

Aus der Pathophysiologischen Abteilung (Prof. Dr. C. RIEBELING) der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ).

## **Über elektrophoretische Untersuchungen an Hirngewebe, insbesondere aus der Umgebung von Tumoren — zugleich ein Beitrag zur Pathogenese von Hirnschwellung und Hirnödem.**

Von

**GEORG KAPS.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 15. Oktober 1953.)*

Die Vorstellungen über das Wesen von Hirnschwellung (HS) und Hirnödem (HÖ) sind bis heute noch wenig einheitlich. Im Ausland ist teilweise ein grundlegender Unterschied gar nicht anerkannt. Daß trotz zahlreicher und intensiver Untersuchungen noch manches im unklaren blieb, mag in erster Linie folgende Gründe haben: 1. Die Unzugänglichkeit des Substrates in vivo und damit die Unmöglichkeit, den Vorgang in statu nascenti zu verfolgen; 2. die sehr „biologischen“, das soll heißen wenig mechanistischen Reaktionsweisen des Gehirns; 3. die Labilität aller physiologisch-chemischen Zustände der Eiweißkörper, in deren Bereich wohl ein wesentlicher — wenn nicht *der* wesentliche Anteil der fraglichen Prozesse abläuft. KLENK schrieb erst im letzten Jahr: „Auf dem Gebiet der Nervenchemie hat man sich seit vielen Generationen fast ausschließlich auf die Erforschung der Lipide beschränkt. Sehr lückenhaft sind vor allem unsere Kenntnisse über die Eiweißstoffe des Nervengewebes, obgleich in der grauen Substanz mehr als die Hälfte, in der weißen etwa ein Viertel der Trockensubstanz aus Eiweiß besteht. Hier ist man, abgesehen von den auf histochemischem Wege gewonnenen wichtigen Befunden von HYDEN, noch kaum über die alten Feststellungen von EWALD bzw. HALLIBURTON hinausgekommen, welche aus dem Gehirn vier verschiedene Eiweißstoffe gewonnen haben: ein Nucleoproteid, zwei Globuline und das Neurokeratin der Markscheiden.“ Die Methode der Elektrophorese hat einen weitgreifenden Fortschritt auf dem Gebiet der Eiweißforschung gebracht. „Man verdankt TISELIUS die Möglichkeit, Gemische von Eiweißkörpern auf Grund verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld in ihrer Zusammensetzung exakt zu analysieren und in ihre Komponenten zu zerlegen“ (GRASSMANN und HANNIG). Es war ein Erfordernis, auch in der Eiweißchemie des Gehirns diese Möglichkeit zu nutzen. Im Rahmen der Arbeiten zu RIEBELINGS

umfassenden Referat „Zur Frage der Hirnschwellung“ wurde ein großer Teil der Untersuchungen durchgeführt, die jetzt ihren vorläufigen Abschluß erreicht haben.

Es wurde Material von 112 Gehirnen zur Elektrophorese verwendet. Sämtliche Pherogramme wurden doppelt angefertigt, manche drei- und vierfach. Nebenher liefen — je nach Menge der zur Verfügung stehenden Substanz — Bestimmungen von Gesamt-Stickstoff, Rest-Stickstoff, Trockensubstanz, Lipoiden, ferner kolloidchemische, kristallographische, papierchromatographische und andere Untersuchungen. Soweit sie sich dem Thema einordnen, finden sie im folgenden Verwendung. Teilweise wird anderen Orts darüber berichtet. Wesentlich war, daß gleiches Material zur gleichen Zeit verwertet und die Ergebnisse zusammenhängend betrachtet werden konnten, was weitergehende Beziehungsetzungen ermöglicht.

*Methodik.* Rinde und Mark werden sorgfältig getrennt. Steht wenig Material zur Verfügung (z. B. bei lokal begrenzten Ausschnitten, bei Kleintierexperimenten, nach hirnchirurgischen Eingriffen), wird man sich auf Gewebsbrei beschränken müssen, wobei 30—50 mg benötigt werden, während die Extraktion in Wasser mindestens 2 g Substanz verlangt. Wir zerrieben das Gewebe teils mit, teils ohne Zusatz von Quarzsand. Zur Trennung der Eiweißkörper bedienten wir uns der von GRASSMANN und HANNIG angegebenen Methode der Papierelektrophorese (Puffer: Veronalnatriumacetat  $pH$  8,6; Papier: Whatman Nr. 1, Laufzeit: 15 Std). Die Substanzen werden in dünner strichförmiger Linie an den Startstellen aufgetragen. Für die Bestimmung der angegebenen Mengen wies der Eiweißbestand, welcher bei der Serumelektrophorese zu einer verwertbaren Trennung der Fraktionen führt, die Richtung. In Vorversuchen ermittelten wir die „Dosierung“, welche eine optimale Trennschärfe gewährleistet. Größtmögliche Homogenität der Substanzen ist zu fordern. Die Extrakte sind unter anderem aus diesem Grunde den Hirnbreien überlegen, d. h. sie lassen die Fraktionen besser erkennen, doch kommen die wesentlichen Veränderungen (die Albumin-Globulin-Variationen) auch bei Verwendung von Breien heraus. Zur Färbung der Pherogramme (nach Trocknung in horizontaler Lage) benutzten wir folgende Lösung: Amidoschwarz 10 B 5 g, Eisessig 100 ml, Aqua dest. 400 ml, Methanol 500 ml; zur Entfärbung die gleiche Zusammensetzung ohne Amidoschwarz. Durch Filtration ist die Entfärbelösung in einfacher und sparsamer Weise für erneuten Gebrauch zu reinigen. Dauer der Entwicklung: 10 bis 15 min Anfärben unter Bewegung; dann Auswaschen: 1. Bad 5 min, 2. Bad 15 min, weitere Bäder bis zur optimalen Differenzierung der Fraktionen. Die Auswertung der entwickelten Streifen kann in bekannter Weise mit Photozelle und Planimeter oder durch Elution und stufenphotometrische Messung erfolgen. In der Bemühung um eine schärfere Kontrastierung gaben wir dem ersten Verfahren den Vorzug. Für unsere Untersuchungen verarbeiteten wir das Material durchweg direkt im Anschluß an die Sektion bzw. Operation; war es durch Blutbeimengung verunreinigt, benutzten wir es nicht. Kontrollen und Vergleiche haben ergeben, daß im Eisschrank frisch gehaltenes Gewebe (nicht gefrorenes) noch bis zu 3 Tagen post sectionem praktisch unveränderte Pherogramme brachte. Mit Eintritt der Denaturierung z. B. durch Austrocknung oder Fäulnis werden die Ergebnisse unbrauchbar.

*Normale Grundlagen.* Gehirne ohne faßbare pathologisch-anatomische Veränderungen (auch unter Berücksichtigung der nicht das ZNS. betreffenden Sektionsbefunde ausgewählt) gaben uns die „normalen“ Phero-

gramme (Abb. 1). Diese zeigten einen Gipfel im Bereich der Globuline, welcher sich bei Verwendung von Extrakten mehrfach aufteilte. Für die im elektrischen Feld gewanderten und auf den Papierstreifen angefärbten Eiweißkörper gebrauchen wir im folgenden der Einfachheit und Kürze wegen in Analogie zu den Serumfraktionen die Bezeichnungen „Albumin“ und ( $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -) „Globulin“. Diese Begriffe sind immer noch recht global, aber eingeführt und bewährt. Besser wäre es, solange eine weitere chemische Identifizierung aussteht, die hier in Rede stehenden gewanderten Substanzen als „im Bereich von Globulin bzw. Albumingelegen“ zu kennzeichnen. Eine solche Markierung ist eher vertretbar: wir ließen Serum und Hirngewebsextrakt nebeneinander in der gleichen Apparatur laufen und setzten die Pherogramme in Vergleich. Die Lokalisation der Gesamtfaktionen „Albumin“ und „Globulin“ ist entsprechend; in den einzel-

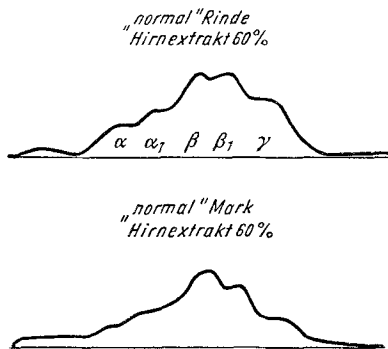


Abb. 1. Pherogramm von Extrakten aus Rinde und Mark eines „normalen“ Hirns.

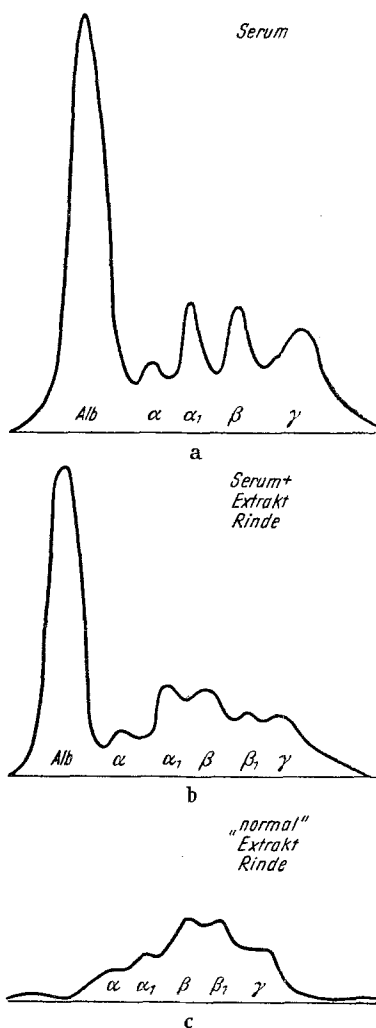


Abb. 2. Pherogramme von a Serum, b Gemisch von Serum und Extrakt aus Hirnrinde, c) Hirnrindensextrakt allein.

nen „Gipfelpunkten“ im Globulinbereich liegen Unterschiede, welche wir durch Mischung von Serum und Extrakt (gleiche Eiweißkonzentration beider Komponenten vorausgesetzt) herausarbeiten konnten (Abb. 2). Auf Parallelen zu elektrophoretischen Liquoruntersuchungen anderer

Autoren möchten wir hier schon hinweisen. In größeren Apparaturen ist es heute möglich, einzelne im elektrischen Feld getrennte Fraktionen anzureichern. Hier ansetzend, bietet dann die Papierchromatographie Möglichkeiten weiterer Analysierung bis zum Nachweis einzelner Aminosäuren.

„Echte“ Schwellungen des ganzen Gehirns (mit Todesfolge) sind uns praktisch nicht vorgekommen. Nur an einzelnen Teilen fanden wir die von REICHARDT beschriebenen charakteristischen Merkmale, daneben und gleichzeitig andere Verhältnisse. Volumvermehrungen und Konsistenzveränderungen des Hirngewebes sind heute in erster Linie auf dem Gebiet der Neurochirurgie aktuell (TÖNNIS). SPATZ spricht von „symptomatischer“ Hirnschwellung. Diese steht im Vordergrund der Befunde — 32mal konnten wir Material von tumorkranken Gehirnen verarbeiten, darunter waren einige Operationspräparate. 18mal stand uns das gesamte frisch seziierte Gehirn zur Verfügung. In diesen Fällen war es möglich, in verschiedenen Entfernungen vom Geschwulstherd Gewebstücke zu entnehmen und auszuwerten<sup>1</sup>.

In der *Umgebung* von Tumoren zeigten sich Veränderungen, denen unsere Aufmerksamkeit in erster Linie galt: Die Konsistenz des *Markweißes* war durchweg sehr feucht-weich-zerfließlich; auf saugfähigem Papier ließ sich schnell ein weiter, flüssigkeitsgetränkter Hof sehen. Der Trockensubstanzgehalt war dementsprechend gering, oft um — ja unter 20%. Die Gesamtstickstoffwerte aber ließen keineswegs eine parallel gehende Herabsetzung erkennen, sondern hielten sich auf der Höhe, die wir bei „normaler“ Markkonsistenz zu finden gewohnt waren. Wir können hier also von einer *relativen Eiweißvermehrung* sprechen (siehe Tab. 1). Die elektrophoretische Aufspaltung der Eiweißkörper dieser tumornahen Region zeigte nun eine überraschende Auffälligkeit: die starke Anreicherung im Albuminbereich, welche in über  $\frac{2}{3}$  der Fälle sichtbar wurde. Nebenher lief eine Erhöhung der Globulinwerte mit Gipfelpunkt im  $\beta$ -Bereich; selten war nur diese allein vorhanden. — Die *Rinde* blieb immer frei von einer derart massiven Durchtränkung, wie wir sie beim Mark sahen. Die Trockensubstanzwerte lagen bereits in unmittelbarer Tumorumgebung, oft über dem Durchschnitt. Die Stickstoffwerte waren nicht so einheitlich erhöht. Die Konsistenz gleicht weitgehend der für die HS beschriebenen: klebrig-zäh, wie „türkischer Honig“; die Leptomeninx haftete fest, war nur stückchenweise abzuziehen. Es ist also von uns zu bestätigen, daß die Rinde „schwellungsbereiter“ oder — vielleicht besser negativ ausgedrückt — „weniger ödembereit“ ist als insbesondere die großen Hemisphärenmarklager des Stirn-, Scheitel-, Hinterhaupts- und Schläfenlappens (JABUREK u. a.). Zu den detaillierten Beobachtungen

<sup>1</sup> Für Überlassung von Untersuchungsmaterial danken wir den Herren Professoren PETTE, KRAUSPE, LAAS, DÖRING, HÄUSSLER und KAUTZKY.

dieses Autors können wir keine Stellung nehmen, sie sind ja auch histologisch begründet. STROBEL (ebenfalls aus RIEBELINGS Laboratorium) hatte übrigens bei seinen Trockensubstanzbestimmungen Ergebnisse, die unseren jetzigen entsprachen. Die Eiweißanalyse der tumornahen Rindengebiete ergab prinzipiell das Gleiche wie beim Mark *trotz* dieser eklatanten Konsistenzunterschiede: auch hier die hohe Albuminzacke bei verschieden starker Globulinvermehrung. — Vorausgesetzt, daß man Rinde und Mark nicht unter völlig verschiedenen Voraussetzungen betrachten will, sondern Vergleiche zwischen beiden zuläßt, kann man im Bereich unserer Untersuchungen zwei Anschauungen bestätigt finden: 1. Es besteht ein grundlegender Unterschied zwischen HS und HÖ in den quantitativen Merkmalen des ausgebildeten Zustandes: „Die Volumvermehrung (bei der HS) beruht auf einer Anschoppung von Substanzen, die zu einer obligaten Trockensubstanzvermehrung, sowie zu einer Erhöhung des Stickstoffgehaltes führen“ (RIEBELING). Das HÖ hat eine starke Trockensubstanzverminderung (und absolut genommen niedrigere Gesamtstickstoffwerte als die HS), aber — jedenfalls in der Umgebung von Tumoren — relativ zur Trockensubstanz erhöhten Eiweißgehalt. Die Eiweiß-„Anschoppung“ dieser Regionen scheint nach unseren Pherogrammen in erster Linie eine Albuminanschoppung zu sein. 2. Es ist demnach doch wohl eine kontinuierliche Eiweißvermehrung in den unter den beiden Erscheinungsbildern (Schwellung und Ödem) erkrankten Gehirnabschnitten anzunehmen, und die dabei auftretenden Eiweißkörper sind nach ihrer Lokalisation im elektrischen Feld die gleichen. Es wäre also die Vorstellung vertretbar, daß bei dem Endzustand dieser pathogenetischen Entwicklung — nämlich der HS — „Eiweiß angeschoppt, Wasser aber mittlerweile verdrängt ist“ (RIEBELING). Damit wäre die Ansicht von PÖTZL, SCHÜLLER, JABUREK und anderen gestützt, daß zwischen HS und HÖ lediglich ein gradueller Unterschied bestünde, „daß es sich im Wesen um verschiedene Stufen eines und desselben pathologischen Geschehens handelt“ (zitiert nach SCHEINKER). PETTE kennzeichnet die biologische Mehrschichtigkeit und Zweiseitigkeit des Geschehens sehr treffend, wenn er schreibt: „Zwischen Ödem und Schwellung bestehen zweifellos Übergänge; die Frage verschiebt sich mithin von unserer Ausgangsfrage: Ödem oder Schwellung, in Richtung: bis wann Ödem und von wann ab Schwellung.“

Mit zunehmender *Entfernung* vom Geschwulstherd wird die Hirnsubstanz trockener und fester, auch das Mark schließt sich diesem Konsistenzwandel an und steigt in seinen Trockensubstanzwerten zum Teil erheblich über den Durchschnitt an. Der Stickstoff nimmt ebenfalls zu, jedoch nicht in dem Maße, da ja vorher bereits eine Anreicherung vorhanden war (Tab. I). Die Kennzeichen der HS (s. o.) werden also allgemeiner und ausgeprägter. In den Pherogrammen aus Brei oder Extrakt

Tabelle 1. *Veränderung von Stickstoff und Trockensubstanz mit zunehmender Entfernung von einem Herd.*

S. Nr.	Lok.	Rinde		Mark	
		G. N.	T. S.	G. N.	T. S.
Tu. M.	nah			1540	21,15
	fern	2605	19,15	2350	33,52
123	nah	1345	18,97		
	fern			1672	36,75
163	Umgeb.	1735	17,40	2240	30,09
234	„	1564	16,39	1520	32,45
352	„	1615	19,67	1930	26,70
252	„	1690	18,05	1590	26,15
397	nah	1670	18,60	1388	22,15
	fern	1540	18,77	1680	31,55
370	nah		24,90		20,10
360	nah		14,02		16,32
	fern	1525	16,55	1540	26,07
Op. Pr.	nah	1475		1588	
Op. Pr.	nah	1760	20,38	1630	28,08
376	nah	1905	19,10	1975	27,10
	fern	1950	16,70	1810	28,77
372	nah	1475	17,43	1500	26,02
	fern	1680	18,21	1660	26,32
452			13,58		17,85
486	nah	1540	16,77	1810	33,02
	fern	1605	26,95	1865	31,91
Op. Pr.	nah	1619	21,85	1692	26,08
680	nah	1732	17,06	1612	21,43
727	nächst	1568	15,75	1431	20,57
	2 cm		16,95		18,95
	fern	1521	16,10	1720	33,80
769	nah	1600	19,37	1470	20,38
	fern	1632	17,46	1657	30,92
821	nah	1360	14,73	1442	23,57
846	nah	1813	17,43	1375	25,77
	fern	1516	16,72	1660	26,90
921	nah	1545	18,32	1196	18,65
	8 cm	1554	17,38	1613	33,55
	and. H.	1565	16,72	1620	34,50
12	nah	1886	16,87	1755	30,80
	fern	1908	17,72	1630	29,47
140	nächst	1445		1123	
	2 cm	1566		1450	
	8 cm	1499		1452	
	fern	1370		1584	

Zeichenerklärung: S. Nr. = Sektionsnummer

Lok. = Ort der Gewebsementnahme

G. N. = Ges. Stickstoff mg %

T. S. = Trockensubstanz in %.

tumorferner Gewebsteile bleibt der Streifen im Albuminbereich zwar durchweg sichtbar, ist aber weniger ausgesprochen; seltener ist er schwach oder gar nicht abgezeichnet. In den Fällen, bei welchen wir in mehreren Abständen vom Focus Gewebe entnehmen und untersuchen konnten, wurde deutlich, daß die Abnahme der Intensität nicht abrupt, sondern stufenweise verläuft (Abb. 3). Diese letzte Beobachtung entspricht den aus tumornahen Befunden gezogenen Schlüssen über die Eiweißverhält-

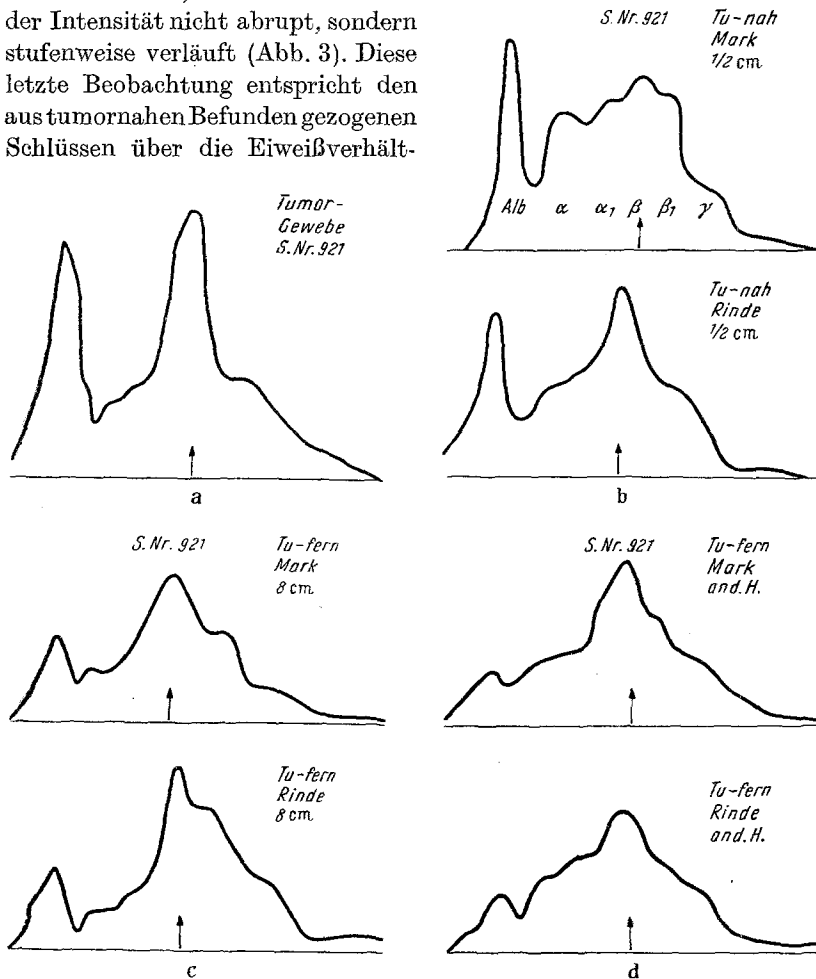


Abb. 3. Pherogramme von Extrakten aus a Tumorgewebe, b Rinde und Mark aus Tumornähe, c Rinde und Mark aus entfernteren Teilen der gleichen Hemisphäre, d Rinde und Mark der Gegenseite.

nisse in qualitativer Hinsicht: auch in der Entfernung, bei fester Konsistenz finden wir Albumin; quantitativ aber paßt sich zwar das Gesamteiweiß den Trockensubstanzwerten an, das Albumin aber ist eigentlich im Verhältnis dazu „zu wenig“ (eine Sache, die natürlich gewichtsmäßig nicht faßbar wird). Hier müssen Veränderungen innerhalb des Eiweiß-

bestandes mitspielen, die wir heute noch nicht übersehen, bei denen die Forschung aus den bereits eingangs erwähnten Gründen immer wieder auf Schwierigkeiten stößt. Erklärungsmöglichkeiten, besonders kolloid-chemischer Natur, liegen nahe, bleiben aber ohne Nachweis hypothetisch.

Die zuletzt beschriebene Auffälligkeit im elektrophoretischen Bild (markante Fraktionierung der Albuminkomponente in Tumornähe, Abnahme der Ausprägung mit zunehmender Entfernung) führte uns wieder an die Frage heran: gibt es eine Abhängigkeit der umgebenden Gewebsalteration von der Geschwulst selbst? PETTE, FÜNFELD, BONKÁLO und andere haben dies in mehr oder weniger großem Umfang bejaht. Wir untersuchten Tumorgewebe als Brei und Extrakt und fanden Albuminvermehrung etwa von der Stärke, wie sie in der geschädigten Umgebung auftrat. Um festzustellen, ob die geschwulstnahen Eiweißveränderungen eventuell durch infiltrativ gewachsenes tumoreigenes Gewebe hervorgerufen seien, wurden die entnommenen Hirnteile auch histologisch angesehen. Daß vereinzelte Tumorzellansammlungen für die absolute Menge der analysierten Eiweißbestandteile ins Gewicht fallen, konnte ausgeschlossen werden; daß aber von ihnen Einflüsse ausgehen, die Bedeutung für die abweichenden histochemischen Verhältnisse haben, liegt sehr nahe. Es fanden sich z. B. 8 cm weit vom Hauptherd entfernt perivaskuläre Tumorzellinfiltrate, die mengenmäßig ganz sicher zu vernachlässigen waren; das Pherogramm aber zeigte noch deutlich das „tumornahe“ Bild (Abb. 3). Verwertbare Parallelen zwischen Geschwulstart und Umgebungsveränderungen können wir aus unserem Material nicht entnehmen. Auch PEDERSEN vermochte im wesentlichen „keinerlei Schlüsse für einen Zusammenhang zwischen Hirndruck und histologischer Struktur des Tumors zu ziehen; Geschwülste von verschiedenem anatomischen Bau führten zu HS und Hirndruck“. BONKÁLO dagegen bemerkte das „sehr häufige Auftreten der Schwellung bei Geschwülsten, die in der Hirnsubstanz selbst liegen und das sind in erster Linie die Gliome“. FÜNFELD schreibt, „daß diejenigen Gehirne die offensichtlich stärkste HS aufweisen, bei denen ‚diffuse Gliome‘ vorlagen“, und an anderer Stelle: „das Auftreten der Schwellung und vielleicht auch ihre Stärke scheint in Abhängigkeit von der Größe und Innigkeit der Berührungsfläche zu stehen, die der Tumor mit dem Hirngewebe besitzt“. Viele kleine Infiltrate (ob auf dem Gefäßwege vorgedrungen oder am Ort entstanden, ist in diesem Falle gleichgültig) geben eine solche vielverzweigte und „innige Berührungsfläche“ ab, ohne eine große wägbare Masse darzustellen. Somit würde sich diese letzte mehr summarische Erfahrung mit dem von uns Erörterten recht gut vertragen.

Halten wir uns lediglich an die Feststellung, daß ein Tumor auf seine Umgebung nicht nur rein mechanisch, sondern auch aus sich heraus einwirkt, so bliebe der auslösende Reiz zu erörtern. Von „schädlichen Stoff-



wechselsprodukten, die bei Tumoren (allerdings solchen mit starken regressiven Veränderungen) vielleicht frei werden“, spricht schon REICHARDT. PETTE weist auf die Arbeiten O. WARBURGS hin, der gezeigt hat, daß die Geschwulstzellen einen von den gesunden Zellen abweichenden Stoffwechsel haben und fügt hinzu: „Das besagt für unser Problem so viel, daß sehr wahrscheinlich von den Geschwulstzellen ein Reiz bestimmter Art auf das umgebende Gewebe ausgeht, ob sich dieser Reiz toxisch oder reflektorisch auf dem Wege über das Gefäßsystem auswirkt, muß dahingestellt bleiben.“ Beide Möglichkeiten fände man in gewisser Hinsicht vereinigt, wenn der Reiz — wie ZÜLCH meint — „oft allergischer Art“ wäre. (Eindeutiges steht wohl kaum fest.)

Da wir bei der Frage der Kreislaufbeteiligung an den tumorumgebenden Gewebsveränderungen angelangt sind, soll eine weitere Betrachtung angeschlossen werden. Schon das Wort „Ödem“ ist zu eng mit diesem Faktor verknüpft, als daß er übergangen werden dürfte. PETTE, ZÜLCH, SELBACH, SCHEINKER und andere haben mehrfach darauf hingewiesen, und RIEBELING hat Permeabilitätsstörungen über das Ödem hinaus mit der HS in ursächliche Beziehung gesetzt. Pathogenetische Gemeinsamkeiten zwischen Ödem und Schwellung haben wir anerkannt und somit ist Sinn und Zusammenhang der Darstellung gewahrt. — ZÜLCH glaubt, daß es zwei „Modelle“ für das HÖ gibt: ein eiweißarmes perikapilläres Ödem und eine zweite perivenöse Form mit Austritt von Eiweißfraktionen mit deutlicher Färbbarkeit, welche — in Analogie zu Modellexperimenten von PFAFF und HEROLD am Kaninchenmesenterium — Serumalbumine sein könnten. Zu diesen morphologisch gestützten Beobachtungen bieten unsere Ergebnisse eine physiologisch-chemische Parallele. Die elektrophoretisch dargestellten Eiweißfraktionen würden im Rahmen der zweiten Form als ausgetretene Serumeiweißkörper zu werten sein (siehe oben). Der ganze Vorgang wäre im Sinne von ZÜLCH auf das RICKERSche „Stase-Praestase-Modell“ hin gerichtet. Auch SELBACH hält die Ödemflüssigkeit aus der Umgebung von Hirntumoren, frischen Hirnblutungen bzw. Hirnkontusionen für ein Serumfiltrat, entstanden auf hämodynamischem Wege. Die weitere Entwicklung vom eiweißreichen Ödem zur echten Hirnschwellungskonsistenz ist wiederum mehrfachen Erklärungen zugänglich: Am einfachsten ist die Annahme einer Wasserverdrängung (SELBACH)<sup>1</sup>. Das angesammelte Eiweiß bleibt liegen, die Serumanteile besonders eben die im „Normalhirn“ nicht vorhandenen Albumine, dringen im Elektrophoresebild nicht mehr so durch, weil ihnen mehr

<sup>1</sup> SELBACH glaubt, daß man aus einer Wasserverarmung allein der Rinde nicht auf den Zustand einer echten Hirnschwellung schließen darf, kommt inzwischen aber zu einer Anerkennung RIEBELINGScher Formulierung. Wir meinen, daß die Konsistenz und die quantitativen Merkmale diese Bezeichnung rechtfertigen, denn durch diese beiden Punkte wurde bisher die Definition der HS zur Hauptsache bestimmt.

Hirneiweiß (von Globulincharakter) gegenübersteht. Die Trockensubstanz enthält im Gesamteiweiß prozentual weniger Albumin, dessen Zacke wird kleiner. — Eine andere Erwägung nimmt ihren Ausgang von der strittigen Frage über die gewebsfeindliche Wirkung des Blutserums, die auch ZÜLCH im Hinblick auf die Entstehung von HÖ und HS diskutiert hat. Er schreibt diesbezüglich in seinem letzten Referat: „HALLERVORDEN hat hier sehr frühzeitig auf die parenchymschädigende Wirkung der serösen Durchtränkung bei Kinderhirnen hingewiesen und die Entstehung bestimmter Marksklerosen aus dem Ödem gezeigt, was neuerdings auch von WILKE wahrscheinlich gemacht werden konnte.“ Weiter hat WILKE bei seinen Polymerisationsversuchen der Hirnsubstanz selbst katalysierende Kräfte zugesprochen und nimmt an — auch wenn es sich noch um einen biologischen Modellversuch handelt —, daß enge Beziehungen chemischer Art zwischen Acrylamid und im Gewebe tatsächlich vorkommenden Substanzen bestehen, denn z. B. Acrylsäure kommt als Abbauprodukt im Eiweißstoffwechsel vor. „Abbauprodukt im Eiweißstoffwechsel“ läßt uns wieder aufhorchen und eine Einordnung suchen. ZÜLCH spricht von einer „verdauenden Wirkung des Ödems“, die in ihrer Intensität von dessen toxischem Grad und dem Eiweißreichtum abhängt und schließlich zu weitgehender Destruktion des histologischen Bildes bis zur „diffusen Ödemnekrose“ H. JACOBS führt. JACOB machte seinerseits die Erfahrung, „daß die Art und Konsistenz des Hirnmarkes beim HÖ je nach dem Vorhandensein und dem Stadium der Ödemnekrose eine ganz verschiedene sein kann“.

Wir stellen diese Erkenntnisse anderer Autoren hier nebeneinander, um aus ihnen eventuell die Kontinuität eines roten Fadens zu entdecken, der durch das Labyrinth der pathogenetischen Möglichkeiten den Weg weist und unsere Befunde für unsere Fragestellung fruchtbar werden läßt. Der Gedankengang: Permeabilitätsstörung → Serumeiweißaustritt → Gewebsschädigung → Eiweißumbau mit Konsistenzänderung würde sich dem bisher Gesagten gut einpassen (vgl. die Pherogramme Abb. 2a, 3b ff.), andererseits noch vieles offen lassen, weil fast bei jedem Schritt vorwärts Abzweigungen zu neuen Erklärungsmöglichkeiten auftauchen.

Wir wollen hier die kurze Darstellung eines Falles anfügen, der für unsere Untersuchungsergebnisse insoweit beispielhaft ist, als man dies bei biologischem Geschehen überhaupt erwarten kann. Es handelt sich um einen Patienten, welcher uns seit der Krankenhauseinweisung unter Augen war.

Klinisch und encephalographisch Hirntumor bei einem 59jährigen Manne. Exitus mit terminalem Lungenödem. Pathol.-anat. Hirngeschwulst im Bereich der re. Hemisphäre, Zeichen von Hirndruck.

Auf dem Transversal-Schnitt zeigt sich apfelgroßes, zentralnekrotisches Glioblastom im Bereich des re. Occipitalhirnes, das teilweise bis in die Leptomeninx vordringt. Über der Tumorregion ist die Rinde klebrig, schmierig, zäh, die weichen

Hirnhäute sind schlecht zu entfernen. Am Messer haftet Substanz. Das Mark in der Tumorumgebung ist weich, zerfließlich, stark ödematös, keine wesentliche Verfärbung. Es läuft Flüssigkeit ab. Der Tumor selbst ist gut abgrenzbar, in 2 cm Entfernung von der Grenze ist eine Wirkung des Tumors weder zu sehen noch zu tasten. Histologisch finden sich bereits in 5 mm Entfernung vom Tumorrand nur noch wenige kleine Geschwulstinseln und in 2 und in 8 cm Entfernung vereinzelte perivaskuläre Tumorzellinfiltrate, die als Substanz wohl kaum ins Gewicht fallen. In 8 cm Entfernung vom Tumor ist die Rindenkonsistenz unauffällig, das Mark ebenfalls, es läuft keine Flüssigkeit mehr ab. Die contralaterale Hemisphäre prinzipiell ähnlich der tumorfernen Region der befallenen Seite.

Die Pherogramme, Stickstoff- und Trockensubstanzwerte siehe Abb. 3. — Den Liquorbefund möchten wir mit dem Hinweis auf einige weiter unten gegebene Ausblicke noch besonders hervorheben:  $\frac{9}{3}$  Zellen (cisternal), Luesreaktionen negativ, Gesamteiweiß 1,5, Globulin 0,2, Albumin 1,3, Quotient 0,15, Reduktionszeit auf 9 min herabgesetzt. Hinweis auf ein organisches cerebrales Geschehen in der Salzsäure-Collargol-Reaktion nach RIEBELING.

Abweichend von diesem als Beispiel demonstrierten Fall waren drei andere, bei denen bereits in Tumornähe eine massive HS. (mit Trockensubstanz- und Eiweißvermehrung) auch des Markes vorlag: Nr. 234, 486 und 12 (in Tab. 1). Es handelte sich um Hirnmetastasen bei einem Magen-Ca., um ein Keilbeinmeningeom und bei Nr. 12 um Material aus der Umgebung eines 4 Tage zuvor operierten Astrocytoms, wobei es zu letalem Ausgang unter Hirndruckzeichen gekommen war. Schon rein grundsätzlich besteht kein Widerspruch zwischen diesen 3 Befunden und den bisher dargelegten histochemischen Vorgängen. Erwähnenswert und für die ursächlichen Zusammenhänge nicht ohne Bedeutung erscheint folgendes: Zwei Tumoren nicht nerveneigener Gewebsstruktur, verdrängend (nicht infiltrierend) wachsend, mit langer Anamnese. Ein Zustandsbild 4 Tage, nachdem der eigentliche Tumor (zumindest in seinem Zentralherd) entfernt war; die Resthöhle war durch die Schwellung verkleinert. Wir glauben, daß dazu noch einiges in unserem Sinne zu sagen wäre, wenn analoge Beobachtungen in größerer Zahl vorlägen.

Noch in einem anderen Punkt müssen wir unsere Aussagen beschränken, nicht wegen der geringen Zahl, als vielmehr wegen der unzureichenden analytischen Möglichkeiten in unserem Arbeitsbereich. Auch den eingangs erwähnten, von GRASSMANN und HANNIG jüngst entwickelten Apparat „Elphor V“ zur Anreicherung der im elektrischen Feld getrennten Stoffe, mußten wir noch vermissen. — Nach GRASSMANN und HANNIG besteht die  $\beta$ -Globulinfraktion des Serums zu einem wesentlichen Teil aus Lipoproteid. Bei einem Großteil unserer Pherogramme aus näherer und weiterer Geschwulstumgebung stellte sich ein derartiger gelblicher „Lipidstreifen“ (durch  $\uparrow$  gekennzeichnet) bereits in ungefärbtem Zustand deutlich dar und fiel nach Färbung der Eiweißanteile mit der  $\beta$ -Globulinfraktion zusammen. KLENK gibt an, daß „die Frage des Vorkommens von Lipoproteiden im Nervengewebe nicht schlechthin verneint werden kann

... auch sehr feste Verbindungen von Eiweißkörpern und Lipoiden wären denkbar“. In allerletzter Zeit sind von FOLCH sogenannte Proteolipoide aus Gehirn gewonnen worden. Sie unterscheiden sich von den Lipoproteiden durch den besonders hohen Lipoidgehalt. Sie sind ganz besonders labile Substanzen, schon das Trocknen genügt, um die Bindung zwischen den beiden Komponenten zu lösen. Diese Untersuchungen stehen noch im Anfang. Eine genauere Identifizierung der genannten Stoffe wäre von besonderem Interesse in Verbindung mit dem Problem der HS, besonders wiederum im Hinblick auf die Polymerisations- und Polykondensationsvorstellungen WILKES, die ja sowohl auf Lipoid-, als auch auf Eiweißstoffwechselprodukte bezogen werden können.

Die durch unsere Untersuchungen aufgezeigten Möglichkeiten der Eiweißanalyse von Hirngewebe mittels Elektrophorese und Papierchromatographie können in ihrer Bedeutsamkeit für pathogenetische Vorgänge erweitert werden durch Paralleluntersuchungen Hirn — Liquor. RIEBELING fand bereits früher Albuminvermehrungen bei Tumoren (siehe oben Patient U.) und erwähnt in seinem Referat weiterhin die Untersuchungen auf dem Gebiet der Liquorelektrophorese von SCHEID und SCHEID, sowie aus der PETTESchen Klinik und dem KÜHNAschen Laboratorium und andere. Den praktisch immer noch ungeklärten Fragen, welche Ursachen die massiven Befunde in den Kolloidreaktionen bei verschiedenen cerebralen Erkrankungen haben, wie weit Eiweißveränderungen im Liquor hierfür verantwortlich sind und wie weit diese Eiweißveränderungen mit solchen im Gehirn selbst in Verbindung stehen — diesen Fragen könnten neue Wege zur Beantwortung gewiesen werden.

### Zusammenfassung.

Auf dem Wege der elektrophoretischen Analyse von Hirngewebe versuchten wir Einblick zu gewinnen in die bisher noch wenig geklärten Eiweißverhältnisse des ZNS. Wir untersuchten 112 Fälle. Vorzügliche Aufmerksamkeit widmeten wir dem Problem von HS und HÖ und suchten pathogenetische Zusammenhänge an einem Material, das in der Vielfalt seiner Zustandsbilder besonders aufschlußreich war: in der näheren und weiteren Umgebung von Tumoren. Derartiges stand uns 32mal zur Verfügung. Quantitative Bestimmungen von Gesamtstickstoff und Trockensubstanz wurden neben anderen Paralleluntersuchungen durchgeführt und mit den Elektrophoreseergebnissen in Beziehung gesetzt. — Gehirne ohne faßbare pathologisch-anatomische Veränderungen zeigten, verglichen mit dem Serumpherogramm, ein Maximum im Bereich der ( $\beta$ -)Globuline und hier bei guter Trennschärfe zwei „Gipfel-punkte“; keine Albuminfraktion. — In der Umgebung von Geschwülsten fand sich durchweg weich-zerfließliches Markweiß mit relativer Eiweißvermehrung, die sich im elektrischen Feld sowohl als Globulin-, besonders

aber als Albuminanreicherung darstellte. Die Rinde blieb auch in Tumornähe trockensubstanzreich, zeigte Hirnswellungskonsistenz; dabei in den Eiweißfraktionen praktisch die gleichen Verhältnisse wie das Mark.

Es werden pathogenetische Übergänge zwischen HÖ und HS im Sinne einer Eiweißanschoppung mit nachträglicher Wasserverarmung (RIEBELING) angenommen, was nichts daran ändert, daß beide (HS und HÖ) im ausgeprägten Zustand grundlegende Unterscheidungsmerkmale aufweisen. Auch scheint uns dieser Entwicklungsmodus weitgehend charakteristisch für tumorkranke Gehirnregionen, nicht so sehr für die „echte klassische“ HS im Sinne REICHARDTS. Wir glauben mit dieser Feststellung einen weiteren Schritt zum übergeordneten Verständnis so mannigfacher Befunde und Meinungen getan zu haben. — Das Albuminvorkommen wird in Tumornähe sowohl für Hirnödem, als auch für HS als charakteristisch angesehen, nimmt aber in der Entfernung, wenn die Schwellungskonsistenz allgemein geworden ist, ab, um selten ganz zu verschwinden. Hier müssen Veränderungen innerhalb des Eiweißbestandes mitspielen, die unter anderem den Erklärungen von WILKE durch Polymerisations- und Polykondensationsvorgänge zugänglich wären, doch bisher — wohl wegen ihrer Labilität — nicht nachweisbar wurden.

Für histochemische Beziehungen zwischen neoplastischem und umgebenden Gewebe sind Anhaltspunkte aus den Elektrophoresekurven zu entnehmen; andererseits kann man bei Vergleich der Eiweißverhältnisse von Serum und Tumorumgebung Parallelen entdecken, die für Kreislauf- und Permeabilitätsstörungen in diesem Gebiet sprechen. Vom Serumeiweißaustritt über die Gewebsschädigung und den Eiweißumbau mit resultierender Konsistenzänderung führt ein Weg zur Deutung des Endzustandes „HS“.

Abschließend wird auf einen chemisch noch nicht weiter identifizierten „Lipoidstreifen“ im  $\beta$ -Globulinbereich bei tumorgeschädigtem Hirngewebe hingewiesen und dabei die eventuelle Bedeutung von Lipoproteiden bzw. Proteolipoiden für die von uns besprochenen Vorgänge erwähnt. Bei weiteren Untersuchungen mit der elektrophoretischen und der papierchromatographischen Technik, insbesondere bei gleichzeitiger Betrachtung von Liquor und Hirngewebe, könnte man verschiedene noch ungeklärte Fragen der Hirnchemie im allgemeinen und bezüglich der Hirnswellung im besonderen anschneiden. Wie RIEBELING immer wieder betont hat und PETTE schon 1938 schrieb, „ist man sich (auch heute noch!) darin einig, daß nicht ein einzelnes Moment zur Schwellung führt; es ist vielmehr eine Kette von Faktoren, die aneinandergereiht sein müssen, um hier biologische Grundlagen zu schaffen.“

#### Literatur.

BARFURTH, D.: Eine neue Methode zur Bestimmung des spez. Gewichtes von Hirnmasse. *Allg. Psychiatr. Z.* **123**, Heft 3—4 (1944). — BERGNER, G.: Zur Frage d. Harnstoffvermehrung im Gehirn bei Hirnswellung. *Z. Neur.* **169**,

Heft 1 u. 2 (1940). — BIONDI, G.: Über eine in d. Umgebung von Hirngeschwülsten vorkommende Veränderung. *Z. Neur.* **149**, 129 (1934). — BODECHTEL G., u. G. DÖRING: Cerebrale Circulationsstör. bei Hirngeschwülsten. *Z. Neur.* **161**, 166 (1931). — BÖNING, H.: Zur Kenntnis d. Spielraumes zwischen Gehirn und Schädel. *Z. Neur.* **94**, 72 (1925). — BONHOFF, G.: Kongelationen seröser Transsudate im CNS. *Z. Neur.* **112**, 138 (1951). — BONKÁLÓ, A.: Bedeutung der Geschwulstart und des Geschwulstsitzes für die Entstehung der Hirnschwellung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **149**, 243 (1939). — CRAMER, FR.: Papierchromatographie. Weinheim/Bergstr.: Chemie 1952. Monographie. — DE CRINIS, M.: Über die Hirnschwellung. *Z. Neur.* **161**, 149 (1938). — DE CRINIS, M.: Über die Hirnschwellung. *Z. Neur.* **162**, H. 4 (1938). — DEMLING, L.: *Klin. Wschr.* **1952**, 574. — DOHMEN, A.: Anleitung zu physikalischen Untersuchungen an Hirn und Schädel bei der Leiche. *Z. Neur.* **172**, 667 (1941). — ELLIOTT, K. A. C., u. H. JASPER: Measurement of experimentally induced. Brain-swelling and skrinkage. *Amer. J. of Physiol.* **157**, Nr. 1 (1947). — FÜNFELD, E.: Hirnschwellung und Hirntumor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **114**, 207 (1930). — GERLACH, J.: Der heutige Stand der Lehre von der REICHARDTSchen Hirnschwellung. *Nervenarzt* **22. Jahrg.**, 6. Heft, 212 (1951). — Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. 3. Colloqu. d. Gesellsch. f. Physiol. Chemie in Mosbach (Baden) 1952. — GRASSMANN, W.: Neue Verfahren der Elektrophorese auf dem Eiweißgebiet. *Naturwissenschaften* **38**, 200 (1951). — GRASSMANN, W., u. K. HANNING: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. *Hoppe-Seylers Z.* **290** (1952). — GREENFIELD, I. G.: The Histology of cerebral oedema associated with Intracranial Tumours. *Brain* **62**, 129ff. (1939). — HALLERVORDEN, J.: Über Spätfolgen von Hirnschwellung und Hirnödemen namentlich bei Schwachsinnigen und Idioten. *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1939**, 25. — HASENJÄGER, J., u. H. SPATZ: Über örtliche Veränderungen der Konfiguration des Gehirns bei Hirndruck. *Arch. f. Psychiatr.* **107**, 193 (1938). — HENNING, K., H. KINZELMEIER, L. DEMLING u. E. MANUSS: *Klin. Wschr.* **1952**, 390—391. — HOFF, H., u. H. URBAN: Zur Frage des Hirnödems bei Hirngeschwülsten. *Dtsch. med. Wschr.* **1934**, 41. — HOFF, H.: Experimentelle Studien zur Frage des postcommotionellen Hirnödems. *Z. Neur.* **129**, 583 (1930). — HÄUSSLER, G.: Hirndruck (Hirnödem und Hirnschwellung). *Zbl. Neurochir.* Bd. 4 u. 5, 247, 328 (1937). — HYDEN, H.: *Acta physiol. scand.* (Stockh.) **6**, Suppl. 17 (1943). — JABUREK, L.: Hirnödem und Hirnschwellung bei Hirngeschwülsten. *Arch. f. Psychiatr.* **104**, 518 (1936). — JACOB, H.: Über die diffuse Markdestruktion im Gefolge des Hirnödems (diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarkes). *Z. Neur.* **168**, 382 (1940). — KEHL, R.: Über Theorie und Praxis der Papierchromatographie und deren klinische Bedeutung. *Med. Klin.* **1952**, 397. — KIÖW, E.: *Nord. Med.* **47**, 736 (1952). — KLENK, E.: Der chemische Aufbau der Nervenzelle und der Nervenfasern. 3. Colloqu. d. Gesellsch. f. physiol. Chemie S. 27 (1952). — NEUMANN-COLLINA, H. F.: Über die Xanthidrolreaktion bei Hirngewebschädigungen. *Arch. f. Psychiatr.* **116**, 417 (1943). — BAUER, J.: Studien über Quellung von Nervengewebe. *Obersteiners Arbeiten* **14**, 87, 226 (1912). — PEDERSEN, O.: Über Grundlagen und Bedeutung des Hirndrucks bei Tumor cerebri. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **130**, 270 (1933). — PENSCHOW, A.: Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn. *Arch. Psychiatr. u. Z. Neur.* **185**, 345 (1950). — PETTE, H.: *Klinik der Hirngeschwülste.* *Z. Neur.* **161**, 10 (1938). — PÖTZL, O., u. A. SCHÜLLER: Über letale Hirnschwellung bei Syphilis. *Z. Neur.* **3**, 139 (1910). — REICHARDT, M.: Hirnschwellung. *Allgem. Z. Psychiatr.* **75**, 34 (1919). — REICHARDT, M.: Zur Entstehung des Hirndrucks bei Hirngeschwülsten und anderen Hirnkrankheiten und über eine bei diesen zu beobachtende besondere Art der Hirnschwellung. *Z. Nervenheilk.* **28**, 306 (1905). — RIEBELING, C.: Über die EWSchwellung der Leber bei Psychosen. *Z. Neur.* **166**, 2. Heft (1939). — RIEBELING,

C.: Eine chemische Untersuchung der Hirnschwellung. *Z. Neur.* **166**, 2. Heft (1939). — RIEBELING, C.: Zur Frage der Hirnschwellung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **170**, 3. Heft, 209 (1953). — ROSENTHAL, ST.: Histologischer Befund beim sogenannten Pseudotumor cerebri. *Z. Neur.* **7**, 163 (1912). — SACK, H., u. H. G. HANDRICK: Klinische Erfahrungen bei Hirnschwellungszuständen mit dem ganglienblockierenden Mittel Pendiomid. *Medizinische (Stuttgart)* Nr. 12 (22. 3. 1952). — SCHEINKER, I.: Zur Histopathologie des Hirnödems und der Hirnschwellung bei Tumoren des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **147**, 137 (1938). — SCHEINKER, I.: Über das gleichzeitige Vorkommen von Hirnschwellung und Hirnödem bei einem Fall einer Hypernephrommetastase des Kleinhirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **148**, 1 (1939). — SCHLÜTER, A., u. H. E. NEVER: Zur Frage der Hirnschwellung (physikalische und histologische Untersuchungen). *Z. Neur.* **140**, 172 (1932). — SCHMITZ, E.: *Hdb. d. norm. u. pathol. Phys.* **9**, 47—76 (1929). — SCHNEIDER, H., u. W. WUNDERLY: *Schweiz. Med. Wschr.* **1952**, 445. — HOFF, H., u. L. SCHÖNBAUER: Über das postoperative Hirnödem. *Dtsch. med. Wschr.* **1935**, Nr. 20. — SELBACH, H.: Physikalisch-chem. Untersuchungen zur Frage der Hirnvolumensvermehrung (Hirnschwellung und Hirnödem). *Arch. f. Psychiatr.* **112**, 409 (1941). — SELBACH, H. u. C.: Hirnvolumvermehrung als Problem der physikalischen Chemie der Hirngewebe. *Allg. Z. Psychiatr.* **125**, 1—3 (1949). — SPATZ, H.: Die Bedeutung der „symptom.“ Hirnschwellung für die Hirntumoren und für andere raumbeengende Prozesse in der Schädelgrube. *Arch. f. Psychiatr.* **88**, 790 (1929). — SPECKMANN, K.: Über Hirnschwellung und Hirnödem im Verlaufe innerer Erkrankungen. *Ärzt. Wschr.* **1951**, H. 1. — STENGEL, E.: Zur Pathologie der letalen Hirnschwellung (ein Beitrag zur Kasuistik der Fernwirkung von Hirntumoren). *J. Psychiatr.* **45**, 187 (1927). — STRÖSEL, K.: Die Behandlung der Katatonie mit großen Wassergaben, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Hirnschwellung. *Arch. f. Psychiatr.* **114**, 699 (1942). — STRECKER, H.: Über das Problem der Hirnschwellung, insbesondere der durch Aufsaugung von Liquor entstandenen bzw. ihr zugeschriebenen. *Z. Neur.* **120**, 9 (1929). — STROBEL, TH.: Über Trockensubstanzgehalt verschiedener Hirnteile. *Z. Neur.* **169**, 2. H. (1939). — STRUWE, FR.: Beitrag zur Klärung der Hirnschwellungsfrage aus dem klinischen Verlauf und dem makroskopischen und mikroskopischen Hirnbefund. *Z. Neur.* **133**, 503 (1931). — IKUTATO TAKAGI: Zur Frage der Hirnschwellung bei Hirntumoren. *Obersteiners Arbeiten* **28**, 60 (1926). — TÖNNIS, W.: Über Hirngeschwülste. *Z. Neur.* **161**, 114 (1938). — DE VERDIER, C.-H.: Paper Partition chromatographie Analysis of Ninhydrin-reakting Substances in Ethanol-Extracts from Pig's Spleen, Lung, and Liver. *Acta Soc. Med. Upsaliensis* **54**, 5—6 (1949). — WILKE, G.: Zur Pathogenese der Hirnschwellung. *Naturwissenschaften* **1951**, 532. — WILKE, G.: Zur Pathogenese der Hirnschwellung. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **187**, 424 (1952). — WILKE, G.: Zur Frage der Hirnödeme bei Unterernährung. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, Nr. 5, 172. — ZINGG, S.: Kasuistischer Beitrag zur Frage der Hirnschwellung. (Zürich) *Z. Neur.* **116**, 71 (1928). — ZÜLCH, K. J.: Hirnödem und Hirnschwellung. *Hamb. Ärztebl.* **4. Jahrg.**, 72 (1950). — ZÜLCH, K. J.: Hirnschwellung und Hirnödem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **170**, 179 (1953). — ZÜLCH, K. J.: Die Entstehung der intercraniellen Drucksteigerung, insbesondere des Prolapses bei Hirnverletzungen. *Zbl. Neur.* **103**, 41 (1942). — ZÜLCH, K. J.: Hirnödem, Hirnschwellung, Hirndruck. *Zbl. Neurochir.* **11**, 349 (1951); 2 Fortsetzungen (1952).

Dr. med. GEORG KAPS, Psychiatr. u. Nervenkl. d. Univ. Hamburg.