

(Aus dem Pathologischen Institut der Ernst Moritz Arndt-Universität zu Greifswald
[Direktor: Prof. Dr. H. Loeschke].)

Untersuchungen über die Resorptionswege und Saftströme des Zentralnervensystems.

Von
Dr. G. Bauer.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Oktober 1936.)

Die Frage nach der Bedeutung des Liquors für das Gehirn und Rückenmark und nach den beiderseitigen Beziehungen eines Stoffaustausches hat schon seit langem die Forschung beschäftigt, ohne bisher zu einer befriedigenden Klärung gekommen zu sein. Daß ein Austausch zwischen beiden besteht und die Aufgabe des Liquors nicht nur die einer mechanischen Schutzeinrichtung ist, erscheint heute nicht mehr zweifelhaft. Aber auf welchen Bahnen solche Vorgänge stattfinden, ob sie vielleicht auf einer reinen Diffusion beruhen oder ob es daneben vorgebildete und mit Vorliebe benutzte Wege gibt, darüber herrschen vorläufig noch wesentliche Meinungsverschiedenheiten.

Die ersten Versuche, die sich die Klärung dieser Frage zur Aufgabe machten, bestanden in Farbstoffinjektionen in das frisch herausgenommene Gehirn bzw. Rückenmark. Auf Grund solcher Versuche, vor allem am frischen Kalbsrückenmark, berichtet erstmalig *His* in seiner 1865 erschienenen Arbeit „über ein perivaskuläres Kanalsystem in den nervösen Zentralorganen“, daß die durch einen Einstich eingespritzte farbige Masse von der Einstichwunde aus in ein Kanalwerk perivaskulärer Räume eindringt; auch von den Blutgefäßen aus seien diese Räume zu füllen, indem er die Injektion forcierte und die hierdurch entstehenden Extravasate einen zylindrischen Mantel um die Gefäße bildeten. Weiter spricht er von ringförmigen Farbhöfen, die in den Rückenmark- und Gehirnschnitten „die größeren Zellen“ umgeben, glaubt aber nicht, daß diese pericellulären Räume mit dem System der perivaskulären Kanäle in Verbindung stehen. Zusammengefaßt kommt *His* zu der Vorstellung, „daß die um die Gefäße gelegenen Räume Lymphräume sind, die an der Oberfläche zunächst in epicerebrale Lacunen und von da in die Lymphröhren der Pia einmünden“.

In einer ähnlichen Weise beschreibt *Obersteiner* „ein Spatium außerhalb der Adventitia als perivaskulären oder *Hisschen* Lymphraum“, daneben aber einen „beträchtlichen Hohlraum zwischen Adventitia und Muscularis als adventitiellen Lymphraum (*Virchow-Robinschen* Raum)“, der besonders gut an den Arterien zu erkennen sei. Er stellt sie „nur als Lymphräume im weiteren Sinne, als Spaltraum“ hin, die als Wurzeln der Lymphgefäße angesehen werden dürften; dabei mißt er den „perivaskulären“ (!) die größere Bedeutung bei. „An besonders glücklichen Injektionspräparaten (von Neugeborenen)“ glaubt er, „daß vom perivaskulären Raume her Gewebsspalten injizierbar sind, welche jede Ganglienzelle umgeben“, sog. pericelluläre Räume.

Bald aber wandte sich *Golgi* dagegen, daß diese *Obersteinerschen* Räume als vorgebildet anzusehen seien. Und später hat *Nissl* und nach ihm *Held* den

experimentellen Nachweis zu erbringen versucht, daß sie nur vorhanden sind nach Anwendung bestimmter fixierender und härtender Flüssigkeiten, insbesondere des Alkohols; man kann sie künstlich extrem weit machen, wenn man frische, der Leiche entnommene Blöcke vor weiterer Behandlung zunächst einige Zeit wässert; dasselbe tritt ein, wenn ante mortem Hirn- bzw. Rückenmarksödem bestanden hatte. *Nissl* sagt ferner, daß nicht einmal die Bezeichnung pericellulär für diese Räume zutrifft, da sie nicht nach außen von der Zelloberfläche liegen, sondern innerhalb des Zellprotoplasmas; bei dem Vorgang der Schrumpfung erweist sich als besonders resistent die Oberfläche der Ganglienzelle mit dem ihr angelagerten fibrillären und Golginetzapparat; vermittels dieses Apparates ist die Ganglienzelloberfläche fest mit ihrer Umgebung verbunden; dagegen zieht sich der weiche und offenbar stärker wasserhaltige Protoplasmaleib bei Wasserentziehung kräftig zusammen und daher kommt es, daß bei eintretender Schrumpfung der Riß stets innerhalb des Leibes der Zelle, meist unweit der Oberfläche erfolgt. Auch *Schröder* u. a. vertritt diese Ansicht. Die Untersuchungen von *Held* haben weiter gezeigt, daß ein sog. *Hisscher* Raum, zwischen Adventitia und der marginalen Gliamembran, nicht existiert, sondern vielmehr beide Grenzhäute fest miteinander verlötet sind. *Held* selbst äußert sich darüber, „daß die *Hisschen* Räume auf einer radikalen Zerstörung der Grenzschicht der Glia beruhen, ebenso wie die *Obersteinerschen* Räume auf einer Vernichtung der pericellulären Glia und ihrer Golginetze“. Und ähnlich beurteilt er die Angaben von *Nonne* und *Luca*, daß von den „extravasculären Räumen aus präformierte Gewebsspalten injizierbar sind, welche jede Ganglienzelle umgeben und als pericelluläre Räume sich darstellen“, und er hält dieses Ergebnis nur nach einer Zerstörung der Pia-Gliamembran für denkbar oder möglich.

Mit diesem Ergebnis, daß nur ein adventitieller Lymphraum besteht, und der Liquor allorts durch das Ependym bzw. die Pia-Gliamembran von der eigentlichen Hirn- bzw. Marksubstanz scharf getrennt sei, war der Streit zu einem gewissen Abschluß gekommen. Ein großer Vorwurf war gegen die bisherigen Methoden zu erheben, das völlig unphysiologische Vorgehen der Farbstoffinjektionen. Dem entgegen wies *Goldmann* einen Weg, der in scheinbar idealer Weise dem Problem der Saft- und Lymphwege näher zu treten vermochte, nämlich einem lebenden Tier Farbstoffe entweder in das Blut oder in den Liquor zu injizieren und so seine natürliche Ausbreitung und Weiterleitung zu verfolgen. Dabei traten zunächst einmal neue und wichtige Probleme auf. Denn es zeigte sich, daß im Gegensatz zum gesamten übrigen Körper die verschiedensten Stoffe nicht ohne weiteres aus dem Blut in die Hirn- bzw. Marksubstanz oder in den Liquor übertreten. Es mußte hier also eine „Schranke“ vorliegen, die ein Überschreiten bestimmter Stoffe verhindert bzw. reguliert. In einer schönen Reihe von Experimenten konnten später *Krebs* und *Wittgenstein* den Nachweis erbringen, daß bei intravenöser Injektion vorwiegend saure Farbstoffe in den Liquor und basische in die Hirnsubstanz überzugehen vermögen, aber im allgemeinen auch nur unter besonderen Bedingungen.

Zunächst war damit der Boden für die Annahme gegeben, die Ernährung des Gehirns allein über den Liquor abzuleiten. Während nach mancher Ansicht sämtliche Hirngefäße an der Liquorbildung beteiligt sind (*Jakoby*), sind viele der Meinung, daß für die Liquorproduktion

als alleinige Quelle der Plexus chorioideus anzusehen ist, der fraglos auch ausgesprochene regulatorische Eigenschaften hat, wofür unter anderen die von *Schapiro* neuerdings beschriebenen nervösen Endapparate im Plexus sprechen (*Kafka*). Unseres Erachtens ist die Lehre von *L. Stern* und ihrer Schule von reinem theoretischen Interesse, die behauptet, daß der Liquor vom Ventrikel durch das Gehirnparenchym zum Subarachnoidalraum durch Liquorspalten hindurchdringt, wobei er an die Nervenzellen alle notwendigen Ernährungsstoffe — nach *v. Monakow* einen wichtigen Teil davon — abgibt und Abfallstoffe dieser Zellen mit sich fortführt; sie nehmen gleichzeitig an, daß zwischen die Hirngefäße und das nervöse Parenchym überall Liquor eingeschaltet sei, der sog. intramurale Liquor, und sie leugnen die doch ohne Zweifel vorhandenen, offenen Foramina Luschkae und Magendii.

Es ist aber keineswegs wahrscheinlich, daß der kolloidarme Liquor nach der *Sternschen* Hypothese in der Lage ist, das Gehirn zu ernähren und diese Annahme ist unhaltbar auf Grund einfacher physiologischer Tatsachen: „1. Die Existenz der Capillaren im Zentralnervensystem (ZNS.) an sich und ihre Verteilung, daß die den größeren Stoffwechsel besitzende graue Substanz weit gefäßreicher ist als die weiße Substanz; anzunehmen, daß die Capillaren im ZNS. 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 ohne Bewußtseinsverlust vertragen wird; 3. der Kolloidreichtum besonders an Fett und Eiweiß des ZNS. und der Mangel gerade dieser Substanzen und ihrer Spaltprodukte im Liquor und zwar in der Kindheit und im hohen Alter, wo ein besonders starker An- und Abbau stattfindet, ohne Änderung des Liquors“ (*Walter*). An den Hirngefäßen selbst sind erst vor kurzem von *Penfield* (1932) Nerven gefunden worden.

Andererseits aber schließen *Penachietti* und *Negro* aus eigenen Versuchen, daß der Liquor für das Leben notwendig ist, und *Kafka* sieht ihn für die normale Gehirnfunktion als erforderlich an. Und fraglos bestehen engste Stoffwechselbeziehungen zwischen Liquor und Gehirn. Auf welchem Wege und in welcher Richtung? Wir haben nach *Kafka* unzählige Beweise dafür, daß einmal ein Stoffaustausch vom Gehirn zum Liquor in sehr umfangreicher und charakteristischer Weise erfolgt.

„Die Feststellungen von *Kral*, *Stary* und *Winternitz* über den hohen Magnesiumgehalt des Liquors, ferner jene von *Meyer-Bisch* über den Sulfatgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit sprechen neben vielen Beobachtungen dafür, daß auch schon normalerweise Stoffe aus dem Gehirn in den Liquor übertreten; daß das ganz besonders in pathologischen Fällen so ist, wissen wir, und ein großer Teil der Liquordiagnostik beruht ja darauf, daß Stoffe aus dem ZNS. in den Liquor übertreten, so daß *Boyd* in der Einleitung zu seinem Buche über die Cerebrospinalflüssigkeit vom Liquor sagt, daß er in seinen pathologischen Veränderungen gewissermaßen das

Geschehen im ZNS. widerspiegelt.“ So dürfte z. B. bei der Paralyse der größte Teil der die Wa.R. hervorrufenden Körper intramural gebildet sein und nur ein kleinerer Teil aus dem Blute stammen, was schon daraus hervorgeht, daß wir bei vollkommen negativer Wa.R. des Blutes eine stark positive Wa.R. der Cerebrospinalflüssigkeiten beobachten können. „Die Tatsache, daß der normale Ventrikelliquor keine Zellen und 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“ (*Walter*).

Umgekehrt haben wir Hinweise für einen Weg vom Liquor zum Gehirn. Hierbei nimmt *Walter* ebenfalls ein Membranproblem an und bezeichnet die Pia als „osmosensibel“, zumal sie im Gegensatz zur Arachnoidea nach *Ph. Stöhr* zahlreiche Nervenfasern und Endkörperchen hat; *Spatz* und *Kafka* sprechen sich gegen die Annahme einer Liquor-Hirnschranke aus. *Nañagas* u. a. schließt aus Farbstoffversuchen, daß auch normalerweise eine Liquorresorption durch das Ependym stattfindet. Lehrreich erscheinen die Versuche, die *Jorns* an künstlich hydrocephalen Tieren vornahm, bei denen er die Resorptionsgeschwindigkeit einer intraventrikulär eingespritzten Jodnatriumlösung durch die Kontrolle der Jodausscheidung im Urin verfolgte. Dabei schreibt er den Adergeflechten in den Hirnkammern auf Grund eigener Farbstoffversuche keine Bedeutung für die Resorption zu, sondern läßt diese durch die Hirnkammerwandungen hindurch stattfinden. Im Hinblick auf die *Sternsche* Hypothese soll besonders erwähnt werden, daß der Nachweis des völligen Abschlusses der Hirnkammern durch mehrmalige Suboccipital- und Lumbalpunktion festgestellt wurde, wobei alle Jodproben negativ ausfielen, d. h. daß hiermit ein Hindurchtreten des Jodnatrium durch die Hemisphären sehr unwahrscheinlich gemacht ist. Weiterhin spricht für einen direkten Liquor-Hirnweg die Tatsache, daß Stoffe, die in den Liquor direkt hineingebracht werden, schneller zur Wirkung gelangen und intensiver auf das ZNS. einwirken, als wenn die Einführung auf dem Wege der Blutbahn erfolgt. Auch die Annahme *Lewandowskys*, daß in vielen Fällen die besonders starke Einwirkung der Stoffe bei direkter Zuführung auf die größere wirksame Menge zurückzuführen sei, erklärt nicht alle Beobachtungen (*Kafka*). Über Versuche an Katzen berichtet *Heller*, daß mittelgroße Adrenalinosen nach intrazisternaler Injektion langandauernde, eventuell tödliche Blutdruckabnahmen hervorrufen.

Diese gegenseitigen Beziehungen berechtigen zu der Frage, ob wir durch den 2. *Goldmann*-Versuch, durch Farbstoffinjektionen in den Liquor, die Vorgänge klären können, ob sich damit bestimmte Bahnen nachweisen lassen oder ob nur eine reine Diffusion auftritt. Bei diesen Versuchen müssen wir einen grundsätzlichen Unterschied machen zwischen einem akuten und chronischen Versuch. Wir vermögen bis zu bestimmten Graden im chronischen Versuch die verschiedene Funktion der Zellen in ihrer Farbstoffspeicherung zu erkennen und etwaige Unter-

schiede der Zellarten festzustellen. Aber wie die *Spatz*schen Versuche zeigen, können wir damit keinen bevorzugten Weg des eindringenden Farbstoffes feststellen, sondern alle Zellen, Gefäß-, Glia- und Ganglienzellen nehmen an der granulären Speicherung teil, so daß dadurch das Bild vielleicht vorhandener Saftströme verwischt wird, zumal wenn wir z. B. die tieferliegenden einzelnen Trypanblau gespeicherten adventitiellen Zellen als Phagocytose werten wollen und nicht als Zeichen eines zentripetalen Farbstofftransportes im *Virchow-Robinschen* Raum. Über die von zahlreichen Untersuchern angestellten Farbstoffinjektionen hat *Spatz* so umfassend und kritisch berichtet, daß lediglich darauf hingewiesen werden darf. Es sollen nur einzelne Versuchsergebnisse im Rahmen dieser Arbeit kurz erwähnt werden. *Goldmann* selbst hat angenommen, das Trypanblau gelangt von dem subarachnoidalen Raum aus an den Gefäßen entlang in das zentralnervöse Gewebe bis zu den periganglionären Räumen. Andere wie *Tilney*, *van Hasselt*, *Kubie* und *Schultz* haben sich teilweise angeschlossen. *Weed* u. a. lehnt eine zentripetale Liquorstromrichtung ausdrücklich ab und glaubt auch nicht, daß physiologischerweise eine Liquorresorption in den Hirncapillaren stattfindet; nur unter unphysiologischen Bedingungen (hoher Druck, gleichzeitige intravenöse Injektion stark hypertotonischer Salzlösungen, Verbluten der Tiere aus der Carotis) sei es gelungen, die *Virchow-Robinschen* Räume zu injizieren. *Spatz* selber spricht sich vollständig gegen die Annahme eines elektiven Eindringens der angewendeten Farbstoffe in den perivascularären Räumen aus und vermutet in der stärkeren Tinktion der Gefäßwände, die innerhalb einer diffusen Durchtränkungszone liegen, nur ein physikalisch-chemisches Phänomen. Zwar leugnet er nicht, „daß histologisch eine Verbindung zwischen Subarachnoidalraum und *Virchow-Robinschen* Raum nachweisbar ist, aber die physiologische Bedeutung“ sei „experimentell nicht erwiesen“. Er nimmt nur eine gleichmäßige Diffusion, eine „diffuse Durchträngung“ in einer gleich tiefgehenden Zone an, wobei sich das Gehirn wie eine einheitliche kolloidale Masse verhält. Ebenso findet er an der Ventrikelinnenfläche eine nur etwas schmalere diffuse Farbzone und auch hier eine stärkere Tinktion der in ihr liegenden Gefäßwände, wobei er betont, daß das Trypanblau nur durch Diffusion dahingelangt sein könne. Dieselben Farbzonen wie am vitalen Tier beschreibt *Spatz* bei suboccipitaler Farbstoffinjektion an Tierleichen, nur findet er hier eine „diffuse Färbung“ des Gewebes. Er vergleicht die Farbstoffzonen mit den *Liesegang*schen Ringen im kolloidalen Medium. So wie sich das Trypanblau im Liquor nach den Gesetzen der Diffusion und Schwere verteilt (*Spatz*, *Sachs*, *Wilkins* und *Sams*), dringe der Farbstoff auch in das Gehirn ein. Man sähe niemals eine Färbung des nervösen Gewebes entlang einem größeren intracerebralen Gefäß, sondern nur eine Beziehung zu den Oberflächen. Die Versuche an Tierleichen sprächen unbedingt gegen bestehende intramurale Liquorströmungen. *Walter*,

Gaertner, Josephy u. a. wenden wohl mit Recht ein, daß die Versuche am lebenden Tier nichts für die normale Durchlässigkeit der Glimembran besagen, denn das Trypanblau sei ein Gift und schädige das Gewebe. Darauf erwidert zwar *Spatz*, daß auch geringe, keine klinische Reizung noch anatomisch meningitische Veränderungen machende Lösungen sie schnell durchdringen und daß ferner auch andere ungiftige Stoffe sofort die Membrana limitans gliae durchdringen, vorausgesetzt eine genügend feine Dispersität.

Bei diesen entgegengesetzten Auffassungen ist zunächst einmal nur die Frage zu beantworten, gibt es überhaupt präformierte Stoffwechselbahnen und lassen sich solche nachweisen. Dafür sprechen u. E. mancherlei physiologische Vorgänge. Bei den verschiedensten Arten von Entzündungen des ZNS. finden wir sehr häufig die perivasculären Zellinfiltrate im *Virchow-Robinschen* Raum und in der marginalen Grenzschicht. Das Infiltrat breitet sich einmal von den Leptomeningen aus an den Gefäßen entlang in die Rindensubstanz weiter aus; oder wie *Spielmeyer* von der Poliomyelitis beschreibt, kann es von der grauen Substanz aus in den Gefäßscheiden nach außen hin fortschreiten. Auch an der grundsätzlichen Existenz des *Virchow-Robinschen* Raumes im Bereich der feinsten Gefäße kann nicht gezweifelt werden, da er bei vielen entzündlichen Prozessen, z. B. Paralyse mit Infiltratzellen angefüllt ist und bei Stauungs- und atrophischen Prozessen oft eine so erhebliche Erweiterung erfährt, daß er histologisch leicht erkennbar ist (*Walter*). Er wird aber mit abnehmenden Kaliber der Gefäße enger und ist daher nur unter solchen Bedingungen um die Capillaren nachweisbar.

Ähnlich ist auch das Experiment von *Schaltenbrand* und *Bailey* zu werten, die Hefekeime in den Subarachnoidalraum hineinbrachten und die von hier aus in die adventitiellen Spalten hineinsproßten; dabei war kurz vor der Einmündung in den Subarachnoidalraum eine flaschenhalsförmige Einschnürung der Gefäßspalten zu erkennen, die als ringförmige Verdickung der Piascheide gedeutet wird (*Walter*).

Von besonderem Interesse mag der von *Fischer* veröffentlichte Fall über multiple Hirnmetastasen bei einem primären Bronchialcarcinom erscheinen. Bei den kleinsten, makroskopisch nicht sichtbaren Herden fand er in der weißen Substanz die Carcinomzellen um die Gefäße herum gelagert und in der grauen Substanz um die kleinsten Gefäße sowie um die Ganglienzellen angeordnet, welche die Tumorzellen wie ein Mantel umgaben und sich auch noch um die größeren Fortsätze herum weiter erstreckten. *Fischer* selbst urteilt darüber: es „sprechen diese Befunde sehr dafür, daß hier die Gewebskohärenz etwas geringer ist als anderswo; nun müssen wir uns vorstellen, daß die Gewebslymphe immer in der Richtung eines Druckgefälles fließt; sie wird dann immer die Stellen geringerer Gewebskohärenz vorziehen, da sie hier einen geringeren Widerstand zu überwinden hat. Durch diese Überlegung müssen wir zu dem Resultate gelangen, daß die Grenze zwischen den Ganglienzellen und dem anderen Nervengewebe eine Art Lymphspalt darstellt, welcher normalerweise ganz eng, pathologischerweise aber erweitert werden kann“, und „die hier beschriebenen Bilder möchten eine natürliche Injektion dieser Räume darstellen“.

Solche Befunde legen es nahe, an die Möglichkeit derartiger vorhandener, präformierter Wege zu denken. Bei dem Widerspruch zwischen den berichteten Auffassungen gaben Präparate, die auf einen Weg im letzteren Sinne hinwiesen und die Herr Professor *Loeschcke* freundlichst zur Verfügung stellte, den Anlaß zu weiteren eigenen Experimenten. Bei den Versuchen verwendeten wir junge und ausgewachsene Hunde, Kaninchen und Katzen. In der Regel wurden 1%ige Lösungen verschiedener Farbstoffe durch den *Plautschen* Suboccipitalstich in den Subarachnoidalraum injiziert, nachdem vorher eine möglichst entsprechende Menge Liquor abgelaufen war. Abweichungen sollen im einzelnen Fall im folgenden erwähnt werden. Das frische Material der nach 10—120 Min. getöteten oder in einzelnen Fällen an Atemlähmung gestorbenen Tiere wurde im allgemeinen in 10% Formalin fixiert und über Methylbenzoat-Celloidin in Paraffin eingebettet. Von noch diffizileren Fixierungs- und Einbettungsmethoden glaubten wir Abstand nehmen zu dürfen, da es uns ja im wesentlichen darauf ankam, die Ausbreitung des Farbstoffes zu verfolgen und aus einem ungleichen Eindringen auf besondere Vorgänge zu schließen; dabei erschien es nicht einmal so wichtig, ob später durch eine auftretende Schrumpfung eine Erweiterung vorhandener Gewebsspalten auftrat oder solche erst künstlich entstanden, denn in diesen konnten sich wohl keine Farbstoffanhäufungen bilden. Zum Vergleich wurden von dem Material gefärbte und ungefärbte Schnitte in verschiedenen Dicken von 10—50 μ angefertigt.

Im ganzen wurden unter Äthernarkose für Trypanblauversuche 17 Tiere, darunter 2 mit anschließender Tuscheinjektion der Gefäße, für Kollargolinjektionen 5 Tiere verwendet. Weitere Versuche: 2 mit Lithiumcarmin, 1 mit Kernechtrot, 3 mit Glykogen, 4 mit Kaliumtellurit und anschließend Kaliumsulfid ergaben keine besonderen Resultate ebenso ein chronischer Versuch mit metallischem Tellur, das in Öl suspendiert mehrmals subcutan bzw. intramuskulär injiziert wurde.

Bei Betrachtung der Schnitte können wir nicht erwarten, den Farbstoff in stets gleicher Weise unverändert aufzufinden, falls es zu einem Eindringen oder auch zu Farbstoffanhäufungen kommt; sondern das Gewebe reagiert oft in einer verschiedenen Form. Durch die Gewebsreaktion wird gleichzeitig ein Auswaschen des Farbstoffes bei der folgenden Behandlung der Blöcke, beim Fixieren, Einbetten und Gegenfärben, verhindert. Der Farbstoff kann einmal vital durch ein „vehikelbildendes Eiweiß“ gebunden werden, und er verliert damit seine Giftigkeit und weitere Färbungskraft; oder wir finden die leicht zu übersehende Form der „diffusen Durchtränkung“, in der Hauptsache wohl bei den akuten Versuchen, und die granuläre Speicherung bei längerer Versuchsdauer. Die „diffuse Zellfärbung“ von Zelleib und Kern wird allgemein als ein Zeichen einer schweren Zellschädigung aufgefaßt; sie gleicht in ihrer diffusen Form der Färbung am abgestorbenen Gewebe. Es muß aber

auch daran gedacht werden, daß der in das lebende Gewebe eingedrungene Farbstoff in vorgebildete Räume gelangen und sich daselbst ansammeln kann, ohne sofort gebunden zu werden; und erst bei dem Absterben des Gewebes, mit der Tötung des Versuchstieres, tritt sekundär eine Färbung der nächsten Nachbarschaft ein. Bekommen wir daher bei den Farbstoffinjektionen in den Liquor in bestimmter, sich wiederholender Lokalisation Farbstoffanhäufungen im Parenchym, so muß daraus geschlossen werden, daß der Farbstoff in erhöhtem Maße dorthin transportiert wurde und das Gewebe sekundär durchtränkt oder gefärbt hat. Dabei muß der Transport in Räume, die vorgebildet sind, stattfinden, denn ohne diese Voraussetzung ist eine Anhäufung des Farbstoffes schwer denkbar. Eine sekundär auftretende diffuse Zellfärbung ist weniger hierbei zu erwarten, sofern der Farbstoff in den Räumen gebunden wird.

In der äußeren Ausbreitung der in den Liquor injizierten Farbflüssigkeit fanden wir ganz übereinstimmend mit den Angaben von *Spatz* eine sehr rasche Verteilung in den subarachnoidalen Räumen vor allem der Hirnbasis und des oberen Rückenmarkes, weiter im Ventrikelsystem und beim Kaninchen im offenen Zentralkanal. Über die Konvexität breitete sich der Farbstoff über die Fissura transversa, interhemisphärica und lateralis Sylvii aus; häufiger blieb die Konvexität des Großhirns, seltener die Konvexität des Kleinhirns, insbesondere der Flocculus, in größerem Ausmaße frei.

Im histologischen Bild ist beispielsweise beim Trypanblau, in Übereinstimmung mit *Spatz*, die diffuse Durchtränkung der Randzonen vorherrschend, soweit der Farbstoff auch äußerlich dahin vorgedrungen ist; dabei können wir feststellen, daß je nach der hingekommenen Menge die Zone entsprechend weit in die Tiefe reicht, bis zu ungefähr einem Millimeter. Diese Farbstoffzonen sind, wie *Spatz* mit Recht betont, am besten bei Lupenbetrachtung in den ungefärbten Schnitten zu erkennen; bei stärkerer Vergrößerung verblassen sie und werden leicht nicht beachtet. Die Gefäßwände fallen innerhalb der Zonen meist durch eine kräftigere Tinktion auf, ohne daß im allgemeinen eine Füllung der adventitiellen Räume zu erkennen ist. Mit diesen Ergebnissen sind jedoch die Befunde keineswegs abgeschlossen; die Besonderheiten sollen an Hand der einzelnen Präparate selbst besprochen werden.

Die Schnitte 94 und 102 stammen von zwei jungen Hunden, denen zunächst 3 ccm Liquor abgelassen und anschließend 5 ccm bzw. 3 ccm einer 1%igen Kollargollösung in physiologischer NaCl-Lösung suboccipital injiziert wurden. Auffallend ist dabei die gute Verträglichkeit des Kollargol. Die Schnitte zeigen keine wesentlichen Unterschiede: Das piale Bindegewebe und die äußere Pia-Glia-Membran sind dunkelbraun verfärbt; die Muscularis der pialen Gefäße ist im allgemeinen frei geblieben. An den Eintrittsstellen der Gefäße in die Hirnsubstanz läßt sich das Kollargol häufig eine kurze Strecke in Form eines Trichters verfolgen.

Gegen eine Diffusion spricht neben der kolloidalen Beschaffenheit des Kollargol, daß überall da, wo die Gefäße der Hirnoberfläche fester anliegen, das Kollargol nicht zwischen Gefäß und Rinde vorgedrungen ist. Die Schnitte 55a zeigen demgegenüber eine wesentliche Besonderheit; sie stammen von einem jungen Hund, dem 4% Kollargol injiziert und der nach 10 Min. getötet wurde. Der Farbstoff ist nicht über die Grenzmembran in das Gehirn eingedrungen, er begleitet die eintretenden Gefäße auf eine kurze Strecke, hier und da tiefer gehend. Aber in zwei größeren Bezirken sind die Gefäße in Rinde und Mark von einem deutlichen Kollargolmantel umgeben, der zum großen Teil noch auf die Capillaren übergeht; dabei imponieren die ausgesparten Pericytenkerne in Form kleiner ovaler Aufhellungen. Das Kollargol ist auch hier nicht in das Gewebe vorgedrungen und die „Schrumpfräume“ außerhalb der Pia-Glia-Membran mit den an ihr inserierenden Gliafüßchen sind völlig ungefärbt. Das Ependym ist nur an seiner Oberfläche tief dunkelbraun gefärbt und läßt im allgemeinen kein Eindringen feststellen. Doch stellenweise sieht man feinste braune Streifen zwischen den Ependymzellen, an welche sich zarte, wolkenartige braune Schleier innerhalb der Zellschicht anschließen. An den Flachschnitten durch das Ependym bzw. durch die Plexusepithelien sind die Interzellularlinien vollständig braun verfärbt und bilden so ein geschlossenes farbiges Netzwerk.

Bei den Trypanblauversuchen wurden die diffusen Durchtränkungszone bereits erwähnt. Die Versuche an Tieren, die stärkere toxische Symptome nach der Injektion gezeigt hatten, ergaben häufiger diffuse Zellfärbungen; diese betraf vorwiegend die Ganglienzellen, soweit nicht durch eine stärkere färbende Einwirkung alle Zellen diffus gefärbt waren. Beispielsweise an den Ventrikelwänden findet sich, daß das Ependym selbst völlig farblos bleibt, während in dem darunterliegenden Gewebe neben einem zarten, diffusen blauen Schleier, der aber bei starker Vergrößerung völlig schwinden kann, nur die Ganglienzellen, andere Male auch die Gefäßwandzellen, seltener einzelne Gliazellen diffus blau gefärbt sind. Dabei zeigen diese Ganglienzellen sehr oft nur eine Diffusfärbung der peripherwärts gerichteten Dendriten und des angrenzenden Drittels des Zelleibes. Trotzdem möchten wir — hier schon vorwegnehmend — diesen Bildern keinen ausschlaggebenden Wert für ein Eindringen entlang den Dendriten beimessen, da sich an ihnen nicht entscheiden läßt, wieweit sie auf vorhandenen Saftströmen beruhen oder ob die Ganglienzellen auf Grund ihrer Struktur und ihres Chemismus den Farbstoff stärker annehmen bzw. stärker auf die toxischen Schäden ansprechen, welche Annahme an sich sehr nahe liegt.

Anders zu bewerten sind jene vereinzelter Bilder, die ganz elektiv um ein Gefäß herum eine Diffusfärbung vorwiegend von Ganglienzellen zeigen, wie wir es besonders schön im Präparat 73 sehen. Weiterhin zeigen aber die Großhirnschnitte eines Kaninchens (Fall 60), dem 4 cem

1%iges Trypanblau suboccipital injiziert wurden, und das 10 Min. später starb, eine selten gut gelungene Farbstofffüllung der perivaskulären Räume, ohne daß eine besondere Versuchsanordnung durchgeführt wurde. Dabei soll noch darauf hingewiesen werden, daß an den betreffenden Schnitten keine diffuse Zellfärbung vorliegt und selbst eine diffuse Durchtränkung zumindestens nicht deutlich ist; nur das piale Bindegewebe zeigt stellenweise Blaufärbungen. In der Tiefe der Hemisphäre liegen mehrere quer getroffene Arterien, die zwischen Gefäßwand und Pia-Gliamembran einen halbmondförmigen bzw. fast ringförmig geschlossenen Farbstoffmantel besitzen, gegen den sich die Pia-Gliamembran und die Gefäßwand in der Gegenfärbung deutlich rot

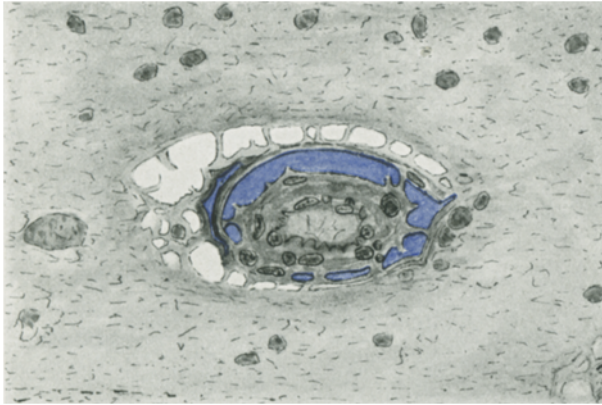


Abb. 1. Fall 60. Trypanblaufüllung des *Virchow-Robinschen* Raumes, bei suboccipitaler Injektion. Zeichnung.

abheben. Die häufig als „artefiziell“ bezeichneten perivaskulären „Schrumpfräume“ liegen außerhalb der völlig erhaltenen Pia-Gliamembran und zu ihr ziehen die zarten Gliafüßchen herüber, die teilweise zerrissen oder im Schnitt schräg getroffen sind. Meist sind die Gefäße im ganzen in der Schnittrichtung zur Seite verschoben und liegen einerseits der Glia fester an, während auf der entgegengesetzten Seite die Räume zwischen den zur Pia-Gliamembran herüberziehenden Gliafüßchen künstlich auseinandergezogen sind (vgl. Abb. 1). Während im Fall 60 das Trypanblau vollständig in den *Virchow-Robinschen* Räumen liegen geblieben ist, finden wir in mehreren anderen Fällen um die entsprechenden Gefäße eine Zone diffuser Durchtränkung bzw. diffuser Zellfärbung.

Einige Schnitte des Versuchshundes 47 zeigen um die kleineren Arterien und Capillaren deutliche Trypanblautropfchen, die in den sogenannten Schrumpfräumen liegen und als kleine Tropfen oder Seen der retrahierten Glia oder der Pia-Gliamembran bzw. den zu ihr herüber-

ziehenden Gliafüßchen anhaften (vgl. Abb. 2). Ein enger adventitieller Raum mit geringer Trypanblaufüllung läßt sich auch hier nur um ganz vereinzelte kleinere Arterien erkennen.

Die wesentlichsten Befunde erheben wir an den Hunderversuchen 47, 59, 73, 92, 93, bei denen wir jedesmal um die *Purkinjezellen* dunkelblau

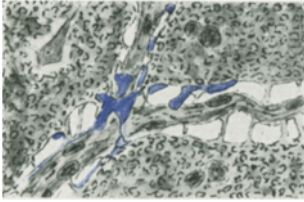


Abb. 2. Fall 47. Perivascularär liegende Trypanblautropfen. Zeichnung.

hervortretende Trypanblauanhäufungen finden, auch an Stellen, an denen sich bei Lupenbetrachtung keine oder nur eine schwache Diffusion des Gewebes zeigt (vgl. Abb. 3). Diese Farbanhäufungen sind kleine tropfenförmige Farbniederschläge mantelartig in der nächsten Umgebung der Ganglienzellen; eine diffuse Färbung der benachbarten Gliazellen oder bestimmter Zellteile wird nicht beobachtet. Das *Golginetz* zieht meist ungefärbt zwischen den trauben-

förmigen Farbniederschlägen zu dem Zelleib hinüber und ist seltener einmal selbst bläulich tingiert. Die *Purkinjezellen* und ihre Umgebung sind intakt und es finden sich keine sichtbaren Zerstörungen am *Golginetz* oder am Zelleib in Gestalt von Plasmazerreißen usw. Auch herdförmig um größere Dendriten finden sich dieselben Farbbilder, wenn

auch nicht so häufig. Es lassen sich diese Trypanblauanhäufungen nach unseren Versuchen mit einer großen Wahrscheinlichkeit bei einer Injektion von etwa 4 ccm einer 1%igen Trypanblaulösung und einer Versuchsdauer von 25—120 Min. an mittelgroßen Hunden regelmäßig erzielen. Auffällig ist dabei, daß man zunächst keinen deutlichen direkten Weg für diesen Farbstofftransport findet; doch liegt es nahe, von vornherein an die Gefäßscheiden zu denken. Zur

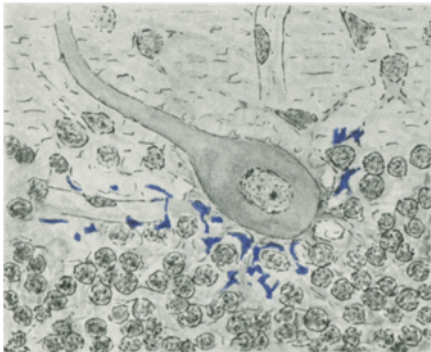


Abb. 3. Fall 47. Tropfenförmige Trypanblauanhäufung um eine *Purkinjezelle*. Zeichnung.

besseren Klärung dieser und anderer Fragen wurden in den Fällen 92 und 93 sofort nach der Tötung der Hunde die Gefäße mit Tusche injiziert. Hierbei finden sich noch deutlicher die Farbstoffhaufen um kleinere Gefäße gruppiert, sei es an der *Purkinjezelle* oder um den Dendriten.

Es darf noch einmal darauf hingewiesen werden, daß am Gefäß selbst oft kein deutlicher Anhalt für den Farbstofftransport zu ersehen ist, auch nicht einmal in Form einer leichten Blaufärbung des adventitiellen Gewebes. So zeigt beispielsweise das Präparat 93 ein anderes

instruktives Bild, das ohne die Tuscheinjektion leicht übersehen worden wäre; eine Ganglienzelle im Gebiet des Corpus restiforme ist nur in der Nachbarschaft einer tuschegefüllten Capillarschlinge partiell blau gefärbt; die Capillare überschneidet im Bogen zweimal die Zelle und beide Male finden wir nur da den Farbstoffübertritt (vgl. Abb. 4). Solche Bilder finden wir allerdings seltener und weniger ausgeprägt als an den *Purkinje*-zellen.

Daneben lassen die Tuscheinjektionen stellenweise eine enge räumliche Beziehung zwischen Capillaren und Ganglienzellen vermuten, wie sie besonders deutlich an einem Präparat des Falles 93 zum Ausdruck kommt. Hier sind in einem Kerngebiet des Pons die einzelnen Ganglienzellen kranzförmig von Capillarschlingen umgeben, die sich auf längere Strecken dem Zelleib eng anschmiegen. Auch an den *Purkinje*-zellen fiel gelegentlich an Schräg- bzw. Flachschnitten ein die Zellen umgebendes Capillarnetz auf. *Pfeifer* berichtet in seinen „Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns“ von einer in der Literatur häufigen Auffassung, daß große Gefäße an die *Purkinje*-zellen herantreten. Er selbst erklärt diesen Reichtum an größeren Gefäßen lediglich mit einer Vorliebe der Gefäße, an Grenzschichten entlang zu verlaufen. Auch nach seinen genauen Untersuchungen gehen im allgemeinen Markfaserreichtum mit Capillarmangel und Zellreichtum mit Capillarreichtum einher.

Auf die diffuse Zellfärbung bei den Trypanblauversuchen soll kurz eingegangen werden. An den *Purkinje*-zellen finden sich vereinzelt zarte, stark verästelte Dendritenbäumchen, die in dem nur leicht bläulich tingierten Gewebe dunkelblau hervortreten und mit dünnen, dornenbesetzten Ästchen der Oberfläche zustreben. Sie gehen von einem mittelgroßen Dendriten aus und ziehen in feiner Verteilung annähernd parallel und senkrecht zur Oberflächenmembran hin; größere Dendritenäste sind so gut wie nie intensiv mitgefärbt. Ob diese Ästchen direkt an der Oberflächenmembran mit feinsten Fasern inserieren oder kurz davor abbiegen, wie es allgemein angenommen wird, möchten wir an Hand der vorliegenden Präparate nicht mit Sicherheit entscheiden. Doch reichen die blauverfärbten Endverzweigungen bis zur Grenzmembran heran und nirgends ist ein Umbiegen und Rücklaufen der Dendritenästchen in den Präparaten zu beobachten. *Golgi* selbst sagt in seinem Haupt-

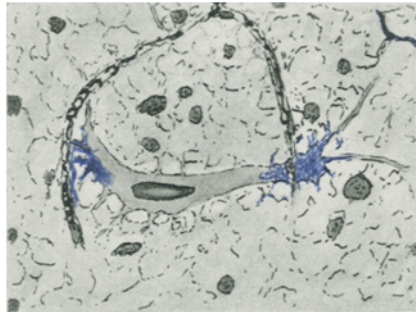


Abb. 4. Fall 93. Das Trypanblau ist nur in der Nachbarschaft der Capillare zur Ganglienzelle übergetreten. Zeichnung.

werk 1886 und in seinem Nobelvortrag 1906, daß die Dendriten der *Purkinjezellen* die *Membrana limitans* der Rindenoberfläche durchbrechen und sich an Blutgefäße der *Pia* inserieren; und später hat *Kappers* dasselbe für andere Fälle behauptet (*Th. Ziehen*). Doch *R. y Cajal* und *Th. Ziehen* u. v. a. bestreiten auf das entschiedenste solche Beziehungen der Dendriten zu Blutgefäßen. — An anderen Präparaten von Großhirn, Pons und Medulla sind die Gefäße hier und da von einem Kranz meist radiär auseinander laufender, dunkelblauer Fasern umgeben, die mit einer saugfußartigen Verbreiterung der Gliamembran anhaften und oft weit in das Parenchym hineinziehen, häufig ohne einen Zellzusammenhang erkennen zu lassen. Dabei lassen sich verschiedene Arten unterscheiden. Ein Teil dieser Fasern ist in der Form glatt und rund, im Verlauf gestreckt oder mitunter mehr oder weniger stark geschlängelt. Ganz ähnlich sieht ein großer Teil der Ganglienzelldendriten aus, aber ein direkter Zusammenhang zwischen beiden läßt sich auch bei sorgfältigster Beobachtung nicht finden. Sondern die gefärbten Dendriten, die von einer Ganglienzelle ausgehen und sich bis nahe an ein Gefäß oder an die Oberfläche sicher verfolgen lassen, splintern sich kurz davor so fein auf, daß sie sich dem Blick entziehen. Unter dem Ependym ziehen massenhaft feinste, parallel verlaufende, glatte Fasern in die Tiefe, ohne daß man an ihnen einen Zellzusammenhang zum Ependym oder zur Glia auffinden kann. In Parallele zu den *Purkinjezellen* einen großen Teil dieser Fasern als Ganglienzelldendriten aufzufassen, die an den Grenzflächen inserieren, und ihnen eine saugende Funktion zuzuschreiben, darf demnach wohl in Erwägung gezogen werden. Aber da sich nirgends als einwandfreier Beweis eine sichere Beziehung dieser Fasern zu den Ganglienzellen feststellen läßt und uns die vitale Färbung zu launenhaft erscheint, vermögen wir damit die Auffassung von *Golgi* und *Kappers*, bzw. daß die Dendriten auch den Grenzflächen anhaften, nicht zu unterstützen. — Andererseits finden sich Dendriten, die über ein Gefäß hinwegziehen und nunmehr blau erscheinen. Sie lassen sich manchmal weiter verfolgen als offenbar die Diffusionszone reicht; sie sind nicht gleichmäßig blau gefärbt, sondern zeigen ungleichmäßige, fleckige Aufhellungen der Farbe und hier und da einen kleinen, dornenartig vorspringenden Besatz, als ob an den Dendriten entlang der Farbstoff weiter vorgedrungen sei. Ein kleiner Teil gleichmäßig gefärbter, unbestimmbarer Fasern hört kurz vor der perivaskulären Gliamembran mit einer heller blaugefärbten, fächerförmigen Verbreiterung auf. Andere verhältnismäßig schmale, milchig blau gefärbte Bänder sind bei ihrer typischen Lage neben Endothelkernen den Gefäßwänden zuzurechnen.

Eine granulierte, gröbere Trypanblauspeicherung adventitieller Zellen fanden wir bei dem Versuch 47, einem mittelgroßen Hund, dem 4 ccm 1%iger Farblösung injiziert und der nach 2 Stunden getötet wurde.

Am Rückenmark fand sich im allgemeinen eine schmale diffuse Durchtränkungszone. Seltener gelang wie im Fall 93 eine deutliche elektive Ausbreitung an einem Gefäß entlang. Das Präparat zeigt zu beiden Seiten mehrerer längsgetroffener Gefäße am Hinterhorn schmale, dunkelblaue, zwischen den Markscheiden gelegene Farbstreifen, die annähernd senkrecht auf den Gefäßscheiden stehen und etwa 2—3 Markscheiden breit in die weiße Substanz hineinreichen. Auch hier fällt auf, daß sich außer einer zarten Gefäßwandfärbung kein Farbstoff im *Virchow-Robinschen* Raum findet. Bei den Kollargolversuchen ist der Farbstoff nirgends in das Rückenmark eingedrungen. Bei einer zufälligen Verletzung und damit einer direkten Injektion in das Rückenmark findet sich im Fall 94 eine netzförmige Verteilung des Kollargols zwischen den Markscheiden, wobei die Ausbreitung schneller in der radiären Richtung erfolgt ist.

Welche Folgerungen müssen wir aus diesen Ergebnissen ziehen? Bei der Injektion genügend fein disperser Farbstoffe in den Liquor erhalten wir ohne Zweifel bei den angestellten Versuchen regelmäßig eine annähernd gleichmäßige Zone diffuser Durchträngung. Aber demgegenüber lassen sich 3 weitere besondere Punkte herausheben, die nicht durch eine Diffusion erklärt werden können: 1. Eine alleinige Füllung der adventitiellen *Virchow-Robinschen* Räume, wie sie Fall 60 und 55 mit Trypanblau und Kollargol zeigen und eine alleinige Farbstoffausbreitung an vereinzelt Gefäßen entlang; 2. eine konstante Farbstoffanhäufung um die *Purkinjezellen* und einzelne Dendriten in der Gefäßnachbarschaft sowie ein gelegentlicher Farbstoffübertritt an anderen Ganglienzellen, von der Gefäßscheide ausgehend; 3. ein Übertreten des Farbstoffes in die außerhalb der perivaskulären Pia-Gliamembran gelegenen, von der Glia gebildeten Gliakammern, die teilweise artefiziell erweitert oder zerstört sein mögen. Wie wir der Monographie *Helds* „Über die Neuroglia marginalis der menschlichen Großhirnrinde“ entnehmen, befinden sich „an den perivaskulären Gliazellen, aber auch an den pericellulären der Ganglienzellen, Vakuolisierungsprozesse ihres Protoplasmas von sehr mannigfacher Art“. Die marginale Glia unterteilt *Held* in die Grenzhaute, die mit der Pia fest verlötet ist, in die Grenzschicht, in der die Gliakammern liegen und die durchquert wird von den Gliäfüßen und Gliäfasern, und in die Rindenschicht, die inkonstant ist und gebildet wird von dem wechselnden Gehalt an Gliäfasern. „Allgemein gesagt, sind die so kompliziert verästelten und durcheinander gerichteten Gliakammerzellen der Neuroglia marginalis eigentümlich und mehr oder weniger total mit einem Zellsaft gefüllte Elemente, welche durch Vakuolisierung des Protoplasmas entstanden sind.“ Auch nach seiner Meinung sind diese Gliakammern mit Flüssigkeit gefüllt. Über ihre fragliche Begrenzung bzw. Kommunikation schreibt *Held*: „Ob nun die entsprechenden Räume völlig geschlossen

sind oder nur partiell begrenzt, kann ich nicht entscheiden, weil derartig dünne Häutchen keine klare und sichere Flächenbeobachtung zulassen.“ Er selbst beschreibt später anschaulich seine Beobachtungen, wie Körnchenzellen die *Membrana limitans gliae* beim Übertritt zum adventitiellen Raum durchbohren und sich ihr dick aufgeschwollener Zelleib durch die *Limitans* hindurchzwängen muß, da er „offenbar nur eine schmale und einschnürend wirkende Durchbohrungsstelle bekommen hat“; dieser Vorgang kann als Zeichen einer bestehenden feinsten Kommunikation zwischen Gliakammern und *Virchows-Robinschen* Raum gewertet werden. In dieser Hinsicht sind ferner die Versuche von *Friedemann* und *Elkeles* von Bedeutung, die bei intravenöser Einführung basischer

Farbstoffe, besonders des Alizarinblauen, zeigen konnten, daß dieser Farbstoff in kolloidaler Form in das Gehirn übergeht.

Welche große Rolle diese Gliakammern im Stoffwechsel spielen müssen, geht aus einer Reihe von Glykogenpräparaten hervor, die von den Gehirnen unbehandelter, im Koma verstorbener Diabetiker hergestellt und die von Herrn Professor *Loeschke* in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt wurden. Hier finden sich ganz vorzugsweise die Glykogentröpfchen

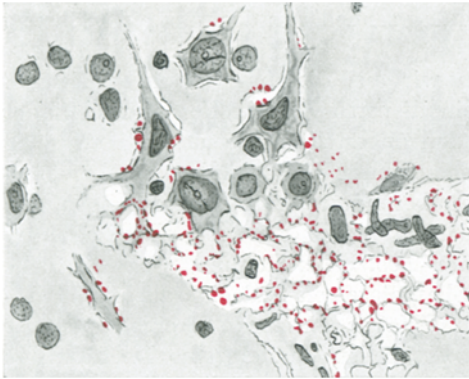


Abb. 5. Fall 319. Glykogentropfen in den perivaskulären und in den damit zusammenhängenden periganglionären Gliakammern; ein Gefäß ist im Bild rechts seitlich gerade noch tangential berührt.
Zeichnung.

außer in den *Virchow-Robinschen* Räumen massenhaft in der marginalen superfiziellen und perivaskulären gliösen Grenzschicht und um die Ganglienzellen herum angehäuft, d. h. in den Gliakammern. An glücklich getroffenen Stellen kann man sehr schön den Übergang der gefüllten perivaskulären und pericellulären Gliakammern erkennen (vgl. Abb. 5). Es entsprechen diese Bilder unseres Erachtens den Trypanblauversuchen, im besonderen der Farbstoffanhäufung um die Ganglienzellen, nur kann dem Trypanblau nicht sicher eine toxische Komponente auch bei kleiner Dosierung abgesprochen werden. Im Gegensatz hierzu ist aber die Glykogenanhäufung ein rein vitaler und physiologischer Vorgang, dem nicht dieser Vorwurf oder der eines unphysiologischen Experimentes gemacht werden kann. Die beschriebenen Farbstoffanhäufungen um die *Purkinjezellen* können aber nur zustande kommen, gleichgültig in welcher Form, wenn die Möglichkeit eines erhöhten Transportes dorthin vorhanden ist, und diese ist allein bei dem

Vorhandensein vorgebildeter Räume gegeben. Sie sind um so eher möglich, wenn in den periganglionären Gliakammern wiederum ein gewisser Abfluß besteht; denn sonst käme es bald zu einer Stauung und damit zur Verhinderung eines weiteren Nachflusses.

Es fragt sich daher, ob sich die pericellulären Gliakammern auch an den Dendriten entlang fortsetzen, wofür in gewisser Weise das Wachstum der *Fischerschen* Carcinometastase spricht, und kommunizieren sie miteinander. Zur Beantwortung kann folgender Vorgang herangezogen werden, den wir an 50μ dicken Hirnschnitten beobachten konnten,

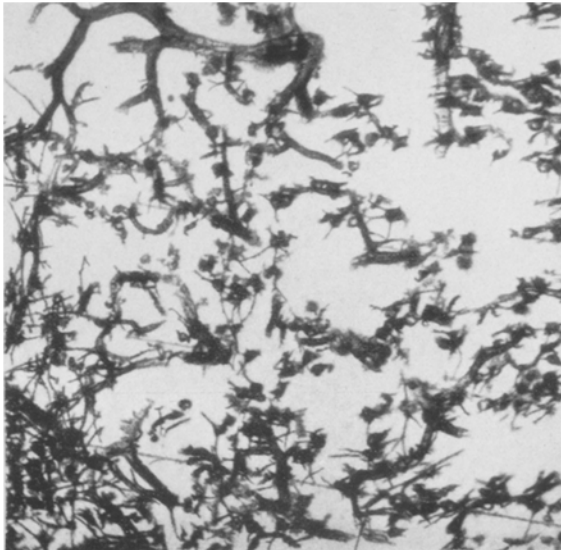


Abb. 6. Luftmäntel um die Gefäße und Ganglienzellen. Photographie.

an denen es in den nächsten Tagen und Wochen nach dem Eindecken mit Canadabalsam zu einer Eintrocknung und Verdunstung des Xylols kam. Dabei füllten sich alle beschriebenen Räume bzw. Kammern um die Gefäße und Ganglienzellen mit Luft, so daß die Ganglienzellen wie lockere Trauben überall neben den von Luft umgebenen Gefäßen lagen (vgl. Abb. 6). Die Luftmäntel der Ganglienzellen setzten sich aber häufig auf weite Strecken an den Dendriten entlang fort (vgl. Abb. 7). So kam in den ungefärbten Präparaten die Struktur der Gefäße, der Ganglienzellen und ihrer Dendriten immer mehr zum Vorschein. Mit der Mikrometerschraube ließ sich deren Verlauf innerhalb der Schnitte gut feststellen. In der grauen Substanz kam es zu keinen sonstigen Luftfüllungen, in der weißen Substanz füllten sich bei den alkoholbehandelten Schnitten auch die markhaltigen Nervenfaserscheiden mit Luft. Natürlich tritt an diesen Präparaten eine starke artifizielle Komponente

in Form einer Erweiterung der Gliakammern hinzu, aber es kann wohl mit Recht — im Zusammenhang mit den früher erwähnten Befunden — auf ihr kontinuierliches Vorhandensein geschlossen werden. Im besonderen spricht für eine solche Auswertung der sicher in ihrer Beurteilung umstrittenen, aber doch sehr instruktiven Luftmäntel ihr stets regelmäßiges Auftreten, streng gebunden an die Ganglienzellen und ihre Dendriten, an denen entlang sie sich verfolgen lassen, während es zu keinerlei sonstigen Luftfüllungen im Schnitt selbst kommt; an den Dendriten aber kann eine Schrumpfung auf keinen Fall die Rolle



Abb. 7. Die Luftmäntel setzen sich weit an den Dendriten entlang fort, Photographie.

spielen, wie man sie den periganglionären Räumen gegenüber häufig genug zum Vorwurf erhoben hat.

Damit wird die alte Streitfrage wieder aufgenommen, ob um die Ganglienzellen herum in irgendeiner Form präformierte Räume existieren, eine Frage, die zuletzt durchaus verneint wurde. Selbst *Held*, der die Vakuolisierungsprozesse um die Ganglienzellen herum beschreibt, leugnet das Vorhandensein der „periganglionären Räume“ und behauptet, daß sie nur vorhanden sind nach Anwendung bestimmter fixierender Flüssigkeiten, insbesondere des Alkohols, und artefizielle Produkte sind. Doch finden wir die Kammern bzw. Räume um die Ganglienzellen auch nach schonender Behandlung, und zwar besonders ausgeprägt bei bestehendem Ödem, was doch eher für ihre Existenz spricht als dagegen. Es trifft auch keineswegs zu, daß diese Räume bei schonender Fixierung in dem Ganglienzelleib selbst liegen, soweit man nicht die Blöcke einem das

Gewebe angreifenden Verfahren unterzieht, wie man es teilweise getan hat, um das Vorhandensein der periganglionären Räume zu widerlegen.

Zur Erklärung der periganglionären Farbstoffanhäufungen kommen wir daher in Zusammenfassung der verschiedenen erwähnten Befunde zu der folgenden Vorstellung. Es besteht ein geschlossenes Stromsystem der adventitiellen Spalträume und der periganglionären sowie marginalen Gliakammern; damit ist ein Flüssigkeitsstrom von den Arterien aus zu den Ganglienzellen und an den Dendriten entlang zu den Venen und Oberflächen gegeben. Auch überall da, wo die Dendriten in der Nähe der Membrana gliae perivascularis bzw. superficialis verlaufen, besteht eine Verbindung der um sie gelegenen Gliakammern mit dem außerhalb der Gliamembran gelegenen Raum. Diese Räume bzw. Kammern sind entweder durch zarte Membranen voneinander getrennt oder wahrscheinlicher kommunizieren sie durch feine Poren miteinander, ähnlich wie wir an der Lunge die feinen Alveolarkommunikationen in Gestalt der *Kohnschen* Poren kennen; an den Grenzmembranen findet eine reflektorische Regulation statt. Vorwiegend in diesem Kreislauf wird die transsudierende Flüssigkeit der Gefäße und der in den Gefäßscheiden eindringende Liquor befördert; vielleicht besteht auch ein direkter Liquorstrom von der Oberfläche der Rinde bzw. der Kammerwände durch feine Poren zwischen den Ependymzellen an den Dendriten entlang zu den Ganglienzellen. Auf dem Wege über die Gliakammern, insbesondere die periganglionären, geht ein großer Teil der Stoffwechselvorgänge vonstatten. In den adventitiellen Räumen der Venen findet eine teilweise Resorption der strömenden Flüssigkeiten mit den Stoffwechselprodukten statt, einzelne treten von da aus in den Subarachnoidalraum über. — Welche große Mengen an Abbaustoffen die Gefäße des Zentralorgans abzutransportieren vermögen, sehen wir beispielsweise bei den Erweichungsherden. Daß sich andererseits die Dendriten selbst stark an dem Stoffwechsel beteiligen, dafür spricht das von *Lorento de Nò* angeführte Beispiel der Area striata: „In der IV. Schicht, in Höhe des *Gennarischen* Streifens, liegen zerstreut die *Cajalschen* Sternzellen. Diese Subzone ist entschieden zellenärmer und markfaserreicher als die anderen beiden Subzonen, daraus würden wir a priori auf eine Capillararmut schließen. Dies trifft aber nicht zu, diese Subzone ist zwar etwas capillarenärmer als die beiden anderen; der Unterschied ist aber außerordentlich gering. Die Erklärung liegt hier sehr nahe. Diese Schicht ist durch einen ungeheuer dichten Plexus von protoplasmatischen Fortsätzen und markloser Fasern charakterisiert, und dieser in *Nissls* und *Weigerts* Präparaten unsichtbare Plexus verlangt eine reichliche Blutzufuhr.“

Für die Kräfte, die abgesehen von der nachströmenden Transsudationsflüssigkeit den Liquorstrom unterhalten, kommt in erster Linie die Pulsation der Arterien in Betracht. Durch die rhythmische Pulselle

wird der Liquor an den Eintrittsstellen der Gefäße in die *Virchow-Robin*-schen Räume hineingetrieben; das ist um so eher möglich, je besser bei einer entsprechend weiten Eintrittsstelle der adventitielle Raum durch die Pulswelle abgeschlossen werden kann und damit ein Zurückgleiten der Flüssigkeit verhindert wird. Eine ringförmige Einengung und Festigung an der Eintrittsstelle der Gefäße ist mechanisch gegeben durch das hier senkrechte Aufeinandertreffen der *Membrana gliae limitans superficialis* und *perivascularis*, die an der Umschlagstelle eine ringförmige Versteifung der Gliamembran hervorrufen müssen; andererseits zeigten ja auch die einsprossenden Hefekeime an der Einmündung in den Subarachnoidalraum eine flaschenhalsförmige Einschnürung der adventitiellen Räume. Durch die ständige abwechselnde Erweiterung und Verengung der Gefäße wird der Liquor in den adventitiellen Räumen vorwärtsgetrieben bzw. nachgesogen. *Sepp* kommt auf Grund der Annahme, daß die Gehirncapillaren eine elastische Membran besitzen und sich infolgedessen nicht dilatieren, zu folgender Vorstellung: der außerhalb des Capillarsystems gelegene arterielle Gefäßabschnitt, der diese Starrheit nicht besitzt, verengt und erweitert sich ständig unter dem Rhythmus der Pulswelle. Unter dem bis zum Übergang der Präcapillaren in die Capillaren reichenden Pulsdruck erweitert sich der Endabschnitt der Präcapillaren und der Adventitialscheide im Rhythmus ampullenförmig, was für den Ort erhöhter Transsudation ihm besonders zweckmäßig erscheint; nach ihm findet im Gebiet der Capillaren selbst keine Transsudation, sondern nur ein Gasaustausch statt. Andererseits wird aber durch diese ampullenförmige Erweiterung der Präcapillaren ein Druck auf das umgebende Gewebe ausgeübt, der sich auch auf die adventitiellen Räume der Venen auswirkt und diese damit auspreßt. *Pfeifer* wendet sich wegen des völligen Fehlens einer Erweiterung am Übergang der Präcapillaren in die Capillaren gegen diese Annahme und auch unsere Befunde sprechen dagegen.

Eine weitere Möglichkeit des Eindringens von Liquorflüssigkeit ist in den von *Pfeifer* beschriebenen „Saugarterien und Druckvenen“ zu sehen, indem durch die Wirkung der Saugarterien als „Blutstrahlsaugpumpe“ eine stärkere Flüssigkeitsresorption im Parenchym vor sich geht und zum regulierenden Ausgleich neben einer erhöhten Transsudation ein Nachfließen des Liquors stattfindet. Wenn auch dieser Vorgang keine wesentliche Rolle spielen mag, so gibt er doch die Möglichkeit, dann auch ein Einstromen des Liquors, außer in den Gefäßscheiden, gleichzeitig an den Dendriten entlang zu bewirken.

Der laufenden Pulswelle der Arterien käme demnach die größere Bedeutung für das Eindringen und Fortbewegen des Liquors zu. Daß im allgemeinen die Gefäßscheiden selbst wenig Anhalt für den Transport des Trypanblaus bieten, da sie oft nur gering oder gar nicht tingiert und selten gefüllt zu sein brauchen, zeigt, welche geringe Mengen an

Farbstoff bzw. Liquor jedesmal in dem schmalen Spalt vorwärtsgetrieben werden. Das erklärt auch den oft negativen Befund in den Gefäßscheiden. Der eindringende Liquor wird aber die Ganglienzellen reichlicher umspülen, die der Oberfläche und den Eintrittsstellen der Gefäße am nächsten liegen; das sind aber vor allem die übergeordneten Zentren der Rinde. Wie *Kafka* annimmt, „liegt eine große Wahrscheinlichkeit vor, daß der Liquor direkt die Nervenzellen umspült, und daß er gerade auf Grund seines Aufbaues die Funktion hat, die äußerst sensiblen Nervenzellen aktiv zu erhalten“. Von diesem Gesichtspunkt aus liegt der Gedanke nahe, daß es gerade die höher geordneten Zentren sind, die in erster Linie bei einer Bespülung mit Liquorwellen in Betracht kommen und besonders aktiv erhalten werden. Denn die übrige nervöse graue Substanz der Kerngebiete des Hirns und des Rückenmarkes unterliegen nicht diesen hierfür günstigen Verhältnissen.

Zusammengefaßt finden wir bei den vorgenommenen Farbstoffversuchen neben einer diffusen Durchtränkung eine Füllung der adventitiellen Räume, der marginalen Gliakammern und eine Farbstoffanhäufung in den periganglionären Gliakammern. Wir schließen nach physiologischen Vorgängen, den Farbstoffversuchen und Luftinjektionen auf einen geschlossenen Kreislauf der Lympheflüssigkeit bzw. dieser mit Liquor untermischt über die arteriellen *Virchow-Robinschen* Räume in die periganglionären Gliakammern, entlang den Dendriten in die venösen adventitiellen Räume, wo eine teilweise Resorption stattfindet, bestimmte Stoffe in den Subarachnoidalraum weiter abfließen können. Es wird die Frage aufgeworfen, ob der Liquor hauptsächlich die in der Rinde gelegenen Nervenzellen aktiv zu erhalten vermag.

Die Arbeit wurde durch die freundliche Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ermöglicht; ihr sagt der Verfasser besonderen Dank.

Literatur.

- Fischer*: Jb. Psychiatr. 1905. — *Held*: Mschr. Psychiatr. 26, Erg.-H. (1909). — *Heller*: Arch. f. exper. Path. 173 (1933). — *His*: Über ein perivaskuläres Kanalsystem in den nervösen Zentralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem. Leipzig: Wilh. Engelmann 1865. — *Jakob*: Normale und pathologische Anatomie des Großhirns. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1927. — *Jorns*: Arch. klin. Chir. 171 (1932). — *Kafka*: Arch. f. Psychiatr. 101 (1934). — *Loeschke, H. E.*: Virchows Arch. 292 (1934). — *Obersteiner*: Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane. Leipzig u. Wien: Franz u. Toepl. Deuticke 1888. — *Pfeifer*: Grundlegende Untersuchung für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin: Julius Springer 1930. — *Pfuhl*: Virchows Arch. 295, H. 4. — *Schminke*: Das Nervensystem. Pathologische Anatomie von *Aschoff* 1936. — *Schröder*: Einführung in die Histologie und Histopathologie des Nervensystems. Jena: Gustav Fischer 1920. — *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. 101 (1934). — *Spielmeyer*: Z. Neur. 142 (1932). — *Walter*: Arch. f. Psychiatr. 101 (1934). — *Ziehen*: Mikroskopische Anatomie des Gehirns. Handbuch der Anatomie, Bd. 4,2, S. 4. 1934.