© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Ueber ein perivasculäres Canalsystem in den nervösen Centralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem.

Von

Prof. **W. His** in Basel.

Mit Tafel XI.

Rückenmark. Wenn man von einem in Alkohol oder in Chromsäure gehärteten Rückenmark feine Querschnitte bereitet und nun, entweder bei einfachem Zusatz von Glycerin oder *Farrants*'scher Flüssigkeit, oder auch nach successiver Behandlung mit Carmin, Alkohol, Terpentinöl und Canadabalsam, dieselben mikroskopisch untersucht, so trifft man sie stets von zahlreichen Spalten durchklüftet. Die Spalten muss Jeder gesehen haben, der überhaupt Rückenmarksschnitte gefertigt hat; eine besondere Beachtung ist ihnen indess nicht zu Theil geworden, weil sie wohl stets als Kunstproducte angesehen worden sind, entstanden durch Zerreissung des Organes bei der Schnittführung. Diese als beinahe selbstverständlich angesehene Voraussetzung wird indess zweifelhaft, sowie man die fraglichen Spalten genauer betrachtet und über die möglichen Bedingungen ihrer Entstehung sich Rechenschaft giebt.

Es sind nämlich die Spalten stets vollkommen glatt begrenzt und von einer nachweisbar verdichteten Substanzschicht eingesäumt. Sie treten auch dann auf, wenn das Organ nach vollkommener Erhärtung mit einem völlig tadellosen Messer und unter allen Vorsichtsmaassregeln durchschnitten wird. Ihr Verlauf und ihre Vertheilung ist eine gesetzmässige und bleibt an Schnitten desselben Rückenmarksabschnittes dieselbe, mag der Schnitt von hinten nach vorn, von vorn nach hinten, oder von links nach rechts geführt worden sein. In der weissen Substanz laufen die Spalten grösstentheils strahlig von der grauen Substanz gegen die Peripherie der Stränge, so zwar, dass selten eine Spalte die graue Substanz und die Peripherie des Markes gleichzeitig erreicht, vielmehr die einen, vom grauen Kern ausgehend, halbwegs der Peripherie auslaufen, während andere, an der Peripherie beginnend, lange nicht zum grauen Kern eindringen, wieder andere weder Peripherie noch graue Substanz berühren. Von den strahligen Hauptspalten gehen Zweigspalte ab, die zum Theil eine Verbindung derselben herstellen, oder es finden Umbiegungen radiärer Spalten nach querer Richtung statt; nicht selten sieht man die-

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

selbe Spalte mit einer Reihe von Zweigen versehen, die nach beiden Seiten von ihr abgehen.

In der grauen Substanz sind die fraglichen Spalten weit minder regelmässig gelagert, meist kurz und winklig gebogen; die grössern unter ihnen schmiegen sich nicht selten der Grenze von grauer und weisser Substanz innig an. Im Ganzen ist das Spaltensystem in der grauen Substanz dichter, als in der weissen, am allerdichtesten am Uebergang der Hinter-Hörner in die gelatinöse Substanz.

Aus der gegebenen Darstellung ist jedenfalls soviel ersichtlich, dass die Spalten, vorausgesetzt auch, sie seien erst während des Schneidens entstanden, die Bedingungen ihres Entstehens in gewissen gesetzmässigen Structurverhältnissen des Markes haben müssen. Da dieselben in hohem Grad an die Lymphspalten des Darmes oder des Hodens erinnern, so musste ich mir die Frage stellen, ob sie, wie diese, durch einen Einstich injicirbar seien. Gleich die ersten Versuche, die ich an einem frischen Kalbsrückenmark zur Entscheidung der Frage unternahm, gaben ein völlig positives Resultat. Die durch einen Einstich in die graue oder weisse Substanz eingespritzte Masse drang von der Einstichswunde aus in ein Canalwerk, dessen Vertheilung auf dem Querschnitte völlig derjenigen der vorhin geschilderten Spalten entsprach. Die graue Substanz selbst zeigte sich wie ein Schwamm, von einem sehr dichten Netzwerk $^1/_{100}$—$^4/_{1000}$''' dicker Röhren durchzogen, und von da aus strahlten durch die weisse Substanz Röhrenfortsätze gegen die Peripherie hin, welche untereinander wiederum auf das reichlichste durch Queräste verbunden waren. Denselben Versuch mit demselben Resultat habe ich häufig an menschlichen Rückenmarken wiederholt, womit mich mein Freund Prof. *C. E. E. Hoffmann* auf das reichlichste und zuvorkommenste versehen hat (Taf. XI. Fig. 1). Desgleichen erhielt ich ohne Schwierigkeit Einstichinjectionen am Rückenmark des erwachsenen Ochsen und an dem des Hundes, etwas weniger leicht an dem des Kaninchens. Ueberraschend sind die in radiärer Richtung geführten senkrechten Schnitte durch ein also injicirtes Mark. Weite Röhren (beim Menschen von 0,05—0,08''' Durchmesser) dringen von der Oberfläche des Markes gegen die graue Substanz vor, dieselben geben viele Zweigäste, unter oft beinahe rechtem Winkel ab, welche untereinander anastomosiren und mittelst feinerer Zweige ein intermediäres Röhrennetz bilden (0,02—0,005''' Durchmesser). Ziemlich rasch nimmt das Caliber der Hauptäste gegen die graue Substanz hin ab, hier aber münden dieselben in ein sehr dichtes und engmaschiges Canalwerk ein (Taf. XI. Fig. 2).

Das ganze durch Einstich injicirbare Röhrennetz zeigt eine bedeutende Aehnlichkeit mit einem Lymphwurzelnetz, indessen lassen wir vorläufig die Frage, ob es als solches anzusehen sei, bei Seite, um einen andern Punct zu untersuchen, nämlich seine Beziehungen zum System der Blutgefässe.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Schon die genaue Betrachtung der Querschnitte des nicht injicirten Rückenmarkes zeigt, dass die früher geschilderten Spalten allenthalben von je einem Gefäss durchzogen sind; bald liegt dieses der einen Wand der Spalte an, bald ist es beiderseits frei, Lagerungsunterschiede, auf welche ihrer Entstehung halber kein Gewicht zu legen ist. Umgekehrt sieht man sowohl an Längs- als an Querschnitten kein einziges arterielles noch venöses Gefäss, das nicht ringsherum von einem hellen Hof umgeben, d. h. von der eigentlichen Rückenmarkssubstanz durch einen leeren Raum getrennt wäre. An den grössern Gefässen, jederseits vom Centralcanal ist dieser peripherische Raum schon von frühern Beobachtern bemerkt worden. So macht u. A. *Frommann* in einer vor Kurzem erschienenen Arbeit[1]) auf denselben aufmerksam, er deutet ihn aber als Folge einer Gewebsretraction. In derselben Abhandlung ist auch ganz naturgetreu das Verhältniss der Gefässe auf dem senkrechten Schnitte abgebildet[2]). Auch *Goll* in seiner vortrefflichen Arbeit über das Rückenmark giebt eine ganze Reihe exacter Abbildungen des Verhältnisses, etwas weniger charakteristisch sind die Zeichnungen *Stilling*'s, äusserst interessant aber die Photographien von *J. Dean*[3]).

Des eben angegebenen Verhaltens wegen will ich die geschilderten Canalspalten als perivasculäre Räume bezeichnen, eine Bezeichnung, die jedenfalls wenig präjudicirt. Am hübschesten tritt natürlich das Verhältniss der perivasculären Räume zu den Gefässen hervor, wenn an einem Rückenmark erst lege artis die Blutgefässe und dann durch einen Einstich die umgebenden Räume gefüllt worden sind. Beim Menschen und bei grössern Säugern gelingt die Blutgefässinjection einzelner Abschnitte durch die Vasa spinalia anteriora; bei kleinern Thieren kann dieselbe geradezu durch Aorta und Vena cava superior vorgenommen werden, nachdem zuvor die Gefässe der untern Körperhälfte und die der Extremitäten abgebunden worden sind.

Statt durch einen Einstich kann man die perivasculären Räume auch von den Blutgefässen aus anfüllen, indem man bei der Injection diese forcirt; die gebildeten Extravasate werden in den perivasculären Canälen weiter geleitet und bilden sonach allenthalben einen cylindrischen Mantel um die Gefässe selbst.

1) *Frommann*, Untersuchungen über die normale und pathol. Anatomie des Rückenmarkes. In dieser sonst sehr fleissigen Arbeit hat sich, wie mir scheint, der leicht zu begehende Irrthum eingeschlichen, dass zum Theil tingirte feine Gefässsterne mit Bindegewebskörpern verwechselt sind; wenigstens kann ich nach reichlichen Beobachtungen am Mark die sternförmigen Figuren, die auf den Abbildungen des normalen Markes, Fig. 2, 3, 4, 5 und 7, als Bindegewebskörper bezeichnet sind, für nichts anderes halten als für Capillaren.

2) a. a. O. Taf. I. Fig. 4.

3) *Goll*, Beiträge zur feineren Anat. d. Rückenmarkes, Taf. III. 1 und 2 und Taf. V. VI. u. VII. — *Stilling*, Neue Untersuchungen über den Bau des Rückenmarkes, Taf. V. —IX. — *John Dean*, The gray Substance of Med. oblong etc. Smithson. Contr. 1864. Taf. V. u. VI. und besonders Taf. VIII. Fig. 31 u. 32.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Endlich erhält man recht instructive Bilder mit Hülfe von salpetersaurem Silber[1], sei es, dass man die Blutgefässe des Markes mit Silber injicirt, sei es, dass man die Lösung einfach durch einen Einstich spritzt. War im ersten Fall der Injectionsdruck genügend, so dringt die Flüssigkeit aus dem Gefäss auch in den umgebenden Raum und färbt dessen Wandung; desgleichen erhält man im zweiten Falle Färbung, sowohl des Gefässes, als der Canalwand.

Alle nach den verschiedenen Methoden gewonnenen Präparate führen zu demselben Ergebniss, dass die perivasculären Röhren constante Bildungen sind, die weder durch gebildete Extravasate, noch durch einen Collapsus der Blutgefässe sich erklären lassen. Das Caliber der Röhren ist stets weit erheblicher, als das der inneliegenden Blutgefässe, meist um das zwei- bis drei- oder selbst das vierfache. Zwischen der Gefässwand und der Wand des perivasculären Canals besteht keinerlei Verbindung. Obwohl die Gefässe, besonders die arteriellen, eine gehörige bindegewebige Adventitia besitzen, so liegen sie doch völlig frei in ihrem Futteral und häufig sieht man sie geschlängelt verlaufen, da, wo die Begrenzung des äussern Rohres mehr gestreckt ist. An Silber-

1) Die Methode, Blutgefässe mit Silberlösung zu injiciren, auf die ich mit meinem Collegen *Socin* schon vor mehreren Jahren aufmerksam geworden bin, kann ich auch für andere Organe, als das Rückenmark empfehlen. Die Methode vereinigt nämlich mancherlei Vortheile, vor Allem ist sie sehr bequem und kann auch von solchen geübt werden, die sonst der Injectionstechnik weniger Herr sind. Man spritzt die Lösung von $^1/_2$—1% in die Arterie oder Vene des Theiles ein, ohne andere als die allergröbsten Collateralen zu unterbinden. Alle Gefässe, welche von der Lösung durchströmt werden, färben sich weiss und am Licht schwarz. Dauert die Injection längere Zeit an, oder wird sie unter höherem Drucke gemacht, so kann die Silbereinwirkung auch auf die Umgebung des Gefässes sich ausbreiten, sonst aber pflegt sie sich auf die Wandung des letztern allein zu beschränken und an dieser treten die histologischen Details sehr hübsch hervor, die Muskeln und Bindegewebskörper, die Epithelien zeichnen sich scharf ab und die Verschiedenheit der histol. Beschaffenheit zeigt auch sofort den Gegensatz von Arterie und Vene; besonders vortheilhaft erweist sich die Methode für das Studium der Muskellagen. Bei allzustarker Silbereinwirkung kann durch Nachdunkeln das histolog. Detail der Gefässe sich verwischen, bei richtiger Einwirkung aber halten sich die Präparate Jahre lang gut. Der Hauptnachtheil, den die Injectionsmethode bis jetzt darbietet, ist der, dass verschiedene Organe eine verschiedene Behandlung verlangen. An vorwiegend bindegewebigen Theilen, so in der Haut, in Gelenkhäuten, in Sehnenscheiden etc. bleibt die einmalige Wirkung des Silbers stabil; in eiweissreichen Organen dagegen kann der gebildete Niederschlag, so lange er nicht reducirt ist, wieder gelöst werden und späterhin leicht zu neuen Präcipitaten veranlassen. Hier muss man, um den Erfolg der Injection zu sichern, das Organ nach der Injection rasch zerschneiden und der Sonne aussetzen; ist einmal Reduction des Niederschlags durch das Licht eingetreten, so wird er auch nicht mehr gelöst. Gerade an Hirn und Rückenmark ist dies Manöver sehr nöthig, weil der gebildete Niederschlag sonst ausnehmend rasch und spurlos wieder schwindet. Vielleicht könnte durch Nachspritzen reducirender Flüssigkeiten in die Gefässe die Methode vervollkommnet werden, indess waren meine bisherigen Versuche in der Richtung erfolglos.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

präparaten erscheint die Wand der perivasculären Canäle, von einem streifigen Fasergerüst gebildet, vergleichbar der Begrenzung der feinen Milzvenen. Bei dem Verhalten der fraglichen Räume zu den Blutgefässen werden die Eigenthümlichkeiten ihrer Anordnung und Verbreitung leicht verständlich. Die grösseren unter ihnen begleiteten die Arterien und Venen, welche, getrennt von einander, aus der Pia mater in die weisse Substanz einstrahlen; mit den Gefässen verzweigen sie sich, verbinden sich unter einander und bilden Bogen um die graue Substanz herum. In der grauen Substanz, die bekanntlich um vieles gefässreicher ist als die weisse, nimmt auch das perivasculäre Canalsystem einen andern Charakter an, es wird viel dichter, die Verbindungen feinerer Zweige weit reichlicher, so dass dadurch in der That die graue Substanz ein völlig schwammiges Gefüge erhält.

Der Umstand, dass an Rückenmarksschnitten auch die grösseren Zellen von einem ringförmigen Hofe umgeben erscheinen, lässt es a priori nicht unwahrscheinlich erscheinen, dass auch die Zellen unmittelbar in das perivasculäre System eingebettet sind; indess giebt die Beobachtung an gut injicirten Markschnitten keine Bestätigung einer solchen Annnahme. Selbst wenn das perivasculäre Netz auf das dichteste gefüllt ist, berührt es die Zellen nicht, sondern bleibt von diesen getrennt. Falls somit die pericellulären Räume, die man auch im Gehirn wieder trifft, eine selbstständige Bedeutung haben, so stehen sie doch nicht in Verbindung mit dem System der perivasculären Canäle.

Wohin führen nun die perivasculären Canäle? Wenn man das frische Rückenmark bei schwachem constantem Druck durch einen Einstich injicirt, so sieht man die Masse auf dem Durchschnitte theils langsam aus den vorhandenen radiären Spalten hervorsickern, theils auch lebhafter an gewissen Puncten herausströmen. Letztere Puncte sind die Stellen, wo stärkere Längsgefässe liegen, so gehört dahin besonders die Stelle jederseits vom Centralcanal. Anderntheils aber tritt die eingespritzte Masse auch an der Oberfläche des Markes jeweilen an eine Anzahl von einzelnen feinen Puncten oder Spalten hervor; ist sie einmal unter der Pia mater angelangt, so breitet sie sich sehr rasch nach auf- und abwärts und nach den Seiten hin aus und erfüllt den Raum zwischen der Pia mater und dem Rückenmark. Ein fernerer Raum, der sehr rasch sich zu füllen pflegt, ist die vordere Längsspalte, beiderseits vom Septum, und in der That sieht man an guten Querschnitten, dass die beiden Seitenhälften der Spalte mit den perivasculären Räumen der vordern Markhälfte, insbesondere auch mit den Räumen, die die Centralgefässe umgeben, in reichlicher Verbindung stehen (Taf. XI. Fig. 1). Längs des hintern Septum der Pia mater haben wir, wie aus der Anatomie bekannt ist, keine so entwickelte Spalte wie vorn; hier sind die Spalten schmäler und unterbrochen, indess tritt auch in diese nach einer Einstichsinjection Masse

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

ein und wird zur Oberfläche fortgeleitet. Wir begnügen uns vorläufig mit dem erhaltenen Resultate und wenden uns sofort zum

Gehirn. Betrachtet man feine Durchschnitte eines erhärteten Gehirns mit injicirten oder nicht injicirten Blutgefässen, so überzeugt man sich bald, dass auch hier alle Blutgefässe, sowohl die arteriellen als die venösen, ja selbst die Capillaren von einem hellen Saum umgeben sind. Bei den grössern Gefässen ist dieser Saum breiter als bei den feinen, in allen Fällen aber ist er nach aussen völlig scharf abgegrenzt. Ist der Schnitt so geführt, dass die Gefässe quer durchschnitten sind, so zeigen sich die Gefässdurchschnitte je von einem hellen Hof ringförmig umgeben; ging dagegen der Schnitt dem Gefäss parallel, so begleitet der Saum das Gefässstämmchen auf seinen beiden Seiten und folgt ihm in alle seine Verzweigungen. Dabei läuft die äussere Abgrenzung des Saumes keineswegs der Gefässwand durchweg parallel, sondern häufig schlängelt sich das Gefäss wellenförmig hin und her in einem Canal von gestreckter Begrenzung, wobei natürlich bald die eine, bald die andere Seite des Gefässes der Canalwand näher kommt. Sehr häufig trifft man ferner an feinen Durchschnitten, dass das Gefäss aus dem umgebenden Raume herausgefallen ist und dieser stellt sich nun an Schnitten quer oder schräg zur Gefässaxe einfach als rundes oder ovales Loch im Gewebe dar (Taf. XI. Fig. 5). Dass die eben geschilderten Verhältnisse nicht bloss Folgen der Erhärtung sind, das lehrt die Beobachtung am frischen Gehirn. Trägt man von einem solchen, z. B. unter der Hemisphärenoberfläche eine dünne Scheibe ab und betrachtet sie bei schwacher Vergrösserung, so sieht man auch hier mit Leichtigkeit runde und ovale Lücken, die zum Theil völlig leer, zum Theil von Gefässen unvollkommen ausgefüllt sind. Selbst ohne Mikroskop mit blossem Auge oder doch mit der Loupe lassen sich analoge Beobachtungen anstellen. Schneidet man sich aus einem frischen Hirn eine Scheibe heraus und betrachtet sie genau (am besten unter Wasser), so wird man an vielen Stellen abgerissene Gefässstümpfe aus der Schnittfläche hervorragen sehen, deren jeder aus einer kleinen Gewebslücke hervortritt, die er nur zum Theil ausfüllt; ähnliches sieht man, wenn der Schnitt parallel der Gefässrichtung ging. Am vortrefflichsten sind die makroskopischen Durchschnittsbilder von Gehirntheilen, welche etwas grössere Stämme bergen, so von den grossen Hirnganglien, Thalamus opticus und Corpus striatum. An der Grenze beider verläuft dicht unter der Taenia semicircularis ein Gefässbündel, das hierfür besonders sich empfiehlt.

Diese verschiedenen Beobachtungen lehren, dass ähnlich wie im Rückenmark so auch im Gehirn die Blutgefässe von perivasculären Canälen umgeben sind, mit deren Wand die Gefässadventitia in durchaus keiner Verbindung steht; es erklärt sich auch daraus, weshalb es gerade beim Gehirn so leicht gelingt, ganze Gefässbäume durch einfachen Zug mit der Pincette zu isoliren und herauszuziehn.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Die perivasculären Canäle des Gehirns sind wie diejenigen des Rückenmarkes injicirbar. Wenn man in einen beliebigen Abschnitt des Gehirns mit einer zugeschärften Canüle einsticht und Masse injicirt, so füllt sich in der nächsten Umgebung des Stichs ein Netzwerk baumförmig verzweigter Canäle. Unter dem Mikroskop überzeugt man sich, dass diese Canäle in der That allenthalben um Blutgefässe herumliegen und nach aussen völlig scharf abgegrenzt sind. Dies und ihr regelmässiges Caliber zeigen sofort, dass es sich keineswegs um Extravasatbildungen, sondern um Anfüllung praeexistirender Gebilde handelt (Taf. XII. Fig. 3 u. 4).

Selbstverständlich findet die Injection der Netze leichter in der grauen Substanz statt als in der weissen, da jene weit gefässreicher ist als diese, indess kann man an allen Gehirnabschnitten von der Medulla oblongata an bis zu den Hemisphären dasselbe Resultat erreichen. In der Regel füllt sich bei der Injection durch Einstich nur ein kleiner Bezirk des Canalwerkes, was damit zusammenhängt, dass die Blutgefässe des Gehirns an den meisten Localitäten nur von geringem Caliber sind. Da, wo stärkere Gefässe in die Hirnsubstanz eintreten, gelingt es indess auch bei geringem Druck sofort ausgiebige Anfüllung perivasculärer Räume zu erreichen. So kann man beim Einstich in die Taenia semicircularis einen grossen Theil der Streifenhügel oberflächlich injiciren, wie denn überhaupt wegen ihres Gehaltes an stärkern Gefässen die Streifenhügel sehr leicht injicirbar sind.

Die Weite der perivasculären Canäle des Gehirns wechselt natürlich mit der Stärke der Blutgefässe selbst; auch hier beträgt sie in der Regel das zwei- bis vierfache von der Weite dieser letzten, die grösseren injicirten Canäle messen bis zu 0,15‴, die feineren 0,004—0,006‴.

Nachdem wir die Beobachtungen besprochen haben, welche die allgemeine Existenz perivasculärer Canäle in den nervösen Centralorganen erweisen, kommen wir an die schwierige Frage nach den Beziehungen dieses Canalwerkes zum Lymphsystem. Eine Injection des Netzes wird ein Jeder, der mit Lymphinjectionen vertraut ist, unbedenklich injicirten Lymphnetzen zur Seite zu stellen geneigt sein, da es mit letzteren, hinsichtlich der Weite der Canäle, der Art ihrer Verbindung, dem Mangel an einer selbstständig von der Umgebung ablösbaren bindegewebigen Membran völlig übereinstimmt. Ein Epithel mit Hülfe der Silberbehandlung in ihnen nachzuweisen ist allerdings schwierig, weil gerade beim Hirn und Rückenmark die sich bildenden Silberniederschläge ausnehmend rasch gelöst werden und nur zum kleinen Theil sich wieder secundär ausscheiden[1]). Indess habe ich die charakteristische Epithel-

[1]) In neuester Zeit ist die Silbermethode zum Nachweis von Epithelien von dem in Göttingen arbeitenden Stud. *Adler* und von Dr. *Hartmann* angegriffen worden;

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

zeichnung an verschiedenen Rückenmarkspräparaten mit voller Sicherheit constatiren können, wenn auch bis jetzt nur in grösseren Canälen, in welchen die einzelnen Platten schmale Spindelform besitzen. Völlig entscheidend für die Lymphnatur unseres Röhrennetzes wird es natürlich nur sein, wenn es gelingt seinen Zusammenhang mit notorischen Lymphgefässen nachzuweisen.

Unter den Anatomen, welche in den frühern Jahrzehnten des Jahrhunderts mit Injection des Lymphsystems sich beschäftigt haben, ist es zwar keinem gelungen, Lymphräume im Innern vom Gehirn oder Rückenmark zu füllen, dagegen haben sowohl *Fohmann* als *Arnold* unzweifelhafte Lymphgefässe in der Pia mater (u. Arachnoidea?) gesehen und abgebildet. *Fohmann*'s Mittheilung kenne ich bloss aus dem Citat bei *Arnold*, sein Hauptwerk, nach dem ich schon seit Jahren fahnde, konnte ich nicht zu Gesicht bekommen. Dagegen lassen die Abbildungen von *Arnold* gar keinen Zweifel darüber, dass dieser hervorragende Anatom Lymphgefässe der Pia mater injicirt habe.

Fohmann empfiehlt die Darstellung der Lymphgefässe der Hirnhäute durch Aufblasen vorzunehmen; nach ihm liegen dieselben zwischen Arachnoidea und Pia mater, sie sind von grösserem Umfang als anderswo, aber von sehr schwachen Wandungen, so dass sie die Quecksilberinjection nicht aushalten. Die Stämmchen verlaufen in Begleitung der Arte-

beide Angriffe scheinen mir ohne jegliches Gewicht. *Adler* hat die Epithelzeichnung auf Nervenstämmen gesehen nnd schliesst daraus, dass dieselbe nicht von einem Epithel herrühren könne, allein merkwürdigerweise benutzt er zu seinen Untersuchungen die Nervenstämme, welche die subcutanen Lymphsäcke des Frosches durchsetzen. Dass hier ein Epithel vorkomme, war aber a priori zu erwarten, und in der That hatte ich es zur Zeit, da *Adler* seine Arbeit machte, schon gefunden und beschrieben (diese Ztschr. Bd. XIII p. 472). Beiläufig gesagt besitze ich gerade aus den subcutanen Froschlymphsäcken, sowie auch von einigen andern Localitäten eine Reihe von Präparaten mit vorzüglich deutlichen Kernen in den Zellen. Von nicht viel grösserem Belang als die *Adler*'schen sind die *Hartmann*'schen Bemerkungen. Dieser *Reichert*'sche Schüler, dem schon *Max Schultze* mit Recht seine Oberflächlichkeit der Beobachtung verwiesen, hat vermocht unter allerlei Bedingungen Silberniederschläge in Netzform darzustellen, daraus schliesst er, es seien die von *Recklinghausen* entdeckten netzförmigen Grenzen der Lymphepithelien auch nur zufällige Productionen. Die von *Hartmann* gezeichneten Kunstproducte sind aber zusammengereihte Körnerhaufen, welche jeglicher scharfen Begrenzung entbehren, während die durch Silber hervortretenden Epithelgrenzen als feine scharf gezogene Linien sich ausweisen, beide lassen auch nicht den alleroberflächlichsten Vergleich zu. Durch die im V. Bd. der Würzburger naturwiss. Zeitschrift veröffentlichten Untersuchungen von *Broneff* und *Eberth* sind wohl die letzten Bedenken gegen das Lymphepithel als beseitigt anzusehen, und es steht zu hoffen, der Streit darüber werde nicht wie beim Lungenepithel chronisch werden.

1) *Fohmann*, Mémoire sur les vaisseaux lymphatiques, p. 24, 25 und Tab. X. *Arnold*, Bemerkungen über den Bau des Hirns und Rückenmarkes, p. 102 u. f. Desselben Icones cerebri et medullae spinalis. Taf. I. u. II.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

rien und Venen und gelangen mit diesen zu den Schädelöffnungen. Die aus dem Schädel austretenden Stämme konnte indess *Fohmann* niemals mit Quecksilber füllen, da sie stets bei dem Versuche zerrissen.

Noch detaillirter sind die Angaben *Arnold*'s. Er unterscheidet in den Hirnhäuten drei Netze, das feinste soll aus Stämmen von $^1/_6$ Par. Linien bestehen, äusserst dicht sein und in der Arachnoidea unmittelbar unter ihrem serösen Theile liegen; etwas tiefer im subserösen Gewebe finde sich ein Netz von Canälen von $^1/_4$ Linie Dchm., das unmittelbar mit den grössern abführenden Lymphstämmen zusammenhänge. Endlich liege ein drittes Netz in der Pia mater selbst, das so dicht sei, dass nach vollständiger Anfüllung desselben die Hirnmasse ganz verdeckt werde.

Die aus diesem Lymphnetze sich entwickelnden Stämme folgen dem Verlauf der Venen und treten theils gegen den Längsblutleiter, theils nach abwärts zur Basis; der Hauptstamm liegt in der Fossa Sylvii. Im Ganzen treten die ausführenden Stämme aus denselben Löchern, wie die Arterien und Venen. Auch die Lymphgefässe der Adergeflechte hat *Arnold* gesehen und abgebildet; dagegen vermochte er am Rückenmark ebensowenig solche zu füllen als einer der frühern Injectoren.

Die von *Fohmann* und *Arnold* gesehenen Lymphgefässe der Pia mater sind nun beim Menschen in der That nicht sehr schwer sichtbar zu machen. Es genügt, dicht bei einem der grössern Blutgefässe diese Membran einzustechen und unter gelindem Druck einzuspritzen, um sie auf weite Strecken zu füllen. Stärkerer Druck macht sie bersten und führt zum Erguss in die subarachnoidealen Räume. Bei gelingender Injection sieht man schon mit blossem Auge, dass die eingespritzte Masse in kleinen Canälen vorwärts rückt, die auf das allerreichlichste unter einander sich verbinden, so dass es selbst stellenweise den Anschein hat, als breite sich die Masse in ununterbrochener Schicht aus. Stärkere Canäle laufen in Begleitung der grössern Blutgefässe, besonders der Venen, ganz so, wie es *Arnold* abbildet. Zieht man eine also injicirte Pia mater vom Gehirn ab und besieht sie bei schwacher Vergrösserung, so überzeugt man sich, dass die Masse wirklich in geschlossenen Canälen sich bewegt hat (von $^1/_{10}$—$^1/_4$''' Durchmesser). Diese Canäle, mit stellenweise buchtigen Ausweitungen versehen, folgen nicht allein den Blutgefässen in ihren Verzweigungen, sondern sie hüllen diese als weite Mantelröhren geradezu ein und lassen zwischen sich nur sehr kleine Interstitien. Dies zeigt auch die Betrachtung des senkrechten Schnittes, auf welche wir unten zurückkommen werden (Taf. XI. Fig. 6 u. 7).

Sind nun die perivasculären Canäle des Gehirns in Verbindung mit den Lymphcanälen der Pia mater? Injicirt man durch einen Einstich unter sehr schwachem constantem Druck die Rinde des Grosshirns, so tritt nach einiger Zeit die Masse, den Gefässstämmen folgend, zur Gehirnoberfläche empor. Unter der Pia angelangt, breitet sie sich rasch aus, indem

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

nach allen Seiten hin kleine Ströme abgehn, die unter einander wieder zusammenfliessen. Spritzt man ruhig weiter, so tritt nach einiger Zeit über der tiefern Massenschicht eine zweite auf, welche vollends noch die wenigen Puncte deckt, welche von der Gehirnoberfläche sichtbar geblieben waren. Die zuerst auftretende Massenausbreitung liegt zwischen Pia mater und Gehirnoberfläche, die zweite dagegen in der Pia mater selbst und zwar in den vorhin geschilderten Lymphcanälen derselben. Zieht man die Pia von der Gehirnoberfläche ab, so findet man Masse zwischen ihr und dem Gehirn; wird diese von der Gehirnoberfläche abgewaschen, so bleiben nur einzelne Puncte zurück, die Stellen der Blutgefässaustritte, die abgewaschene Pia dagegen zeigt gefüllte Lymphcanäle.

Es ist also soviel sicher, dass von den perivasculären Canälen des Gehirns aus die Lymphcanäle der Pia gefüllt werden können. Als Zwischenglied der Verbindung erscheint ein weites Lacunensystem, das die Pia vom Gehirn trennt. Ich gestehe, dass ich anfangs durchaus nicht geneigt war die weiten, nur von den durchtretenden Blutgefässen unterbrochenen Räume unter der Pia als präformirte Lymphräume anzusehen, da sie mir vielmehr ein Kunstproduct zu sein schienen. Allein der Umstand, dass sie auch bei der allersorgfältigsten Injection sofort auftreten und die noch gewichtigere Thatsache, dass von ihnen aus die Lymphcanäle der Pia sich anfüllen, liess mir schliesslich keinen Zweifel über ihre Natur übrig. Bei directem Einstich unter die Pia erhält man natürlich Erfüllung derselben Räume und auch hier baldigen Uebertritt der Masse in die Canäle der Pia selbst. Schliesslich wird auch die Ausdehnung dieses epicerebralen Raumsystems Nichts gegen seine Eigenschaft als Lymphraum beweisen. Wenn wir bedenken, wie bei den Amphibien die ganze äussere Haut durch mächtige Lymphsäcke völlig von ihrer Unterlage abpräparirt ist, und wie die Lymphräume nur da unterbrochen sind, wo gefäss- oder nerventragende Bindegewebsbälkchen zur Haut treten, so kann uns auch der Gedanke, dass fast die ganze Fläche unter der Pia Lymphraum sei, nicht mehr so befremdend vorkommen.

Eine vortreffliche Controle für die Beurtheilung der Injectionsergebnisse bietet die Betrachtung guter senkrechter Schnitte durch das Gehirn und seine Häute (Taf. XI. Fig. 6). Wird an einem erhärteten Menschenhirn mit scharfem Messer ohne jegliche Sägebewegung ein senkrechter Oberflächenschnitt bereitet und ohne Deckglasbelastung untersucht, so zeigt er Folgendes: die Pia, als dünne Gewebsschicht sich markirend, ist völlig von der Gehirnoberfläche getrennt und nur durch feine Fäden, die Blutgefässe, mit dieser verbunden. In dem unter ihr befindlichen, epicerebralen Raume münden die Canäle ein, welche die Blutgefässe der Hirnsubstanz bis zur Oberfläche begleiten, zum Theil ist selbst ihre Ausmündung schwach trichterförmig erweitert. Die dünne Schicht der Pia aber spaltet sich an vielen Stellen und zeigt grosse glattwandig begrenzte Lücken, in welchen die Blutgefässe liegen, so indess, dass jene von diesen,

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

selbst im injicirten Zustand nur zum kleinen Theil ausgefüllt werden. Diese Lücken sind die früher geschilderten Lymphcanäle der Pia, ihre Communication mit den epicerebralen Lacunenräumen findet an den Stellen statt, wo Blutgefässstämmchen aus ihnen austreten, um zum Gehirn zu gehen. Nach aussen hängt die Pia durch zahlreiche Bindegewebsbälkchen mit der Arachnoidea zusammen, welch letztere wieder als verdichtete Lage sich darstellt. Zwischen den subarachnoidealen Räumen und den Lymphcanälen der Pia findet aber kein Zusammenhang statt.

Für das Gehirn glaube ich also festhalten zu dürfen, dass die perivasculären Räume Lymphräume sind, die an der Oberfläche zunächst in die epicerebralen Lacunen und von da in die Lymphröhren der Pia einmünden. *Arnold*'s tief liegendes Lymphnetz scheint laut seiner Beschreibung dem epicerebralen Raume zu entsprechen, die beiden höhern Netze dagegen, die er schildert, gehören, wie ich glaube, der eigentlichen Pia an und mögen wohl nur stellenweise von einander zu scheiden sein.

Schwieriger als für das Gehirn gestaltet sich die Entscheidung für das Rückenmark. Bekanntlich ist es bis jetzt keinem Anatomen gelungen vom Rückenmark abgehende Lymphgefässe zu füllen. Ich selbst bin nicht glücklicher gewesen als meine Vorgänger. Injicirt man unter gelindem, constantem Druck das Rückenmark durch einen Einstich, so tritt die Masse bald an einzelnen feinen Puncten zur Oberfläche. Unter der Pia angelangt, breitet sie sich wieder rasch aus in Strömen, die vielfältig confluiren. Lässt man die Injection unter constantem Druck längere Zeit andauern, so erhält man kein anderes Resultat. Ich verfuhr so, dass ich Stücke unaufgebrochener Wirbelsäule unter Flüssigkeit (Iodserum *Schultze*'s) brachte, und nun unter schwachem Quecksilberdruck Masse in einen Einstich des Markes leitete. Die Masse floss am entgegengesetzten Markdurchschnitt reichlich aus den Räumen um die Centralgefässe und aus denen unter der Pia aus, allein von abgehenden Stämmchen füllte sich keine Spur. Auch darin verhält sich die Sache hier anders wie beim Gehirn, als die Masse niemals in die Pia selbst eindringt, sondern stets zwischen dieser und dem Mark bleibt. Selbst das Mikroskop zeigt übrigens um die Gefässe der Pia medullaris keine perivasculären Räume.

Es scheinen also wirklich beim Rückenmark die direct abführenden Lymphgefässe zu fehlen. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, dass die perivasculären und epispinalen Räume des Markes gar Nichts mit dem Lymphsystem zu thun hätten. Hiegegen streitet schon alle Analogie mit den entsprechenden Gebilden des Gehirns. Es scheint mir vielmehr anzunehmen, dass der Abfluss aus den Marklymphräumen nur indirect erfolgt, indem die Flüssigkeit theils unter der derben Pia, theils in den weiten Räumen um die Centralgefässe zum Gehirn aufsteigt und von da ihren weitern Weg nimmt. Ein anderer indirecter Abfluss kann in die Subarachnoidealräume stattfinden. Unter der Bedingung

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

höhern Druckes wird Flüssigkeit durch die Pia hindurchfiltriren und dem Liquor cerebrospinalis sich beimengen können.

Die ganze Anordnung des perivasculären Canalsystems bietet unstreitig ein grosses physiologisches Interesse. In den meisten Organen des Körpers, so vor Allem in den Membranen, in den Muskeln und in manchen Drüsen finden sich reichliche Mengen eines quellungsfähigen Bindegewebes, welches zunächst die aus dem Blut ausschwitzende Flüssigkeit aufnimmt und zur Verfügung der mit lebhaftem Stoffumsatz begabten Gewebstheile, der Muskel- und der Nervenfasern, der Drüsenzellen u. s. w. bereit hält[1]). Aus dem Bindegewebe gelangt dann erst der Ueberschuss der durchtränkenden Flüssigkeit in die Lymphwurzeln, die nach Art von Drainröhren das Organ durchziehn. In den nervösen Centralorganen nimmt nun bekanntlich das Zwischengewebe eine so untergeordnete Stellung ein, dass es lange Zeit hindurch übersehen worden ist. Anstatt jener mächtig quellenden Grundsubstanz, die anderwärts so sehr in den Vordergrund tritt, treffen wir hier nur ein sehr feines und zartes Flechtwerk, das in die schmalen Interstitien der eigentlich nervösen Theile sich einschiebt. In dieser Form erscheint das Zwischengewebe jedenfalls wenig geeignet, als allgemeiner Flüssigkeitsbehälter zu functioniren; dafür aber erhält nun das Lymphsystem eine Einrichtung, welche diesen Mangel ausgleicht, indem je um die Blutgefässe herum Canäle angebracht sind, in welchen die Ernährungsflüssigkeit zunächst sich sammelt und allmählich weiter bewegt. Aehnliche Einrichtungen treffen wir auch noch in andern Organen des Körpers, so nach den Entdeckungen von *Ludwig* u. *Tomsa* im Hoden und nach den neuesten von *Mac Gillavry*[2]) in der Leber.

Dieselben Behälter, in welchen die Ernährungsflüssigkeit der Centralorgane sich aufspeichert, dienen andrerseits als Schutzorgan für diese letztern. Es ist bekannt, welche ausgedehnte Vorrichtungen getroffen sind, um die mechanischen Einwirkungen der Blutcirculation auf das Gehirn- und Rückenmark zu mildern. Das Vorhandensein des Liquor cerebrospinalis schützt das Hirn als Ganzes vor dem bei stärkerer Arterien- oder Venenfüllung sonst unvermeidlichen Druck; durch den gewundenen Verlauf der Hirnarterien vor ihrem Eintritt in die Schädelhöhle, durch ihre Verbindungen unter einander und durch die Einrichtung, dass alle Gefässe ausserhalb des Gehirns in der Pia mater sich in feine Zweige auflösen, wird erreicht, dass innerhalb der Gehirn- und Rückenmarksubstanz das arterielle Blut nur noch unter verhältnissmässig geringem Druck strömen und dass es auch die periodischen Druckschwankungen des Pul-

1) Vergl. die Anmerkungen Bd. XII. p. 251 dieser Zeitschrift.

2) *Mac Gillavry*, Zur Anatomie der Leber, Sitzungsbericht der kk. Akademie der Wissensch. in Wien. Bd. L.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

ses nur in sehr gemässigter Weise zeigen kann. Allein das Alles scheint noch nicht zu genügen, um die Hirnsubstanz völlig vor der mechanischen Einwirkung seitens der Gefässe zu sichern. Wir sehen vielmehr, dass das ganze intracerebrale und intraspinale Gefässsystem noch durch einen besondern Flüssigkeitsmantel von der eigentlichen Hirn- und Rückenmarksubstanz geschieden wird, einen Flüssigkeitsmantel, der mit ausgedehnten Reservoirs an der Oberfläche communicirt und nach diesen hin ausweichen kann, sowie die geringste Druckdifferenz eintritt. Eine solche Einrichtung erscheint nun allerdings völlig geeignet die mechanische Einwirkung der Blutgefässe auf die Nervensubstanz, auf ein Minimum zu reduciren. Was der Liquor cerebrospinalis für das Gehirn im Ganzen leistet, das leistet die perivasculäre Flüssigkeit für jeden einzelnen Abschnitt der Centralorgane. Es ist nämlich klar, dass jede Gefässerweiterung, mag sie von temporärer Drucksteigerung beim Puls herrühren, mag sie Folge der Muskelerschlaffung, oder Folge eines Widerstandes in den venösen Bahnen sein, einen aliquoten Theil der perivasculären Flüssigkeit verdrängen wird, welche in letzter Instanz in die Behälter an der Oberfläche, in die Räume unter und in der Pia eintritt. Mit den Räumen, welche den Liquor cerebrospinalis enthalten, communiciren jene allerdings nicht; allein selbstverständlich muss ein höherer Druck des letztern auch auf den Inhalt der Lymphbehälter sich übertragen und umgekehrt, so dass die sämmtlichen Flüssigkeit führenden Behälter in und um Hirn und Rückenmark, die Blutgefässe, die Lymph- und die Subarachnoidealräume in allerunmittelbarster gegenseitiger Wechselbeziehung zu einander stehn. Steigerung des Druckes in einem der Behälter aus irgend einer Ursache überträgt sich auf alle übrigen und führt secundär zu vermehrtem Flüssigkeitsabfluss durch Venen und Lymphgefässe. Erhöhung des Druckes in dem System muss aber andrerseits als Widerstand für die arterielle Blutzufuhr in Betracht kommen und diese herabsetzen. In mancher Hinsicht mögen die circulatorischen Verhältnisse im Bereich der nervösen Centralorgane analog den so wohl studirten Verhältnissen im Auge sich gestalten. Auch dort sehen wir bekanntlich, wie der, in erster Linie vom arteriellen Blutdruck abhängige interoculäre Druck seinerseits wieder in der allerbestimmtesten Weise auf die circulatorischen Verhältnisse selbst zurückwirkt.

Die pathologische Seite, die unsere Frage darbietet, überlasse ich Andern zur Ausbeutung, ich erlaube mir nur zwei Bemerkungen, einmal die, dass die bei Sectionen bekanntlich so stark hervortretenden Verschiedenheiten in der Consistenz der Centralorgane zum grossen Theil auf die reichlichere oder minder reichliche Anhäufung von perivasculärer Flüssigkeit mögen zurückführbar sein. Eine zweite Bemerkung ist die, dass bei chronisch congestiven Zuständen die perivasculären Räume wohl mögen eine bleibende Erweiterung erfahren; ich schliesse dies daraus, dass ich bei einem im Irrenhaus verstorbenen alten Potator die fraglichen

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Canäle des Rückenmarkes ganz ungewöhnlich weit und leicht injicirbar fand.

Die Frage hat übrigens auch noch ihre entwicklungsgeschichtliche Seite. Das Paradoxon nämlich, dass das Gehirn und Rückenmark als gefässhaltige Organe nicht aus dem mittlern, sondern aus dem obersten Keimblatt sich entwickeln, verliert völlig seine Schärfe, wenn wir bedenken, dass die Gefässe dieser Theile, die von dem Abkömmling des mittlern Keimblattes, der Pia, in sie hineinwachsen, ein System ganz für sich bilden, das nur in Contiguität mit dem eigentlichen Marksysteme steht, die nervösen Centralorgane treten damit in die Reihe jener Organe gemischter Bildung, zu der vor Allem die Drüsen und nach *Kölliker*'s neueren Arbeiten auch die Zähne zu zählen sind. Die Neuroglia selbst erscheint darnach auch in einem andern Lichte; da sie nämlich mit der Pia und mit den von dieser austretenden Blutgefässen nirgends zusammenhängt, so wird man genöthigt sein, sie überhaupt vom Bindegewebe zu trennen, mit dem sie ja auch histologisch nicht recht stimmen will, und man wird sie als ein Gewebe eigener Art anzusehen haben.

In der Retina scheint sich nach meinen bisherigen Erfahrungen das Verhältniss der Blutgefässe zum übrigen Gewebe ganz ähnlich zu gestalten, wie im Gehirn und auch hier sind perivasculäre Canäle vorhanden, worüber ich bei einem spätern Anlass zu berichten gedenke.

Basel, den 6. November 1864.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Erklärung der Abbildungen.

Taf. XI.

Fig. 1. Querschnitt durch das menschl. Rückenmark. Vergr. 15. Injection der Blutgefässe von den Arterien aus roth, links sind die perivasculären Spalten durch Contouren um die Gefässe dargestellt, die rechte Seite ist nach Einstichspräparaten gezeichnet und zeigt die fraglichen Räume mit blauer Masse erfüllt.

Fig. 2. Senkrechter Schnitt durch das menschl. Rückenmark, Einstichsinjection. Weite Canäle beginnen an der Peripherie des Markes unter der Pia mater, welche gegen die graue Substanz hin sich verzweigen und in dieser schliesslich in ein sehr dichtes Netzwerk einmünden. Die Blutgefässe, welche nur im äussersten Theil der Canäle gezeichnet sind, liegen völlig frei inmitten der letztern. Vergr. 50.

Fig. 3. Perivasculäre Canäle der Corpora striata des menschlichen Gehirns durch Einstich injicirt. Vergr. 50.

Fig. 4. Schnitt aus den Grosshirnhemisphären des Hundes. Die Blutgefässe sind von den Arterien aus roth, die perivasculären Canäle durch Einstich blau injicirt. Vergr. 200.

Fig 5. Querschnitt durch den Pons Varoli des Hundehirns. Die Arterien sind roth, die Venen blau injicirt, die perivasculären Canäle sind nicht injicirt, dagegen sieht man sie um die arteriellen und venösen Gefässdurchschnitte als kreisförmige Lücken. Links sind einige Gefässe aus den Lücken herausgefallen. Vergr. 200.

Fig. 6. Senkrechter Schnitt durch die Oberfläche des menschlichen Grosshirns und seiner Häute. Man sieht in der Gehirnmasse *G* die eintretenden Gefässe von einem hellen Saum, den perivasculären Canälen (*Pv*) umgeben, welche unmittelbar in die epicerebralen Räume (*E*) unter der Pia mater führen. Die Pia mater (*P*) stellt sich auf dem Durchschnitte als dünne Schicht dar, welche stellenweise grosse Lücken (*L*) zeigt, in denen die Blutgefässstämme sehr lose eingelagert sind; jene Lücken sind die Lymphcanäle der Pia. Nach aussen hebt sich die Arachnoidea (*A*) als verdichtete Lage ab und zwischen ihr und der Pia finden wir ein lockeres Bindegewebe nebst den Subarachnoidealräumen (*S*). Vergr. 50.

Fig. 7. Lymphgefässe der Pia mater vom Menschen. Vergr. 15.

© Biodiversity Heritage Library, http://www.biodiversitylibrary.org/; www.zobodat.at

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 4.

Fig. 5.

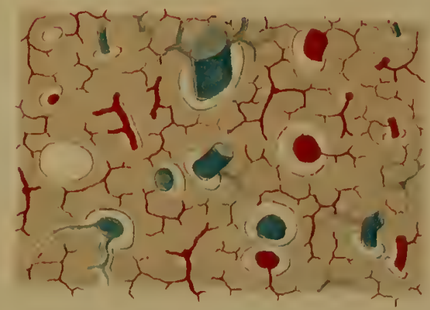

Fig. 3.

Fig. 6.

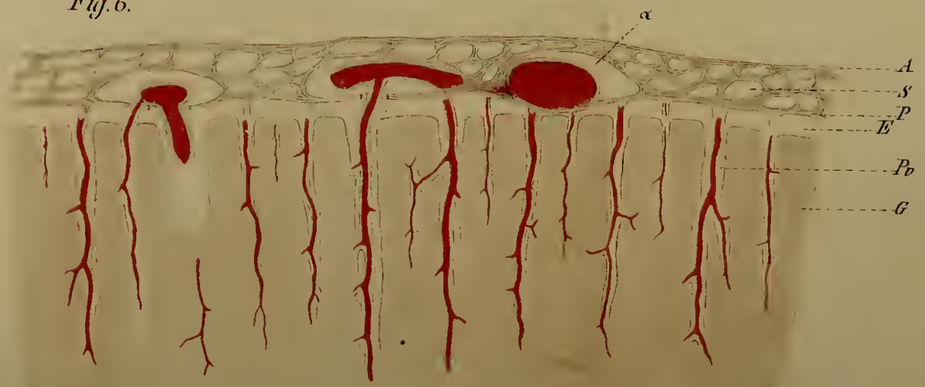

Fig. 7.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie

Jahr/Year: 1865

Band/Volume: 15

Autor(en)/Author(s): His Wilhelm

Artikel/Article: Ueber ein perivasculäres Canalsystem in den nervösen Centralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem. 127-141