde, und sich sowohl *Lina Stern* mit ihren zahlreichen Schülern, *Monakow* und in jüngster Zeit besonders *Hauptmann* speziell für die Existenz und biologische Wichtigkeit der Blutliquorschranke eingesetzt haben (ich erinnere besonders an *Hauptmanns* wichtige Schrift: „Der Weg über den Liquor“), haben in der letzten Zeit unter der Führung *Walters*, der zuerst den Begriff der Bluthirnschranke geprägt hat, verschiedene Autoren zeigen können, daß der Weg über den Liquor nicht der einzige ist, durch welchen ein Stoffaustausch zwischen dem übrigen Körper, speziell dem Blute, und dem Zentralnervensystem möglich ist. An Hand von Farbstoffversuchen am lebenden Tier haben sowohl *Friedemann* und *Elkeles* als auch *Schmid* zeigen können, daß ein Weg direkt aus dem Blute in das Parenchym des Zentralnervensystems möglich ist, ohne daß dabei der in Betracht kommende Farbstoff, sei es nun Alizarinblau oder Prune pure, welche zwei Farbstoffe in den

betreffenden Experimenten verwendet wurden, im Liquor nachgewiesen werden konnten. Wir konnten, was besonders wichtig ist, im Hinblick auf Goldmanns zweites Experiment (intrazisternale Farbstoffzufuhr) mit dem Prune pure zeigen, daß der Farbstoff analog wie das bei den meisten Farbstoffversuchen auf diesem Gebiete verwendete Trypanblau beim Eindringen in das Zentralnervensystem stark giftig wirkt. In der diesbezüglichen Arbeit haben wir auch eine Abbildung publiziert, in welcher eine diffuse Anfärbung von Ganglienzellen mitsamt den Kernen zu sehen ist. Es zeigt dies, daß an sich die Ganglienzelle sich im Prinzip nicht anders verhält, wie jede andere, überhaupt speicherungsfähige Körperzelle auch, was übrigens schon viel früher Goldmann in seinen klassisch gewordenen Trypanblauversuchen gezeigt hat. Die in unseren Prune-pure-Versuchen aufgetretene diffuse Durchtränkungsfärbung konnte nur deshalb zustande kommen, weil die Tiere im akuten Versuch so rasch zugrunde gingen, daß eine granuläre Speicherung, die im Prinzip einer intracellulären Eliminierung gleichkommt, nicht mehr durchgeführt werden konnte. (Chronische Versuche mit exzessiv kleinen Farbstoffmengen wurden damals leider nicht angestellt und konnten nicht weiter gemacht werden, weil der Farbstoff nicht mehr erhältlich ist.)

Es fragt sich nun, *wo* der eigentliche Ort der Bluthirnschranke ist. Daß es nicht, wie seinerzeit Goldmann angenommen hat, die Plexus sind, ist sicher; diese bilden höchstens einen Teil der Blutliquorschranke, deren anderer wohl in den Meningealgefäß zu suchen ist. Spatz kommt in seinem Bonner Referate und in seiner Arbeit über die Stoffwechselverhältnisse des Zentralorgans im Lichte der vitalen Färbung zum Schlusse, daß offenbar die Capillarwand, respektive das Endothel der Gefäße die Schranke darstelle und daß sich das ganze Schrankenproblem auf das Permeabilitätsproblem an sich reduziere, respektive einen Sonderfall desselben darstelle. Für seine Auffassung, die nicht unbestritten ist, scheinen eine gute Reihe von Indizien zu sprechen. Wir selber haben in unserer diesbezüglichen Arbeit die Frage der Schrankenlokalisation offen gelassen; es scheint uns aber heute je länger desto mehr, daß wohl in den meisten Fällen das Gefäßendothel eine wesentliche Rolle in diesem ganzen Funktionskomplex spielt, wenn auch nicht eine so ausschließliche, wie sie Spatz vermutet. Wir konnten vor kurzem zeigen, daß sich das Zentralnervensystem des Kaninchens einer cutanen Vaccinierung gegenüber anders verhält, wenn das Tier einfach vacciniert wird, oder wenn es vorher mit einem sauren kolloidalen Farbstoff gespeichert wird. Während nämlich beim nicht gespeicherten Tier niemals eine Encephalitis auftritt, können unter noch nicht genau bekannten Bedingungen bei den gespeicherten Encephalitiden auftreten. Es war mir bei den Versuchen zu der erwähnten Arbeit gelungen mit großer Regelmäßigkeit Encephalitis bei Trypanblautieren zu erzeugen, während

im Berner serologischen Institut die gleichen Versuche auch an Kaninchen, durch *Zurukzoglu* und *Mündel* durchgeführt, bisher zu keinem positiven Ergebnis geführt haben. Wir vertraten in der Stellungnahme zu unseren Versuchsergebnissen die These von *van Bogaert*, daß offenbar gewisse Korrelationserscheinungen zwischen dem ektodermalen Anteil der Haut und dem genetisch ebenfalls ektodermalen Zentralnervensystem in der Weise bestünden, als daß bei Verhinderung der cutanen Allergie das Zentralnervensystem versuche, allergisierend zu wirken und dabei encephalitisch erkranken, worin wir ein Analogon sehen zu *van Bogaerts* klinischen Beobachtungen bei exanthematischen Infektionen. Wenn das Endothel der Gefäße allein der Ort der Schranke wäre, so wäre meines Erachtens nicht einzusehen, warum die vitale Blockierung des Retikuloendothels und der ektodermalen Hautanteile die Permeabilität der Hirncapillaren derart verändern könnte, daß das Vaccinevirus eindringen könnte.

Des weiteren haben *Behnsen* und *Blotevogel* nachweisen können, daß bei jugendlichen Tieren eine Speicherung in Nervenzellen eintreten kann, auch ohne daß irgendwie das intracerebrale Gefäßnetz geschädigt worden wäre. Dies zeigt, wie auch *Spatz* einräumt, daß offenbar die vasculäre Schranke in der Jugend nicht so dicht ist, wie später, und dadurch wird seine Ansicht von der Schutzwirkung der vasculären Schranke doch nicht unwesentlich beeinträchtigt; er führt dafür selber die Tatsache des Kernikterus beim Neugeborenen an.

In letzter Zeit haben uns Zufallbefunde aber doch gezeigt, daß die sonst so wohl fundierten Auffassungen von *Spatz* nicht allgemeine Gültigkeit haben können. Im Verlauf von vergleichend-anatomischen Untersuchungen, denen die Frage zugrunde lag, ob in der ganzen Vertebratenreihe das Zentralnervensystem einem paraneural einverleibten sauren kolloiden Farbstoff (Trypanblau) sich gleich wie dasjenige des Säugers verhalte, mithin eine allgemein gültige Gesetzmäßigkeit den Ausfall des 1. *Goldmannschen* Experiments regle, fiel auf, daß bei den untersuchten Selachieren (*Scyllium catulus*) extravasale Farbstoffansammlungen da und dort im Parenchym des Zentralnervensystems festzustellen waren. Es erschien uns wichtig, diesen Befunden bei ihrer prinzipiellen Bedeutung genauer nachzugehen, um so mehr als daß es sich nicht auf einen schlechten Zustand der Tiere zurückführen ließ, da die Versuche an frischgefangenen Scyllien und an Ort und Stelle im Institut Arago der Sorbonne in Banyuls sur Mer vorgenommen worden waren, wo alle Bedingungen für sachgemäßes Milieu usw. vorliegen.

Ganz allgemein ist zu sagen, daß bei Selachiern das Speicherungsbild im ganzen etwas anders ausfällt als bei anderen Wirbeltieren. Da hier ein eigentliches Retikuloendothelsystem, wie es beim Säuger vorhanden ist, fehlt, so fehlt auch die Speicherung in den Histiocyten, in der Leber

ist sie auch bei großen Farbstoffmengen, die den Tieren paraneurär beigebracht werden können, minimal klein. Als Hauptträger des Farbstoffs müssen die Erythrocyten angesehen werden, aber auch wohl nur unter bestimmten Bedingungen, denn auch sie sind nur in einem kleinen Prozentsatz, dann aber allerdings intensiv, in ihrem plasmatischen Anteil gefärbt, während der Kern regelmäßig ungefärbt bleibt. Damit fällt meines Erachtens der Einwand, daß es sich hier um absterbende oder sonstwie geschädigte Elemente handle, dahin. Offenbar finden sich bei den gespeicherten Erythrocyten andere kolloide Zustände funktioneller Natur als bei den nichtgespeicherten. (Oxydationsstufen des Hämoglobins?) Weil die flüssigen Blutanteile einen großen Teil des angebotenen Farbstoffes lange zurückhalten, sehen auch relativ zu den Säugern sehr hoch gespeicherte Tiere bei der Sektion nie so tiefblau aus, wie etwa hochgetriebene Kaninchen. Die Muskulatur nimmt meist nur eine relative blasses Färbung an, ebenso die inneren Organe. Das Zentralnervensystem bekommt bei hochgetriebener Speicherung makroskopisch einen leicht bläulichen Ton, der bei dem Fehlen differenzierter Meningen nicht auf eine Speicherung daselbst zurückgeführt werden kann, und der zudem auch auf Querschnitten bemerkt wird. Der Grund zu dieser schwachen, oft nur hauchartigen blauen Verfärbung des Zentralorgans liegt zur Hauptsache sicher in dem Farbstoffgehalt des Gehirnblutes; allein aber kann, einigermaßen gleiche Vascularisierung vorausgesetzt, dies doch nicht der Grund sein, warum diese Verfärbung in caudaleren und speziell basaleren Anteilen diese blaue Tönung deutlich stärker ist als in den rostralen und dorsalen Gebieten. Mikroskopisch zeigt es sich, daß zwar wohl der Großteil dieser Tönung auf den blau-violettgefärbten Gefäßinhalt, speziell die gefällten und gefärbten Plasmamassen zurückzuführen ist, daß aber doch, und dies scheint mir da auch der prinzipiell wichtige Befund zu sein, extravasale Farbstoffablagerungen im Parenchym anzutreffen sind, ohne daß, was ja bei der gewählten Applikationsart des Farbstoffs auch nicht zu erwarten war, das Gefäßendothel morphologische Veränderungen irgendwelcher Art aufgewiesen hätte. Es handelt sich bei diesen extravasalen im Parenchym liegenden Farbstoffansammlungen um einzelne Zellen, die den Farbstoff sehr intensiv gespeichert haben, und die, wie dies die Abbildung zeigt, oft weit von vorbeiziehenden Gefäßen entfernt sind. Da meine Untersuchungen an Schnittserien gemacht wurden, entkräftet sich auch der naheliegende Einwand, daß zwar im vorliegenden Schnitt kein Gefäß zu sehen sei, daß solche aber in nahe darüber oder darunter gelegenen Gewebsanteilen hätten liegen können. Das Gefäßendothel scheint, wie das ja bei den Säugern bei hochgetriebener Speicherung auch der Fall ist, nur ganz selten das Trypanblau zu speichern, auf jeden Fall habe ich in vielen hunderten von Schnitten aus Hirnen von 7 Tieren verschiedenen Alters (etwa 15 bis 50 cm Länge) nur sehr

wenig gespeicherte Endothelzellen gesehen. Damit scheint mir die Ansicht von *Spatz*, daß das anatomische Substrat der Bluthirnschranke durch die Innenhaut der intracerebralen Gefäße dargestellt werde, im Prinzip durchbrochen zu sein. (Punkte VI und VII seiner Zusammenfassung). Allerdings macht *Spatz* selber eine Restriktion seiner Hypothese, wenn er S. 350 sagt: „Die Blutgehirnschranke ist für das Trypanblau praktisch impermeabel. Trypanblau, das bei sehr hohem Farbstoffspiegel im Blut, die Bluthirnschranke doch überschreitet, wird von Histiocyten der Hirngefäßwände gebunden. Diese Speicherung hält sich aber stets in sehr engen Grenzen, weil eben nur ganz geringe Mengen des Farbstoffes überreten“. Die Farbstoffspeicherung, resp. das Angebot, war nun in meinen Fällen zwar nicht unbeträchtlich, aber auch nicht besonders groß, betrug es doch im höchsten Falle für einen etwa 40 cm langen Hai 12 ccm einer 0,5% Lösung, die ihm im Verlauf einer Woche einverleibt wurden. Das Wichtigste was hier gegen die *Spatzsche* und für die *Mendelsche* Auffassung spricht, der bekanntlich die Annahme vertritt, daß an sich geschädigte Nervenzellen auch bei intakten Gefäß- resp. Endothelapparat, Trypanblau speichern könnten, liegt meines Erachtens nun im morphologischen Speicherungsbild der bei meinen Scylliumversuchen speichernden Nervenzellen. Daß es sich um solche und nicht um gliöse oder vasculäre Zellen handelt, die den Farbstoff aufgenommen haben, geht aus *Nissl*-Präparaten vom gleichen Stück hervor, die ganz knapp auf die Schnitte, die speichernde Zellen gezeigt haben, entnommen wurden. Natürlich konnte bei der verwendeten Fixation (Formol und Bouin) kein eigentliches Äquivalentbild im strengsten Sinne der *Nisslschen* Auffassung gewonnen werden, aber es ließ sich doch morphologisch einwandfrei feststellen, daß es sich sicher um Ganglienzellen handeln mußte. Die Art der Speicherung nun ergibt eindeutig, daß es sich um in ihrer Vitalität geschädigte Zellen handeln muß; wir wissen aus zahllosen Versuchen, daß die Nervenzelle im gesunden Zustande (z. B. im *Goldmannschen* Experiment II) feingranular speichert, während das hier gefundene Bild eher das einer sehr intensiven diffusen Durchtränkung, die auch den Kern mit einbezieht, ist. Die Kernanfärbung an sich deutet, so wie unsere Kenntnisse in solchen Dingen heute liegen, ohne weiteres auf eine schwere Schädigung der betreffenden Zelle hin. Allerdings finden sich in den diffus gefärbten Zellen ab und zu auch vereinzelte dunkle Granula, so daß die Annahme meines Erachtens gerechtfertigt ist, die an sich zwar noch lebenden, aber doch in ihrer Vitalität geschädigten Zellen hätten den Versuch einer intrzellulären Eliminierung durch granuläre Speicherung noch versucht.

Damit kommen wir zu der prinzipiell außerordentlich wichtigen Frage, ob die vital vollkräftige Nervenzelle von sich aus die Möglichkeit habe, Gifte von der Art semikolloider saurer Substanzen, wie das

Trypanblau eine darstellt, an ihrer eigenen Oberfläche aufzuhalten, resp. sie nicht in ihren Stoffwechsel aufzunehmen. Denn, wenn schon, und sei es auch in minimalen Quantitäten Trypanblau innerhalb des nervösen Parenchyms gefunden wird, so hat es sicherlich die Gefäßwand überschritten. Spatz selbst gibt zu, daß dies bei einem Überangebot von seiten des Blutes der Fall sein könne, und seine Interpretation des 2. Goldmannschen Experimentes scheint ihm hier, speziell erhärtet durch die Leichenversuche, recht zu geben, wenn er das Eindringen des Farbstoffes vom Liquor als „auf breiter Front“ genau analog der Diffusion in eine Gelatinemasse, angibt. Hier handelt es sich aber um die andere Frage, da wir keinen Farbstoff in den Liquor gebracht haben. Es besteht auch optisch in den reichlichen körnig-fädigen intraventrikulären Niederschlägen kein Anhaltspunkt für das Vorhandensein von Trypanblau in den Liquorräumen. Das zeigt, daß die Blutliquorschranke intakt geblieben ist, die Färbung der einzelnen Zellen also auf ein partielles Versagen der Bluthirnschranke zurückzuführen ist. Wäre nun, nach der Spatzschen Hypothese tatsächlich und ausschließlich die Gefäßwand der Ort der Schranke, so könnten die vereinzelten, stark diffus gefärbten Zellen gar nicht vorkommen. Damit fällt die Annahme, daß die Gefäßwand alleiniger Sitz der Bluthirnschranke ist, dahin. Wohl vermag sie den Großteil der giftigen Stoffe, in diesem Falle das Trypanblau, zurückzuhalten, aber ein ganz geringer Prozentsatz des im Blute angebotenen Farbstoffes muß die Schranke durchdringen und ist wahrscheinlich im Parenchym in einer optisch nicht mehr faßbaren Verdünnung vorhanden. Diese minimalen Farbstoffmengen werden sich, einmal im Parenchym verhalten, wie wenn der Farbstoff intraneural eingebbracht worden wäre, d. h. von der überschrittenen Gefäßwand, „in breiter Front“, in die Gewebsbestandteile, die sich ihm dann als kolloide Masse, ähnlich einem Gel, darbietet, hineindiffundieren. Die adventitiellen Histiozyten der Säugetiere fehlen den Selachieren; es ist also nicht möglich, daß diese geringen Farbstoffmengen von ihnen abgefangen werden. Die vital vollkräftigen Zellelemente nun eliminieren den angebotenen Farbstoff wohl kaum aktiv, da die Ergebnisse des 2. Goldmannschen Experimentes dagegen zu sprechen scheinen. Die Tatsache der granulären Speicherung bei Zufuhr des Farbstoffes intraneural spricht aber dafür, daß, wenigstens bei einem höheren Farbstoffangebot direkt ins Gewebe, die Zelle sich offenbar mit ihm „auseinander setzt“ und die physikalisch-chemisch und toxikologisch differente gelöste Zustandsform in die wohl weniger oder gar nicht schädliche granuläre überzuführen versucht. Bei einem so minimalen Angebot, wie es offenbar bei gewissen Tierarten nach Überschreiten der vasculären Schranke zustande kommt, scheint die Reaktion darauf bei der gesunden Zelle eine wesentlich geringere zu sein oder sogar zu fehlen. Ist deren Vitalität aber herabgesetzt oder sogar teilweise erloschen, so ist offenbar

das Verhalten ein anderes, indem in geschädigten, ektodermalen Zellen eine Anreicherung des Farbstoffes stattfinden kann. Damit entstehen lokale Diffusionsgefälle, und so kann es hier zu sehr starken Anreicherungen kommen, da dann der in der Umgebung dieser geschädigten Zelle vorhandene Farbstoff dahin diffundiert und sich daselbst so anreichert, daß er optisch faßbar wird. Dies würde uns bis zu einem gewissen Grade auch erklären, warum keine körnige Speicherung auftritt, da wir damit zu rechnen haben, daß das in statu moriendi oder sogar als totes Kolloid vorhandene Plasma keine selektive Speicherungskraft mehr besitzt, sondern ähnlich diffus den Farbstoff aufnimmt wie etwa ein Gelatinegel im Reagenzglasversuch. Ob mit dieser Erklärung auch ein Grund gefunden ist für die leichte Änderung der Farbnuance, die hier vorliegt, oder ob diese durch ein verändertes p_H der betreffenden Zellen bedingt ist, bleibt dahingestellt.

Die Spatzsche Annahme, daß das Problem der Bluthirnschranke nichts anderes „als ein Teilproblem des Problems der Durchlässigkeit der Capillaren überhaupt“ darstelle, kann nach diesen Befunden an *Scylium catulus* meines Erachtens in dieser allgemeinen Form nicht aufrecht erhalten bleiben, wenn auch bei höheren Wirbeltieren diese Ansicht zu Recht besteht. Es ist uns wenigstens bei vielen Versuchen an solchen, die mit Trypanblau und anderen sauren Farbstoffen durchgeführt worden sind, nie ein Befund unterlaufen, der gegen seine Ansicht gesprochen hätte, mit Ausnahme der schon erwähnten Encephalitisversuche mit Vaccinevirus. Nun besteht aber doch zwischen einem Farbstoff und einem lebenden und pathogenen Virus ein so grundlegender Unterschied, daß wir nicht ohne weiteres das eine für das andere setzen können. Denn sonst müßte zwischen den beiden Goldmannschen Experimenten nicht der so wesentliche Unterschied herrschen, wie er tatsächlich vorhanden ist und ihnen für immer ihre prinzipielle Bedeutung verleiht.

Walter nimmt an, daß die Bluthirnschranke „im Gegensatz zu den beiden ersten Schranken (Scilicet, Blutliquor und Bluthirnschranke) wahrscheinlich kolloid durchlässig ist“. Sie umfaßt nach ihm das Capillargebiet des Hirns, eine Ansicht, der wir uns naturgemäß völlig anschließen und die, so viel ich sehe, nirgends ernstlich diskutiert wird. Es fragt sich nun, ob sie nicht *mehr* umfaßt als das morphologisch und physiologisch wohl faßbare Gebiet der Capillarwand. Wir sagten in unserer ersten Mitteilung, über die Bluthirnschranke: „Dabei ist es aber noch nicht entschieden, ob es sich hier um ein morphologisch differenziertes oder differenzierbares Gebilde handle, oder um eine funktionelle Besonderheit in den zu durchdringenden ekto- und mesodermalen Gewebsanteilen“. Diese Ansicht wird meines Erachtens durch die jetzigen Befunde an *Scylium* dahin präzisiert, daß wenigstens ein Teil der Schranke und, wie ich feststellen möchte, offenbar ihr wesentlichster,

in der Gefäß- resp. Capillarinnenhaut, wie *Spatz* die annimmt, zu suchen ist. Die Auffassung dieses Autors sollte aber unserer Meinung nach dahin erweitert werden, daß außer diesem morphologischen und, wie er selber angibt, nicht absolut dichtem Grenz- resp. Schrankenorgan noch physikalisch - chemische funktionelle Abschrankungsmöglichkeiten jenseits des Endothels bestehen. Die *Mendelschen* Versuche, daß Schädigung der Nervenzellen allein zur Farbstoffaufnahme führe, gewinnen vom Blickpunkt unserer Scylliumversuche eine neue Bestätigung, die vielleicht noch beweisender sind als seine eigenen Befunde, da bei unseren Experimenten nicht die geringste Verletzung oder exogene Läsion des Zentralnervensystems stattgefunden hat. Voraussetzung für die Färbung geschädigter Nervenzellen ist aber notgedrungen die Überschreitung oder aber die Umgehung des vasculären Schrankenanteils.

Das Problem der Bluthirnschranke würde sich nach unseren Scylliumbefunden unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden, aber noch nicht einheitlichen Ansichten etwa folgendermaßen gestalten:

Es muß eine funktionelle Differenzierung angestrebt werden zwischen insbesondere der Blutliquor- und Bluthirnschranke. Ansätze dazu sind vorhanden; so vertritt *Kafka* die Ansicht, daß der Blutliquorweg dem Gehirn Flüssigkeit und Stoffe, die der Funktionsbereitschaft der Nervenzellen dienten, zuführe, während der Blutgehirnweg mehr der eigentlichen Ernährung des Nervengewebes diene, also verschiedene Wege für die Zufuhr von Reiz- und Nährstoffen. Dies ist notwendig, einmal um die Richtigkeit der *Kafkaschen* Auffassung zu überprüfen und weiter, um durch eine eventuelle experimentelle Ausschaltung der Blutliquorschranke die Bedeutung der Bluthirnschranke sicherzustellen und ihre morphologischen Substrate wenn möglich genau festzulegen.

Daß, generell gesprochen, die Capillarendothelien nicht *allein* die Träger der Schrankenfunktion sein können, scheint nach unseren Befunden klar zu sein. Es scheint mir auch aus physiologischen Erwägungen heraus nicht gut möglich, ihnen diese so überaus wichtige Funktion allein zuzuteilen, wenn man bedenkt, daß die Anforderungen an Aufbaumaterial und die Abgabe der Schlackenprodukte offenbar unter den so rasch und stark wechselnden Beanspruchungen des Zentralnervensystems resp. einzelner Teile davon ebenso rasch und stark wechseln. Die Vascularisation des Zentralnervensystems, so gut sie im Verhältnis zu andern Organen auch ist, könnte dieser Beanspruchung wohl kaum gewachsen sein, wenn nicht noch extravasculäre und infolgedessen intraparenchymatöse Verteilungs- und Abschrankungsmechanismen vorhanden wären. Diese haben wir wohl kaum in speziellen morphologisch exakt differenzierbaren Strukturen zu suchen, wie *Gärtner* sie z. B. in der Limitans gliae perivascularis sieht, sondern in ultramikroskopischen funktionellen, chemisch - physikalischen Grenzflächen. Die *Mendelsche* Auffassung käme damit gegen *Spatz* wieder

zu Recht wie meine Scylliumbefunde mir darzutun scheinen. Eine conditio sine qua non dafür und in dieser Beziehung scheint mir die Spatzsche Auffassung entgegen *Mendel* entschieden richtig zu sein, ist die vorherige Überschreitung resp. Durchbrechung der Bluthirnschranke.

Die scheinbaren Gegensätze dieser beiden Autoren lassen sich unserer Ansicht nach bei einer weniger an das rein Morphologische gebundenen Einstellung leicht überbrücken, wenn wir zwar im intracerebralen Capillarendothel einen wesentlichen Teil der Bluthirnschranke annehmen, was es zweifellos auch darstellt, daneben aber den ektodermalen Gewebelementen eine gewisse Selbständigkeit, eine selektive Permeabilität zugestehen. Gerade das hier vorliegende Beispiel der Färbung von vital geschädigten Zellen scheint mir dafür zu sprechen. Infolge der daselbst herrschenden nekrobiotischen Vorgänge kommt es zu Zustandsänderungen der kolloiden Systeme, die wir als Dehydratation und Synärese kennen. Eine wie große Bedeutung diese kolloid-chemischen Vorgänge in der Histologie des Zentralnervensystems haben, hat in der letzten Zeit von *Braunmühl* in einer Reihe bedeutsamer Arbeiten aufgezeigt. Wenn wir sagten, daß in geschädigten Zellen eine Farbstoffanreicherung stattfinden kann, so dachten wir an die nekrobiotische Synärese des Plasmas. Wir wissen aber auch durch von *Möllendorff*, daß dichtere Strukturen Farbstoffe, die in sie eingedrungen sind, besser festhalten und weniger gut abgeben, als lockerer gebaute. Dadurch lassen sich auch die früher erwähnten Diffusionsströme erklären, die zu einer so hohen Farbstoffkonzentration führen, daß die Zellen die starke Färbung annehmen, die sie in unseren Präparaten zeigen. Mit der Annahme synäretisch-dehydratativer Vorgänge in den nekrobiotischen Zellen läßt sich auch erklären, warum die Speicherung diffus und nicht grob granulär ist. Die Diffusität ist wohl nur eine optische, da die Granula innerhalb der Maschen des Synäretikums ultramikroskopisch sind.

Auf eines muß, zum Schlusse, noch aufmerksam gemacht werden, das mir zur Klärung dieser schwierigen Fragen unerlässlich scheint. Die hier mitgeteilten Befunde sind vereinzelt soweit ich die Literatur übersehe. Sie sind an einer Tierspezies gemacht, die, im Verhältnis zu Säugern und andern höheren differenzierten Vertebraten ein, phylogenetisch gesprochen, sehr hohes Alter hat. Das schafft a priori Verhältnisse, die nicht ohne weiteres auf phylogenetisch jüngere Formen übertragen werden können. Sollte es sich bei Nachuntersuchungen zeigen, daß nur Haie, die ja meines Wissens die stammesgeschichtlich ältesten Wirbeltiere sind, abgesehen von für Experimente dieser Art viel schwerer zugänglichen Ganoiden, dieses Verhalten der Bluthirnschranke aufweisen, so müßte dies als ein primitiveres Verhalten und eine weniger differenzierte Stufe derselben angesehen werden.

Zusammenfassung.

1. Es konnte am Beispiel eines Selachiers, *Scyllium catulus*, dargestellt werden, daß saure kolloide Farbstoffe das Endothel der Gehirnkapillaren überschreiten können. Damit kann dieses wenigstens nicht als alleiniger Sitz der Bluthirnschranke angesehen werden. Die *Spatzsche Annahme* vom alleinigen Sitz der Bluthirnschranke daselbst wird dadurch im Prinzip widerlegt.

2. Es konnten extravasale und intraparenchymatöse Farbstoffansammlungen in Nervenzellen festgestellt werden. Diese beschränken sich aber auf offensichtlich in ihrer Vitalität geschädigte Zellen, was aus der diffusen Färbung derselben hervorgeht. Die Annahme von *Mendel*, daß Schädigung der Zelle zu Farbstoffaufnahme führe, wird damit zum Teil bestätigt.

3. Die Farbstoffverteilung innerhalb und außerhalb der Gehirnkapillaren zwingt uns zum Schlusse, daß der größte Teil des Farbstoffes, der *Spatzschen Annahme* gemäß, durch das Gefäßendothel zurückgehalten wird, mithin letzteres als ein wesentlichster Teil der Schranke anzusehen ist (gegen *Mendel*).

4. Die Färbung der nekrobiotischen Zellen ist auf kolloide Veränderungen des Plasmas, Dehydratation und Synärese, zurückzuführen.

5. Möglicherweise handelt es sich bei der speziellen Natur der untersuchten Tiere um ein phylogenetisch altes und primitiveres Verhalten der Bluthirnschranke.

Literaturverzeichnis.

- Bechhold*: Medizinische Kolloidlehre. Dresden: Theodor Steinkopff 1933—34.—
Behnson: Münch. med. Wschr. **1926**, 1145. — *van Bogaert*: Rev. belge Sci. méd. **5**, H. 6 (1933). — *von Braunmühl*: Fortschr. Neurol. **6**, H. 5 (1934). — *Friedemann u. Elkeles*: Dtsch. med. Wschr. **46** (1931). — *Gärtner*: Z. Biol. **86** (1927). — *Gellhorn*: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929. — *Goldmann, E.*: Abh. preuß. Akad. Wiss. Physik.-math. Kl. **1913**, Nr 1. — *Hauptmann*: Klin. Wschr. **1925**, 1227. — *Kafka, V.*: Arch. f. Psychiatr. **101**, H. 2 (1933). — *Mendel*: Z. Neur. **117** (1928). — *Schmid*: Arch. f. Psychiatr. **95** (1931). — Schweiz. Arch. Neur. **32** (1934). — *Spatz, H.*: Arch. f. Psychiatr. **101**, H. 2 (1933). — *Stern Lina und Schüler*: Große Anzahl von Mitteilungen. Vgl. Literaturverzeichnis in der Arbeit von *Spatz*. — *Walter, Fr. K.*: Z. Neur. **128** (1930). — Arch. f. Psychiatr. **101**, H. 2 (1933).