

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts für experimentelle Medizin der USSR. in Leningrad [Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow].
Unterabteilung für Infektionspathologie [Leiter: Dr. A. Ssolowjew].)

Experimentelle Untersuchungen über die hyperergische Hirnhautentzündung.

Von

A. Ssolowjew und M. B. Ariel.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. März 1935.)

Bei der Entstehung und Entwicklung pathologischer Vorgänge, insbesondere verschiedener Infektionsprozesse, kommt bekanntlich dem Reaktionszustand der Gewebe eine große Bedeutung zu. Dieser Umstand veranlaßte uns, bei unseren Meningitisstudien die Frage nach der Bedeutung der Allergie in der Pathogenese der Hirnhautentzündungen zu stellen.

In den zahlreichen Arbeiten über die hyperergische Entzündung bzw. das *Arthussche* Phänomen, welche im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen *Rößles* und seiner Schüler erschienen sind, finden sich keine Angaben über die Allergie der Hirnhäute. Aus diesem Grunde schien es uns von Wichtigkeit, zuvor in Modellversuchen die Entstehungsbedingungen der hyperergischen Meningitis sowie ihre morphologischen Äußerungen zu erforschen.

Als Antigen wurde von uns normales Pferdeserum gewählt, welches sowohl bei den vorbereitenden Injektionen als auch bei der Erfolgseinjektion mittels des Suboccipitalstiches (ohne Betäubung) in den Subarachnoidealraum eingeführt wurde. Durch die Einführung des Antigens unmittelbar in das Gebiet der weichen Hirnhäute beabsichtigten wir eine möglichst sichere Sensibilisierung dieser letzten zu erzielen. Natürlich war bei dieser Methode auch eine allgemeine Sensibilisierung des ganzen Tierkörpers durch sofortige Resorption des Antigens in den Blutstrom nicht zu vermeiden.

Das gesamte Versuchsmaterial betrug 60 Kaninchen. Es wurden zwei Versuchsreihen angestellt, die sich durch die angewandten Antigenmengen sowie durch die Zeitabstände zwischen den einzelnen Injektionen unterschieden.

1. Versuchsreihe.

Die Vorbehandlung bestand in 3 Injektionen von 0,1, 0,1 und 0,2 ccm Pferdeserum in Abständen von 2 Tagen. Nach Ablauf von 17—21 Tagen geschah die Erfolgseinjektion¹. Im Versuch waren 20 Kaninchen. Fast

¹ Dieses Verfahren wurde uns von Herrn Prof. Dr. O. Hartoch vorgeschlagen.

in allen Fällen wurden sowohl die vorbereitenden Injektionen als auch die Erfolgsinjektion von den Tieren gut überstanden. Anaphylaktischer Shock trat niemals auf. Nicht selten wurden sofort nach der Erfolgsinjektion vorübergehende Benommenheit, Dyspnoe, Kopfschütteln beobachtet. In einigen Fällen wurde die Blutgerinnungszeit bestimmt, welche manchmal bedeutend verlängert war. In einzelnen Fällen konnte nach der Erfolgsinjektion kein Blut aus den Ohrvenen gewonnen werden; sogar die Arterien durchschneidung ergab keinen genügenden Blut tropfen. Diese Erscheinung erklärt sich bekanntlich durch den Spasmus der peripherischen Gefäße und ist mit dem anaphylaktischen Zustand verbunden („blanching reaction“ *Bally, Scott*).

Bei der histologischen Untersuchung wurde in 3 Fällen dieser Versuchsreihe eine besonders heftige entzündliche Reaktion der Hirnhäute festgestellt, und zwar im Stadium von 3 und 24 Stunden und 5 Tagen nach der Erfolgsinjektion. Bevor wir zur Schilderung der in diesen Fällen beobachteten Veränderungen schreiten, möchten wir kurz die Ergebnisse der Kontrollversuche, d. h. die histologischen Veränderungen nach der 1., 2. und 3. vorbereitenden Injektion anführen.

Von den 9 Kontrolltieren erhielt 1 eine Injektion, 1 zwei Injektionen und 7 drei Injektionen. Eine einmalige und zweimalige Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum in den Subarachnoidealraum führt nach 24 Stunden zur Entwicklung einer leichten entzündlichen Reaktion mit geringem leukocyitären Exsudat. Nach der 3. vorbereitenden Injektion entwickelt sich eine etwas schärfere Entzündung als nach den beiden ersten, was zum Teil wohl durch die größere Menge des eingeführten Stoffes (0,2 ccm) zu erklären ist. In den nächsten Tagen klingt die Entzündung ab, und nach 3 Wochen, also zur Zeit der Erfolgsinjektion sind nur vereinzelte perivascular gelagerte Gruppen lymphoider Zellen in der Pia wahrzunehmen. In einem Kontrollversuch wurde jedoch 24 Stunden nach der dritten vorbereitenden Injektion eine recht heftige entzündliche Reaktion mit Venenthrombose beobachtet. Diese entsprach in weitem Maße der Entzündung in den drei oben erwähnten Fällen nach der Erfolgsinjektion. Wir erlauben uns, die Protokolle zweier solcher Fälle anzuführen.

Kaninchen Nr. 41, Körpergewicht 1630 g. Am 8. 8. und 11. 8. Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum, am 14. 8. 0,2 ccm, 1. 9. Erfolgsinjektion von 0,5 ccm, 3 Stunden darauf getötet.

Mikroskopischer Befund. Im Subarachnoidealraum und in den Hirnhäuten der Basis polymorphkernige Leukocyten in großer Anzahl, darunter viele eosinophile. In den Venen, unter den Leukocyten zahlreiche monocytentartige Zellen. Solche Zellen bzw. Polyblasten, vereinzelte Plasmazellen und helle Fibroblasten- bzw. Deckzellkerne sind den Leukocyten des Exsudats beigemischt. Unter den erwähnten Zellformen sind Zellen mit pyknotischen Kernen anzutreffen. In der Lichtung einzelner Venen sind rundliche Thromben aus hyalinen Massen zu sehen, welche sich mit Eosin dunkelrosa, nach *van Gieson* schmutzig gelb färben. Zwischen den hyalinen Schollen der Thromben liegen vereinzelte eosinophile Leukocyten, Monocyten sowie pyknotische Kerne. In der Umgebung eines kleinen Gefäßes

ist das Bindegewebe in ein Geflecht hyaliner Balken umgewandelt (fibrinoide Umwandlung). Stellenweise finden sich in der Tiefe der Furchen Hämorrhagien. An der Konvexität sind die Entzündungserscheinungen bedeutend schwächer ausgesprochen.

Kaninchen Nr. 101, Körpergewicht 1995 g. Am 10. 2. und 13. 2. Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum, 16. 2. 0,2 ccm, 8. 3. Erfolgsinjektion von 0,5 ccm. Gleich nach derselben: Dyspnoe, Kopfschütteln; Ohren kalt, bleich, Ohrvenen blutleer. Am 13. 3. (5 Tage nach der Erfolgsinjektion) getötet.

Mikroskopisch. In den weichen Häuten der Gehirnbasis vorzugsweise perivasculäre Anhäufungen von Polyblasten, Lymphocyten und stellenweise Plasmazellen. Es finden sich hier auch vereinzelte eosinophile Leukocyten. Polyblastische Elemente umgeben mantelförmig auch einige Gefäße in der Gehirnsubstanz. Am

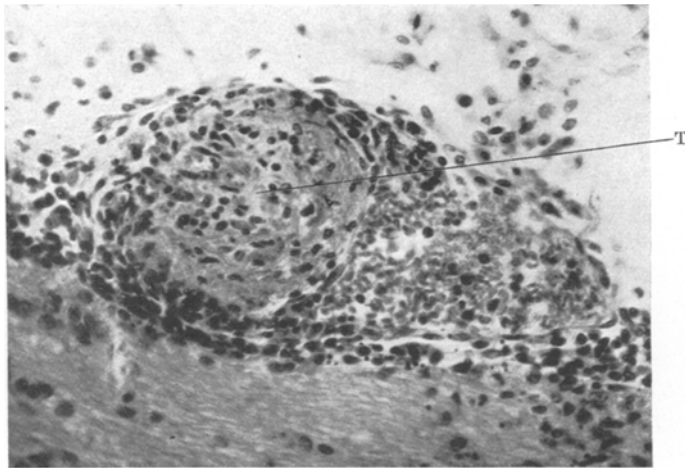


Abb. 1. Organisationserscheinungen in einem Venenthrombus (T) 5 Tage nach der Erfolgsinjektion (1. Versuchsreihe).

Infundibulum findet sich eine Anhäufung von zerfallenden Zellen, Kerntrümmern, Zellen mit pyknotischen Kernen, darunter zahlreiche eosinophile Leukocyten. Es werden hier auch mit Zelltrümmern beladene Makrophagen angetroffen. Im 4. Ventrikel Anhäufungen zerfallender Exsudatzellen, von Polyblasten und lymphoiden Zellen umgeben. Im Stroma der Plexus chorioidei Anhäufungen von Polyblasten. In einigen Pia-venen bzw. Capillaren an der Gehirnbasis sowie an den Seitenflächen der Konvexität obturierende bzw. wandständige hyaline Thromben, deren Oberfläche mit Endothelzellen bedeckt ist. Zwischen den hyalinen Schollen der Thromben sind Fibroblastkerne eingelagert (Abb. 1). Einzelne kugelförmige Thromben scheinen der dünnen Capillarwand nur anzuliegen. Der Thrombus ist von einer Seite mit Endothel bedeckt und wölbt die Capillarwand nach innen zu vor; der übrige Teil des Thrombus liegt aber außerhalb des Gefäßes (Abb. 2). Die Wandungen einiger Venen sind von lymphoiden Zellen dicht infiltriert.

Aus den angeführten Protokollen ist zu ersehen, daß in einzelnen Fällen dieser Versuchsreihe die nach der Erfolgsinjektion auftretende Entzündung sich durch frühe Entstehung, bedeutende Intensität und verzögerten Verlauf äußert und mit besonderen Veränderungen seitens

der Gefäße und des Bindegewebes einhergeht. Schon 3 Stunden nach der Injektion von Pferdeserum findet sich hier eine scharf ausgeprägte eiterige Entzündung mit einer bedeutenden Menge eosinophiler Leukocyten im Exsudat, mit eigenartigen hyalinen Thromben und mit stellenweiser fibrinoider Umwandlung des Bindegewebes. 5 Tage nach der Injektion sind nekrotische Exsudatmassen im Subarachnoidealraum noch vorhanden, welche von Makrophagen phagocytiert werden. Die hyalinen Thromben, von demselben Aussehen wie diejenigen in den ersten Stunden der Entzündung zeigen Organisationserscheinungen. Von besonderem Interesse ist die oben erwähnte Erscheinung der „Eliminierung“ der

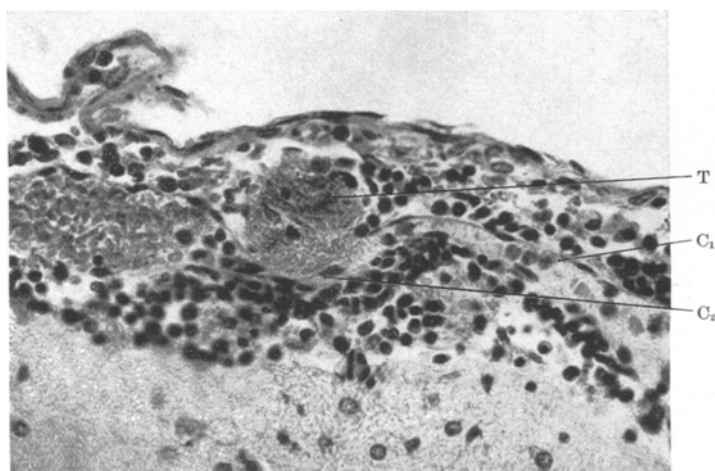


Abb. 2. Thrombus, welcher der Capillarenwand nur anzuliegen scheint und das Lumen der Capillare verengt. 5 Tage nach der Erfolgsinjektion (1. Versuchsreihe). T Thrombus, C₁ erweiterter Teil und C₂ verengter Teil der Capillare.

wandständigen Capillarthromben aus der Gefäßlichtung. Die der Gefäßlichtung zugekehrte Seite des Thrombus wird mit Endothel bedeckt, die gegenüberliegende Capillarwand vorgewölbt und hierdurch die Lichtung etwas verschoben. Der Thrombus liegt hiernach außerhalb der Capillarlichtung.

Jedoch hatte in den meisten Fällen dieser Versuchsreihe die Entzündung denselben Charakter wie in den Kontrollversuchen. Nur manchmal war ihre Intensität bedeutender und ihr Verlauf langwieriger, mit Auftreten von eosinophilen Leukocyten im Exsudat.

2. Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe wurde normales Pferdeserum 2—5mal in fünftägigen Abständen zu 0,5 ccm subarachnoideal injiziert. So eine Versuchsordnung entnahmen wir den bekannten Versuchen von *Arthus*,

indem wir entsprechend dem geringen Umfang des Subarachnoidealraums die Serummengen verminderten.

Im Versuch waren 28 Kaninchen, von denen 14 Kaninchen 5 Injektionen, 5 Kaninchen 4 Injektionen, 6 Kaninchen 3 Injektionen und 3 Kaninchen 2 Injektionen erhielten. Als Kontrolle dienten 3 Kaninchen mit 1 Injektion von 0,5 ccm Pferdeserum.

Aus der Gesamtzahl der Kaninchen dieser Versuchsreihe wurde bei 10 eine stürmische Meningitis mit ausgesprochenen klinischen Erscheinungen beobachtet. Diese letzten äußerten sich in Genickstarre,

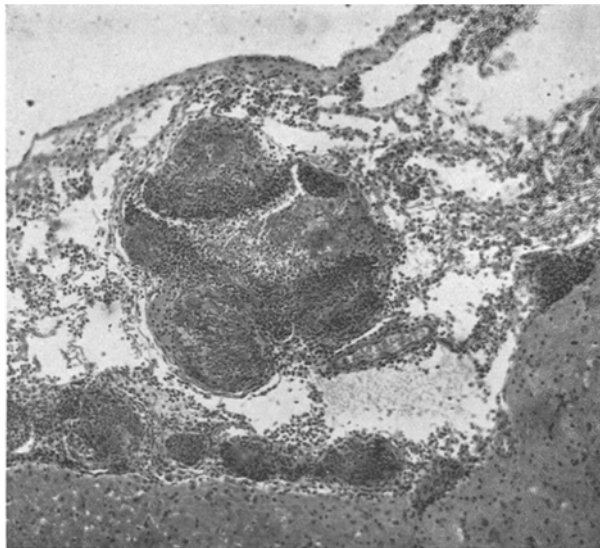


Abb. 3. Zahlreiche Thromben in den Pialvenen und leukocytäres Exsudat 24 Stunden nach der letzten Seruminjektion (2. Versuchsreihe).

Extremitätenlähmung, Krämpfen, welche sich mehrere Stunden nach der letzten Injektion einstellten. Bei 6 Kaninchen traten heftige Entzündungserscheinungen nach der 5., bei 3 nach der 4. und bei 1 nach der 3. Injektion auf. Der schwere Zustand der Tiere veranlaßte uns, dieselben schon 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion zu töten. Nur 1 Kaninchen mit ausgesprochenen Meningitiserscheinungen konnte 3 Tage am Leben erhalten werden.

Als Beispiele der von uns in diesen Fällen beobachteten histologischen Veränderungen seien hier 3 Protokolle angeführt.

Kaninchen Nr. 74, Körpergewicht 1920 g. Am 3., 9., 15., 21. und 26. 9. 33 subarachnoideale Injektionen von 0,5 ccm Pferdeserum. 4 Stunden nach der letzten Injektion getötet.

Mikroskopisch. Im subarachnoidealen Raum an der Gehirnbasis beträchtliche Mengen polymorphkerniger Leukocyten im Zustand des Zerfalls. Darunter

histiocytäre Elemente, Polyblasten, vereinzelte Fibroblasten mit gequollenen Kernen. In vielen Venen wandständige Thromben aus homogenen, scholligen Massen, welche

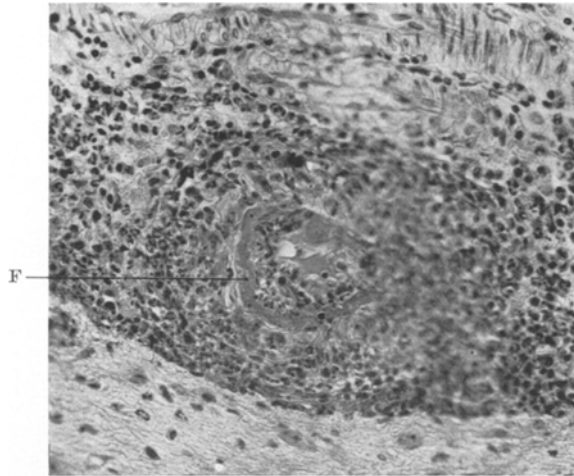


Abb. 4. Fibrinoide (F) Umwandlung einer Arterie 4 Stunden nach der letzten Seruminjektion (2. Versuchsreihe).

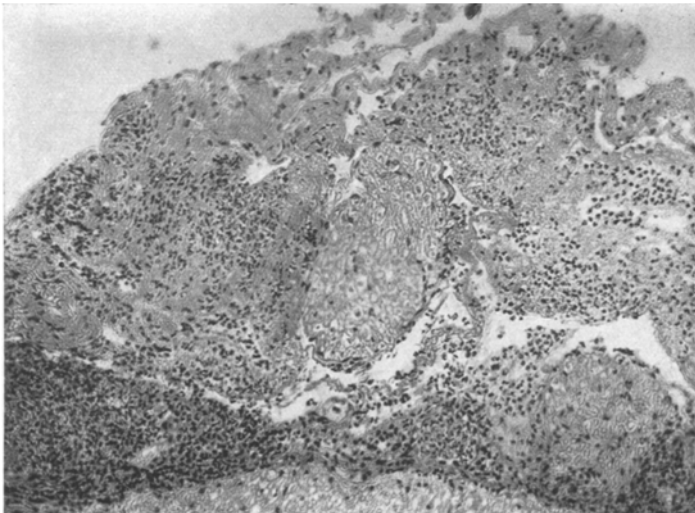


Abb. 5. Fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes der weichen Rückenmarkshäute und fibrinös-eitriges Exsudat 36 Stunden nach der letzten Seruminjektion (2. Versuchsreihe).

von zerfallenden Leukocyten durchsetzt sind (Abb. 3). In größeren Venen finden sich solche Thromben auf der gleichen Schnittfläche, an mehreren Stellen der Circumferenz. Einzelne Arterien zeigen schwere Veränderungen: ihre Wandungen sind homogenisiert, färben sich nach *van Gieson* in einen schmutzig gelben Farbenton (fibrinoide

Umwandlung), sind von Leukocyten durchsetzt, das gequollene Endothel ist stellenweise abgelöst (Abb. 4). Periarteriell leukocytaire Infiltration. An der Konvexität sind die Entzündungserscheinungen bedeutend schwächer ausgesprochen. Hier herrschen im Exsudat Polyblasten vor, Leukocyten sind nur in geringer Anzahl vorhanden. In den oberflächlichen Schichten der Gehirnsubstanz perivasculäre Anhäufungen von Polyblasten.

Kaninchen Nr. 88a, Körpergewicht 1500 g. Am 3., 9., 15., 21. und 26. 9. 33 subarachnoideale Injektionen von 0,5 ccm Pferdeserum. Opisthotonus, Krämpfe; Tod 36 Stunden nach der letzten Injektion.

Mikroskopisch. Im subarachnoidealen Raum an der Gehirnbasis reichliches Exsudat, vorzugsweise aus polymorphkernigen Leukocyten im Zustand des Zerfalls, darunter histiocytaire Zellen und gequollene Fibroblasten bzw. Deckzellkerne.

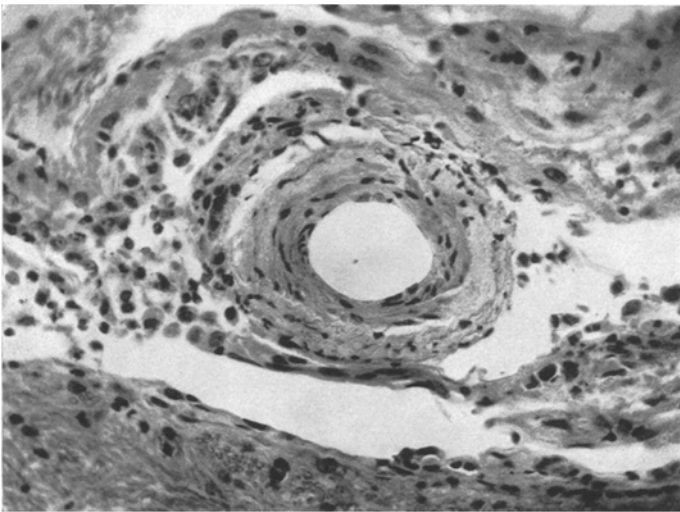


Abb. 6. Nekrose einer Arterie und Polyblasten im Subarachnoidealraum 3 Tage nach der letzten Seruminjektion (2. Versuchsreihe).

In vielen Venen hyaline, von Leukocyten durchsetzte Thromben. An zahlreichen Stellen, vorzugsweise in den Rückenmarkshäuten (obere Abschnitte des Halsmarks), ist das Bindegewebe gequollen, in homogene Massen verwandelt, welche sich nach *van Gieson* bräunlichgelb färben (fibrinoide Umwandlung) (Abb. 5). Im Exsudat ist hier Fibrin in größeren Mengen vorhanden.

Kaninchen Nr. 17a, Körpergewicht 1915 g. Am 7., 13., 19., 25. und 31. 8. 33 subarachnoideale Injektionen von 0,5 ccm Pferdeserum. Am 1. 9. Lähmung der hinteren Extremitäten, am 2. 9. und 3. 9. fortwährende Krämpfe der vorderen Extremitäten, am 3. 9. (3 Tage nach der letzten Injektion) getötet.

Mikroskopisch. Im subarachnoidealen Raum an der Gehirnbasis reichliches zelliges Exsudat im Zustand des Zerfalls und zahlreiche Makrophagen; unter den Exsudatzellen eosinophile Leukocyten in großer Anzahl. An einigen Stellen ist das Bindegewebe in homogene, nach *van Gieson* sich bräunlichgelb färbende Massen verwandelt; die hier eingelagerten Zellkerne sind pyknotisch. Die Wandungen einer Arterie erscheinen homogen, schollig, von zerfallenden Zellen durchsetzt, das Lumen ist nicht unterscheidbar. In einer anderen Arterie fehlt das Endothel;

fast alle Kerne der Media und Adventitia sind pyknotisch, die Lichtung ist bedeutend erweitert (Abb. 6). Daneben finden sich Arterien von gänzlich normalem Aussehen. An der Konvexität sind die Entzündungserscheinungen bedeutend schwächer ausgesprochen. Im Subarachnoidealraum finden sich hier Polyblasten, Lymphocyten, Plasmazellen und wenige eosinophile Leukocyten.

Wie es aus den angeführten Protokollen ersichtlich ist, wurde von uns bei höherer Serumdosierung in einem Teile der Fälle eine heftige Hirnhautentzündung erzielt. Diese zeigte denselben Charakter, wie die Entzündung in der ersten Versuchsreihe, jedoch war sie hier noch schärfer

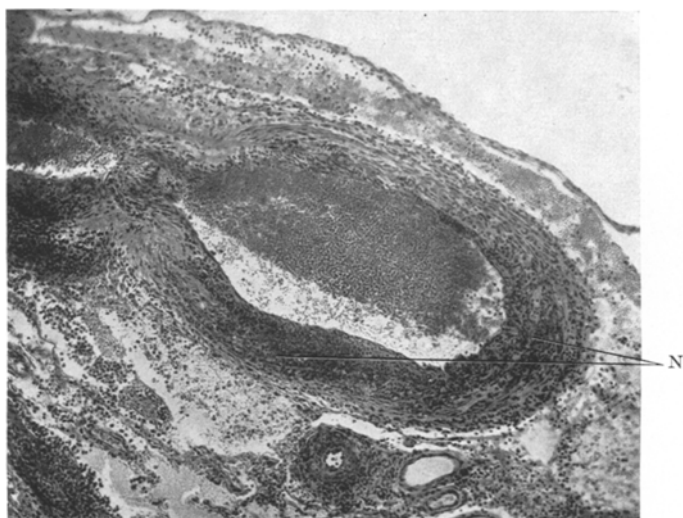


Abb. 7. Partielle Nekrose (N) einer größeren Arterie der Rückenmarkshäute (der nekrotische Teil der Arterienwand ist von zerfallenden Leukocyten durchsetzt) 24 Stunden nach der letzten Seruminjektion (2. Versuchsreihe).

ausgeprägt. Ebenfalls war das Bild einer schweren eitrigen Meningitis schon 4 Stunden nach der Seruminjektion ausgesprochen. Es wurden auch hier hyaline Venenthromben beobachtet, welche sich aber durch ihren Leukocytengehalt von den Thromben der ersten Versuchsreihe unterschieden und in größerer Anzahl vorkamen. Sowohl in den früheren, als auch in den späteren Stadien des Prozesses, wurden Arterienveränderungen angetroffen, welche sich in einer fibrinoiden Umwandlung ihrer Wandungen, Nekrose, Arteriitis äußerten (Abb. 7). Es wurde gleichfalls eine fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes der weichen Hirnhäute beobachtet. Durch schwere Gefäßveränderungen, welche zu Zirkulationsstörungen in der Gehirnsubstanz führten (es wurden manchmal Blutungsherde in der Gehirnsubstanz beobachtet), ist wohl zum Teil der schwere Verlauf und das ausgesprochene klinische Bild der Meningitis zu erklären.

In den übrigen Fällen dieser Versuchsreihe zeigte die Entzündung eine weit geringere Intensität, obwohl in einzelnen Fällen das leukocytaire

Exsudat ziemlich reichlich und seine Aufsaugung verzögert war. In den positiven Fällen nach der 4. Injektion unterschied sich das Entzündungsbild in nichts von demjenigen nach 5 Injektionen. Sogar nach der 3. Injektion konnte in einem Falle dieselbe Intensität der Entzündung mit Thrombenbildung erzielt werden, während in den übrigen Fällen die 3. Injektion, sowie die 2. und 1., nur zu verhältnismäßig geringen Entzündungserscheinungen führten.

Es sei darauf hingewiesen, daß bei 9 Kaninchen aus dem gesamten Versuchsmaterial histologisch eine spontane Kaninchenencephalitis festgestellt wurde; 4 dieser Kaninchen zeigten nach der letzten Seruminjektion das oben geschilderte Bild einer stürmischen Meningitis. Dieser Umstand führt zur Frage, ob nicht in der Entstehung der schweren Meningitiden dieser spontanen Infektion als einem unspezifischen sensibilisierenden Faktor eine Bedeutung zukommt. Das Vorhandensein von positiven Fällen ohne Encephalitis und von negativen mit Encephalitis, sowie das Fehlen von Exacerbationserscheinungen in den Encephalitis-herden nach Seruminjektion machen jedoch eine derartige Bedeutung dieser Infektion wenig wahrscheinlich.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen somit, daß es in einer Anzahl von Fällen gelingt, durch wiederholte Injektionen von normalem Pferdeserum in den Subarachnoidealraum die Reaktionsfähigkeit der weichen Hirnhäute zu erhöhen, was bei der Reinjektion desselben Antigens zu einer heftigen Entzündung der Hirnhäute führt. Als eigentlich spezifische Merkmale der hyperergischen Entzündung stellt *Röfle* die folgenden auf: das Tempo des Eintritts, die Heftigkeit der Erscheinungen und das verschleppte Abklingen. Allen diesen Anforderungen entspricht auch die von uns in mehreren Fällen beobachtete Entzündung, weswegen sie mit vollem Recht als hyperergisch zu betrachten ist. Einige Unterschiede, welche die hyperergische Meningitis im Vergleich mit der klassischen hyperergischen Entzündung der Haut (*Arthus* und *Bréton*, *Gerlach*) zeigt, so z. B. das wenig ausgesprochene Ödem, das Fehlen eines umgrenzten reaktiven Herdes, sind wohl durch den anatomischen Bau der weichen Hirnhäute zu erklären. Das Antigen wurde von uns in den Subarachnoidealraum, d. h. in eine Höhle mit flüssigem Medium eingeführt, in welchem es sich dank der Diffusion verteilte und deswegen keine lokalisierte Wirkung ausüben konnte. Trotzdem wurde in unseren Fällen eine herdförmige Quellung des Bindegewebes bzw. der Arterienwandungen mit eigentümlicher Hyalinose derselben und Untergang zelliger Elemente (fibrinoide Umwandlung) beobachtet, welche beständig bei der hyperergischen Entzündung vorkommt (*Gerlach*, *Klinge* u. a.)

Als eigentümliche Erscheinung, die wir in den meisten Fällen der hyperergischen Meningitis zu beobachten Gelegenheit hatten, ist die Bildung von hyalinen Thromben hervorzuheben. Die Anfänge dieser Thrombenbildung konnten von uns wegen ihres sehr frühen Auftretens

nicht verfolgt werden. In jedem Falle zeigen sie ihrer Struktur nach eine große Ähnlichkeit mit homogenen Thromben, welche von *Siegmund*, sowie *Dietrich* und *Schröder* nach wiederholter intravenöser Einführung einiger Bakterien sowie Eiweißstoffe beobachtet wurden. Von *Dietrich* und *Schröder* werden solche Thromben als Resultat einer Umstimmung des Gefäßendothels und einer erhöhten Thrombenbereitschaft nach der Sensibilisierung aufgefaßt. Ob in unserem Falle die Thrombenbildung als Ergebnis einer allgemeinen Sensibilisierung des Organismus durch das im Blute kreisende Antigen oder einer lokalen der weichen Hirnhäute aufzufassen ist, kann auf Grund unserer Untersuchungen nicht entschieden werden, da von uns andere Gefäßbezirke nicht untersucht wurden. Aus folgenden Gründen fühlen wir uns jedoch berechtigt, sie als Folge auch einer lokalen Sensibilisierung der Venenwandungen zu betrachten: bekanntlich werden einige in den Subarachnoidealraum eingeführte Stoffe durch die Pia-venen unmittelbar in den Blutstrom abgeführt (*Riser* u. a.); auch die Versuche von *Mandelstamm* und *Krylow* haben gezeigt, daß schon bei Einführung geringer Mengen von Trypanblau in den Subarachnoidealraum der Farbstoff sich in den Gefäßwandungen ablagert. Auf diesem Wege könnte auch die Einwirkung von Pferdeserum auf die Pia-venen stattfinden.

Durch lokale Einwirkung des Antigens von seiten der Adventitia sind wohl zum Teil auch die Arterienveränderungen zu erklären, welche, beiläufig erwähnt, eine große Ähnlichkeit mit manchen Veränderungen bei Periarteritis nodosa zeigen. Dafür spricht u. a. ihre Herdförmigkeit. Jedoch ist die Bedeutung, welche einerseits der allgemeinen, andererseits der lokalen Antigenwirkung bei den geschilderten Gefäßveränderungen sowie im ganzen Bilde der hyperergischen Meningitis zukommt, nur durch weitere Versuche mit subcutaner bzw. intravenöser Vorbehandlung zu klären.

Schrifttum.

- Arthus* et *Breton*: C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 1478 (1903). — *Bally*: J. of Immun. **17** (1929). — *Dietrich* u. *Schröder*: Virchows Arch. **274**, 425 (1929). — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Klinge*: Klin. Wschr. **1927** I, 2265. — *Mandelstamm* u. *Krylow*: Z. exper. Med. **60**, 63 (1928). — *Riser*: Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1929. — *Röfle*: Verh. dtsch. path. Ges. 17. Tagg **1914**, 281; 19. Tagg **1923**, 18. — Wien. klin. Wschr. **45**, 609, 648 (1932). — *Scott*: J. of Path. **15** (1911). — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges. 20. Tagg **1925**, 260.