

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Prof. Dr. E. Leupold].)

Beitrag zur Frage der Herkunft des „Paralyseeisens“.

Von
Dr. W. Volland,
Assistenzarzt.

(Eingegangen am 13. März 1939.)

Obwohl *Kraepelin* bereits im Jahre 1910 die *Dementia paralytica* dank vor allem der anatomischen, aber auch der ätiologischen und klinischen Forschung als eine der nach Ursache, Krankheitsbild, Verlauf, Ausgang und Leichenbefund bestgeknennzeichneten Krankheiten, welche die Psychiatrie, ja die Medizin überhaupt aufzuweisen hat, bezeichnen konnte, läßt sich nicht leugnen, daß manche, und zwar sehr wesentliche Punkte in der Genese dieser Krankheit bis heute ungelöste Probleme darstellen. So ist die den Syphilidologen und Psychiater in gleicher Weise interessierende Frage, wer von allen mit Syphilis Infizierten später an progressiver Paralyse erkrankt, immer noch nicht endgültig entschieden. Ebenso stellt auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse die Frage nach der Herkunft der bekannten histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen im Paralytikergehirn, deren Nutzbarmachung für die Paralyse-diagnose vor allem an die Namen *Spatz* und *Lubarsch* geknüpft ist, ein bis heute weitgehend ungelöstes Problem dar.

Während auffälligerweise *Nissl* und *Alzheimer* in ihren klassischen Arbeiten über die progressive Paralyse das Vorkommen von eisenhaltigem Pigment nicht erwähnten, offenbar weil sie die Eisenreaktion nicht angestellt haben, gab als erster *Bonfiglio* im Jahre 1911 an, daß sich bei der progressiven Paralyse das im *Nissl*-Bild erkennbare gelbliche Pigment im Bereiche der Adventitialscheiden mittels der Berlinerblaumethode als eisenhaltig erweist. *Bonfiglio* will diesen Befund aber auch bei anderen Gehirnkrankheiten erhoben haben und erblickte in ihm kein Specificum der progressiven Paralyse. Erst *Hayashi* erkannte 1913 die Bedeutung des Eisens für die paralytische Erkrankung. Offenbar ohne Kenntnisse dieser Arbeiten berichtete dann *Lubarsch* 1917 in einer Arbeit über das Pigment der Neurohypophyse, daß er eisenhaltiges Pigment in der Großhirnrinde bei Paralyse in über 100 Fällen gefunden habe und nach seiner Ansicht dieser bisher offenbar wenig beachtete Befund in diagnostischer Hinsicht eine größere Bedeutung als das gelegentlich recht spärliche plasmacelluläre Infiltrat besitze, wenn er auch in Übereinstimmung mit *Nissl*, *Alzheimer*, *Spielmeyer* u. a. nie Plasmazellen vermißt habe. Unseres Erachtens liegt die Bedeutung der Untersuchungen *Lubarsch*' über die Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes bei der *Dementia paralytica* vor allem darin, daß er als Allgemeinpathologe sein Augenmerk nicht ausschließlich auf das Gehirn richtete, sondern auch die Körperorgane in seine Untersuchungen einbezog. Denn, daß gerade bei der progressiven Paralyse als einer

Psychose, deren Ausgang in Marasmus bekannt ist, sich die anatomische Untersuchung nicht auf das Gehirn beschränken darf, liegt auf der Hand; hatte doch bereits *Kraepelin* die Annahme ausgesprochen, daß die progressive Paralyse eine den Gesamtorganismus in Mitleidenschaft ziehende Stoffwechselkrankheit darstelle, weil sie mit „tiefgreifenden allgemeinen Ernährungsstörungen“ einhergehe, die in ihrem Wesen allerdings noch mangelhaft aufgeklärt seien.

Hatte *Lubarsch* bereits in seiner ersten Arbeit den Eisenreichtum der Hypophyse bei der Dementia paralytica hervorgehoben, so teilte er 1923 mit, daß er in der Milz, der Leber, den Nebennieren und dem Nierenmarkhindegewebe bei progressiver Paralyse auch in solchen Fällen, die nicht septisch geendet hatten, sehr häufig starke „Hämosiderinablagerungen“ gefunden habe. Auch bei der Aortitis productiva war ihm das Vorkommen reichlicher perivascularer „Hämosiderinablagerungen“ aufgefallen, besonders stark in einigen Fällen, die mit progressiver Paralyse verbunden waren. In diesem Zusammenhange wies er auf gewisse weitgehende Übereinstimmungen zwischen den Veränderungen in der Media und Adventitia bei der Mesoarthritis syphilitica und den Veränderungen am gefäßführenden Stützgewebe und den Blutgefäßen des Gehirns bei der progressiven Paralyse besonders auch hinsichtlich der Reichlichkeit der Plasmazellen hin. Diese Feststellung ist namentlich auch im Hinblick auf die oft diskutierten Beziehungen zwischen progressiver Paralyse und Mesoarthritis syphilitica, welche in der statistisch nachgewiesenen Häufigkeit der Kombination dieser beiden syphilitischen Veränderungen zum Ausdruck kommt, bemerkenswert. Freilich ist mit *Weimann*, der sich auf eine Äußerung *Berblingers* stützt, bei den Eisenablagerungen im Bereich der Mesoarthritis syphilitica stets die Möglichkeit zu erwägen, ob dieselben nicht auch von Blutungen aus den erkrankten Vasa vasorum in der Media und Adventitia herühren können. Bezüglich der Plasmazellen im paralytischen Infiltrat hebt *Lubarsch* hervor, daß ihre Menge und Ausdehnung der Eisenpigmentablagerung keineswegs parallel zu gehen pflegt, denn bezüglich der letzteren ergibt sich nach ihm kein wesentlicher Unterschied zwischen den mehr stationären, den klinisch rascher verlaufenden und den durch eine interkurrente tödliche Krankheit vorzeitig abgebrochenen Paralysefällen, während die Plasmazellen in den länger dauernden und stationären Fällen ganz hinter den Eisenpigmentablagerungen zurücktreten, in den rascher verlaufenden dagegen ihnen die Waage halten oder sie sogar überwiegen können. Offenbar seien diese Befunde so zu erklären, daß sich die Hämosiderinablagerungen monate- bis jahrelang unverändert halten könnten. Später hat sich vor allem *Spatz* in mehreren Arbeiten zum Teil gemeinsam mit *Metz* eingehend mit den Eisenpigmentablagerungen im Paralytikergehirn befaßt. Seine Untersuchungen führten nicht nur zu einer in vielen Punkten weitgehenden Bestätigung und Ergänzung der Beobachtungen *Lubarsch*’, sondern zur Ausarbeitung einer einfach und sicher zu handhabenden Methode der Schnelldiagnose der Paralyse, welcher im gegebenen Falle auch eine forensisch-medizinische Bedeutung zukommt. Ferner führten die von *Spatz* an einem großen Hirnmaterial vorgenommenen Untersuchungen zu dem Ergebnisse, daß nicht alle im Gehirn vorkommenden histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen gleich zu bewerten seien. Während nämlich *Lubarsch* alle im Gehirn anzutreffenden Eisenablagerungen einheitlich als „Hämosiderin“ bezeichnete und ihre Herkunft vom Hämoglobin der Erythrocyten ableiten wollte, führte *Spatz* den Nachweis, daß eine scharfe Unterscheidung von drei Formen der Eisenablagerung im Gehirn notwendig ist, deren Eigentümlichkeit nicht nur in der Beteiligung ganz bestimmter cellularer Gewobselemente des Gehirns zum Ausdruck kommt. Unter Zuhilfenahme der von *Cajal* und *Hortega* angegebenen Untersuchungsmethoden des Zentralnervensystems und der auf diesen Methoden basierenden Einteilung der Elemente des nervösen Stützgewebes ergab sich, daß bei dem autochthonen „Gehirneisen“, das in bestimmten Stammganglienzentren mengenmäßig in drei verschie-

denen Graden schon unter physiologischen Bedingungen vorhanden ist, das Bild der feingranulären Speicherung in Oligodendrogliazellen im Vordergrund steht. Auch bei der unter bestimmten pathologischen Bedingungen auftretenden Vermehrung des „Gehirneisens“ findet sich fast das ganze Eisen im ektodermalen Gewebe. Die zweite Form der Eisenablagerung im Gehirn findet sich bei Blutungen, welche von einer Resorption der ausgetretenen und zerfallenen Erythrocyten gefolgt sind, und wird dementsprechend als „Blutzerfallseisen“ bezeichnet; dieses findet sich in allen drei Zellarten der Glia und führt dadurch, daß speichernde *Hortega*-Zellen sich ablösen, zur Bildung freier Pigmentkörnerzellen. Liegen allein bei dieser Form der Eisenablagerung im Gehirn Quelle und Transportweg klar zutage, so läßt sich bei der dritten Form, nämlich dem „Paralyseeisen“, die Herkunft nicht so leicht ermitteln. Regelmäßig konnte *Spatz* nachweisen, daß dieses Eisen in der Hauptmenge in den mesodermalen Gefäßwandzellen abgelagert wird und sich von den übrigen vorhandenen Zellarten ausschließlich die mit den Stäbchenzellen *Nissls* identischen hypertrophischen *Hortega*-Zellen, das seiner Funktion nach dem Reticuloendothel nahestehende dritte Element der Neuroglia, mit Eisen belädt, während Astrocyten und Oligodendrogliazellen stets verschont bleiben. Auch dann, wenn das Striatum stark von dem paralytischen Prozeß ergriffen war, enthielten bemerkenswerterweise die Oligodendrogliazellen Eisen ausschließlich in der für sie charakteristischen Art und nur in dem Maße, als es ihnen physiologischerweise zukommt. Hierin kommt zum Ausdruck, daß „Paralyseeisen“ und „Gehirneisen“ zwei voneinander völlig unabhängige Eisenablagerungsformen darstellen.

Diese Untersuchungsergebnisse *Spatz'* über die feingeweblichen Besonderheiten der Eisenablagerungen bei der progressiven Paralyse und die im Gehirn vorkommenden Eisenablagerungen histochemischer Art überhaupt sind von zahlreichen Forschern nachgeprüft und vollauf bestätigt worden, ohne daß letztere sie durch neue Beiträge wesentlicher Art zu bereichern vermochten. Darüber hinaus konnte ausschließlich mit histologischen Methoden die Frage nach der Herkunft des Paralyseeisens allerdings nicht geklärt werden. Wohl aber erschien *Spatz* auf Grund seiner Untersuchungen die Aufstellung der Hypothese gerechtfertigt, daß bei der progressiven Paralyse infolge einer gesteigerten Gefäßpermeabilität vom Blute her das Eisen in der Richtung zum Parenchym transportiert würde und somit in Gefäßwand- und *Hortega*-Gliazellen gelange. In diesem Sinne wurde also auch für das „Paralyseeisen“ eine hämatogene Entstehung vermutet, aber gegenüber dem „Blutzerfallseisen“ ein umgekehrter Transportweg angenommen.

Unter anderem führten *Spatz* auch folgende Überlegungen zur Aufstellung diese Hypothese: An lokale Abbauvorgänge des Gewebes als Ursache der histochemischen Eisenablagerungen zu denken, erschien abwegig, da ja viele lebhafte Abbauvorgänge bekannt sind, ohne daß es zu Eisenablagerungen dieser Art kommt. Gegen lokale Besonderheiten bestimmter Hirnregionen sprach das gleichmäßige Befallensein des in den paralytischen Prozeß einbezogenen Gewebes ohne Bevorzugung der an „Hirneisen“ reichen Gebiete. Also auch auf Grund dieser Erwägungen hatte die Annahme eines von der Blutbahn her ins Gewebe erfolgenden Eisentransportes die meiste Berechtigung.

Wegen der topographischen Beziehungen des „Paralyseeisens“ zum Gefäßapparat des Gehirns muß also die Möglichkeit erwogen werden, daß es Bestandteilen des strömenden Blutes seine Entstehung verdankt. Hierbei ist freilich zu betonen, daß, wie bereits angedeutet, im Gegensatz zu der als „Blutzerfallseisen“ charakterisierten Form die kritische Betrachtung des histologischen Bildes keine direkten Anhaltspunkte dafür bietet, daß auch hier zerfallene Erythrocyten die Eisenquelle darstellen. Übrigens nimmt in dieser Hinsicht das Paralyseeisen, verglichen mit anderen im Organismus vorkommenden Eisenpigmentablagerungen, keine ausgesprochene Sonderstellung ein. Von verschiedenen Untersuchern des Eisenstoffwechsels ist schon seit langem die Richtigkeit der für die damalige Zeit gerechtfertigten Lehre *Neumanns*, daß die Menge der vorhandenen Eisenablagerung dem Grad des Blutunterganges entspricht, angezweifelt worden. Freilich lag die Annahme nahe, daß alles eisenhaltige Pigment aus untergegangenen Erythrocyten stammt, denn die Tatsache, daß aus zerfallenen roten Blutkörperchen „Hämosiderin“ entstehen kann, läßt keinerlei Zweifel zu, nicht nur deshalb, weil im Gehirn und in anderen Organen eisenhaltiges Pigment im Bereiche älterer Hämatome nachweisbar ist, weil sich z. B. in der Milz, selten in Leberzellen (*Rössle*), ein Nebeneinander von phagocytierten Erythrocyten und Eisenpigment finden kann, sondern vor allem, weil *Leupold* im Experiment eine Überführung von Hämoglobin in Pigment mit positiver histochemischer Eisenreaktion darstellen konnte. Nach diesen Untersuchungen, welche nach *Hueck* wichtige Aufschlüsse über die Entstehungsbedingungen des Hämosiderins vermittelt haben, läßt sich in vitro die Entstehung eines braunen körnigen Pigmentes aus Blut erzielen, wenn Bakterien oder Nierenstückchen vorübergehend dem Blut zugesetzt werden. *Leupold* stellte nun fest, daß von diesem braunen Pigment ein Teil die histochemische Eisenreaktion gab und auch in seinen übrigen Eigenschaften dem Hämosiderin entsprach, während ein anderer Teil keine Eisenreaktion gab. Überließ *Leupold* steriles Menschenblut der Autolyse, so konnte ohne Zusatz irgendwelcher lebendiger Substanzen die Bildung brauner Pigmentkörner nicht beobachtet werden.

Freilich mußte *Lubarsch* zugeben, eine Auspressung von Erythrocyten durch die Gefäßwand der Hirncapillaren, in der er die Voraussetzung für die Eisenpigmentablagerung erblickte, bei der progressiven Paralyse nie gesehen zu haben. Er wies deshalb zur Rechtfertigung seiner Hypothese auf die Tatsache hin, daß auch in der Milz, deren Bedeutung als erythrocytenzerstörendes Organ erwiesen sei, nur recht selten von Zellen phagocytierte Erythrocyten zu finden wären. Sein Schüler *Schwarz* dagegen begründete seine Zweifel an der Lehre *Neumanns* mit dem Ergebnisse seiner Fütterungsversuche, nach denen schwerlich ausschließlich Blutuntergang, sondern auch Art der Ernährung für

Beschaffenheit und mengenmäßige Verteilung des histochemisch nachweisbaren Eisens maßgebend seien. Auch unserer Überzeugung nach ist mit *Schwarz* die rein morphologische Erforschung des Eisenstoffwechsels als eine unzureichende Methode zu bezeichnen. Nach *Schwarz* hat die leichte Zugänglichkeit der Untersuchungsmethode, d. h. des histochemischen Eisennachweises, mehr zur Verbreiterung als zur Vertiefung unserer Kenntnisse des Eisenstoffwechsels geführt. Seine Warnung vor Fehlschlüssen, welche gezogen werden, wenn man aus Menge des histochemisch nachweisbaren Eisens auf Vorgänge des Eisenstoffwechsels oder gar darüber hinaus auf solche des Blutabbaues schließt, sind vom Standpunkte der modernen inneren Medizin aus durchaus gerechtfertigt; denn auch nach *Eppinger* darf man in den histochemischen Eisenablagerungen nicht ein Kriterium eines besonders gesteigerten Blutabbaues erkennen; beim hämolytischen Ikterus nämlich, bei dem die höchsten Grade des Blutumsatzes, der Blutmauserung, gemessen am Bilirubin- bzw. Urobilinogenstoffwechsel, in Frage kommen, seien histochemisch nur geringe Eisenablagerungen nachweisbar, bei der Hämochromatose dagegen, bei der die Eisenablagerungen das hervorstechendste Symptom darstellen, sei die Blutmauserung gar nicht besonders erhöht.

Wenn man sich dies vergegenwärtigt und darüber hinaus berücksichtigt, daß überhaupt Blutzellen und Fibrin -- wir sehen hierbei etwa von der Möglichkeit eine Lipämie aus der histochemischen Fettreaktion des geronnenen Blutplasmas zu erkennen gab -- die einzigsten im histologischen Bilde erfaßbaren Bestandteile des Blutes darstellen, dann wird man nach den obigen Ausführungen, sofern man an der von *Spatz* aufgestellten Hypothese einer hämatogenen Herkunft des „Paralyseeisens“ als Arbeitshypothese festhält, sich bei der Erforschung des „Paralyseeisens“ nicht auf eine rein morphologische Arbeitsmethode beschränken dürfen, sondern sich darüber hinaus einer humoralpathologischen Forschungsrichtung zuwenden müssen und somit einen Weg einschlagen, wie er vergleichbarerweise von pathologisch-anatomischer Seite von *Löschcke* und *Letterer* bei der Erforschung des Hyalins und Amyloids bewußt begangen worden ist.

Derartige Überlegungen veranlaßten uns intra vitam quantitative Bestimmungen des Serumeisengehaltes bei Paralytikern vorzunehmen, wozu unter anderem der Umstand ermutigte, daß die menschliche Pathologie speicherfähige Zellen kennt, welche die Fähigkeit besitzen, nach Aufnahme bestimmter Stoffe, die wahrscheinlich mit Bestandteilen ihres Lösungsmittels in den speichernden Zelleib eintreten, eine Kondensation dieser Stoffe vorzunehmen, insofern als häufig erst ultra-visible Einzelteilchen des gestapelten Stoffes vom Lösungsmittel abgetrennt und zu größeren sichtbaren Partikeln zusammengelagert werden, wie es für das reticuloendotheliale System gilt (*Letterer*).

Bei den im folgenden mitgeteilten Untersuchungen über den Serumeisenspiegel bei progressiver Paralyse konnte auf wichtige neuere Arbeiten klinischer Untersucher, denen wir wesentliche Fortschritte auf dem Gebiete der quantitativen Serumeisenbestimmung in methodischer und theoretischer Hinsicht verdanken, weitgehend Bezug genommen werden. Nicht zuletzt legte auch der Umstand, daß von klinischer Seite (*Heilmeyer* u. a.) bei der perniziösen Anämie und der Hämochromatose in charakteristischer Weise von der Norm abweichende Serumeisenwerte ermittelt worden sind, Befunde, die unseres Erachtens auch für die pathologische Anatomie bedeutungsvoll sind, den Gedanken nahe, daß auch bei der progressiven Paralyse als einer von den genannten zwar grundverschiedenen, aber ebenfalls mit histochemischen Eisenablagerungen einhergehenden Erkrankung charakteristische Veränderungen des Serumeisenspiegels als Hinweis auf eine bestimmte Eisenstoffwechselstörung vorliegen könnten. Unseres Wissens liegen im Schrifttum bisher keine Mitteilungen über den Eisengehalt des Serums bei progressiver Paralyse vor.

Eigene Versuche.

Die Serumeisenbestimmungen wurden bei 20 Fällen von serologisch einwandfreier progressiver Paralyse ausgeführt¹. Von diesen Fällen waren 10 Frühfälle und 10 fortgeschrittene, voll ausgebildete paralytische Krankheitsbilder. Grundsätzlich gelangten nur Fälle zur Untersuchung, bei welchen eine Fieberbehandlung noch nicht durchgeführt oder begonnen war. Gravide und Patienten, bei welchen möglicherweise eine interkurrente Krankheit vorliegen konnte, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Stets wurde gleichzeitig mit der Blutentnahme für die Serumeisenbestimmung eine Blutprobe zur Anfertigung des Blutbildes entnommen. Wir verzichteten auf die Wiedergabe des Differentialblutbildes. Die Serumeisenbestimmungen wurden gemeinsam mit Herrn Dr. *Clarenz*, dem Chemiker unseres Institutes, nach der Methode von *Heilmeyer* und *Plötner* ausgeführt. Das Prinzip dieser Methode ist erstens die Überführung des Serumeisens in eine analytisch bestimmbare Form durch Versetzen des Serums mit Salzsäure und Fällung mit Trichloressigsäure und zweitens der quantitative Nachweis kleinster Eisenmengen, welcher stufenphotometrisch unter Benutzung von o-Phenanthrolinhydrochlorid als Farbindikator erfolgt. Wegen Einzelheiten der Methode sei auf die Monographie von *Heilmeyer* und *Plötner*

¹ Das Untersuchungsmaterial wurde von uns der Psychiatrischen Universitätsklinik und den Fiebertherapiestationen der Universitäts-Hautklinik Köln-Lindentburg liebenswürdigerweise bereitwilligst zur Verfügung gestellt. Hierfür möchten wir Herrn Professor *Behring*, Direktor der Universitäts-Hautklinik, und Herrn Dozent Dr. *Ruffin*, stellv. Direktor der Psychiatrischen Klinik, an dieser Stelle unseren ergebenen Dank aussprechen. Ferner danken wir allen Kollegen der genannten Kliniken, die uns freundlicherweise bei der Beschaffung des Materials unterstützten.

verwiesen. Selbstverständlich wurden alle von diesen gegebenen Arbeitsvorschriften streng beachtet. Den Patienten brauchte vor der Blutentnahme keine besondere Diät verabreicht zu werden, da die Schwankungen des Eisenspiegels nach Nahrungsaufnahme auf Grund der Untersuchungen von *Heilmeyer* und *Plötner* die physiologische Schwankungsbreite nicht überschreiten. Zur Kontrolle der Untersuchungen wurde auch beim Gesunden im Selbstversuch eine Serumeisenbestimmung nach dieser Methode vorgenommen, die einen normalen Wert ergab. Ferner wandte *Clarenz* außerdem noch andere Serumeisenbestimmungsverfahren an; über die mit diesen erzielten Ergebnisse wird Herr Dr. *Clarenz* an anderer Stelle und von anderen Gesichtspunkten aus unter vergleichender kritischer Würdigung der zur Zeit in Klinik und chemischem Laboratorium gebräuchlichen Serumeisenbestimmungsmethoden berichtet. Unsere Versuchsergebnisse sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

Tabelle 1.

Fall Nr.	Name	Geschlecht	Serumeisengehalt in $\gamma\%$	Erythrocyten	Hgb.	Leukocyten
<i>Fälle von beginnender Paralyse.</i>						
1	Schl.	♂	30	4,4	78	6800
2	Zo.	♂	14	4,2	82	7400
3	Pü.	♂	23	4,7	73	7000
4	Pei.	♂	54	4,8	98	6200
5	Re.	♂	18	4,0	80	6600
6	Of.	♂	21	4,6	80	6600
7	Li.	♂	32	4,5		8000
8	Lei.	♂	8	5,0	75	7500
9	Za.	♂	14	4,0	75	9400
10	La.	♂	35	4,2	78	7000
<i>Fälle von fortgeschrittener Paralyse.</i>						
11	Ko.	♂	38	5,7	114	10000
12	Kr.	♂	83	4,5	90	6000
13	Pi.	♂	32	4,1	75	7200
14	Stö.	♂	15	3,5	75	8200
15	Mo.	♂	11	4,9	82	7200
16	Me.	♂	43	4,7	95	6800
17	Cl.	♂	25	5,0	100	6600
18	Ko.	♂	25	4,0	80	8000
19	Be.	♂	32	4,2	80	7000
20	Es.	♂	37	4,6	80	6800

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Heilmeyer berechnete auf Grund von Serumeisenbestimmungen nach seiner Methode bei 50 gesunden Personen den Mittelwert für Männer mit 122 bis 130 $\gamma\%$, für Frauen mit 85 bis 93 $\gamma\%$ und gelangte damit zu Normalwerten, die sich mit denen von *Fowweather* gefundenen weitgehend deckten. Vergleicht man hiermit die von uns bei Paralytikern ermittelten Werte, so ist gegenüber der Norm eine Senkung des Serumeisenspiegels zu verzeichnen, indem wir bei 12 Männern

Werte zwischen 11 und 83 und einen Mittelwert von 31,83, bei 8 Frauen Werte zwischen 8 und 37 und einen Mittelwert von 26,0 erhielten. Diese Verminderung überschreitet die normale Schwankungsbreite, welche nach *Heilmeyer* maximal rund $\pm 30\%$ beträgt. Lediglich der Fall Nr. 12 liegt mit 83 γ zwar auch im Bereiche des Pathologischen, aber nahe an der unteren Grenze der Norm, wobei freilich zu berücksichtigen ist, daß es sich um ein männliches Individuum handelt und, wie erörtert, beim männlichen Geschlecht normalerweise die Eisenwerte deutlich gegenüber dem weiblichen Geschlecht erhöht sind. Vergleicht man die Werte bei den beginnenden mit denen bei den fortgeschrittenen Paralysefällen, so ergibt sich eine nur geringe Erniedrigung der ersteren gegenüber den letzteren, indem die Werte bei der beginnenden bei einem Mittelwert von 24,90 zwischen 8 und 54 schwanken, die Werte der voll ausgebildeten Paralyse dagegen zwischen 11 und 83 bei einem Mittelwert von 34,10. Unter dieser letzteren Gruppe boten die Fälle Nr. 11, 12 und 15 ein ausgesprochen dementes, der Fall 13 ein depressives, der Fall 16 ein expansiv-dementes, paranoid-querulatorisches, die Fälle 14 und 20 ein expansives Krankheitsbild. Nur in den wenigsten Fällen konnte der Zeitpunkt der Infektion ermittelt werden. Im Falle 15 erfolgte sie vor 13 Jahren, im Falle Nr. 1 vor 20 Jahren und im Falle Nr. 4 angeblich während des Krieges. In einem Falle (Nr. 11) zeigte das Serum wenige Minuten nach der Blutentnahme eine deutliche Hämolyse. Die Tatsache, daß der Serumeisenwert dennoch mit 38 deutlich erniedrigt war, entspricht der Feststellung *Heilmeyers* und *Plötners*, daß bei ihrer Methode kein Eisen in nachweisbarer Menge aus dem Hämoglobinkomplex abgespalten wird und infolgedessen selbst eine starke Hämolyse den Serumeisenwert nicht beeinflusst.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß bei der progressiven Paralyse eine Störung im Eisenstoffwechsel vorliegt, welche sich grundsätzlich von der Eisenstoffwechselstörung gewisser anderer pathologisch-anatomisch durch histochemische Eisenablagerungen ausgezeichneter Krankheiten, z. B. der perniziösen Anämie, unterscheidet, bei welcher *Locke*, *Main* und *Rosbash* sowie *Heilmeyer* und *Plötner* erhöhte Serumeisenwerte fanden. Dieser Erhöhung des Serumeisenspiegels bei Perniciosa entgegengesetzt verhält sich nach *Thoenes* und *Aschaffenburg* der Serumeisenwert bei Kindern mit bestimmten akuten Infektionskrankheiten, speziell Scharlach, Diphtherie und Masern, indem sie bei den genannten Infektionen regelmäßig erniedrigte Serumeisenwerte ermittelten. Auch im Diphtherie-Toxinversuch am Kaninchen fanden sie regelmäßig eine Senkung des Serumeisenspiegels. In dem von ihnen aufgefundenen Phänomen der Senkung des Serumeisenspiegels bei Einwirkung von Bakterientoxinen erblickten sie eine Bestätigung für die Auffassung, daß Immunitätsvorgänge Probleme der Stoffwechselpathologie darstellen. Auch *Locke*, *Main* und *Rosbash* beobachteten eine Erniedrigung des Serumeisenspiegels nach Injektion von Diphtherie- und Tetanustoxin bei Pferden.

Heilmeyer und seine Mitarbeiter, welche nach anderer Methode zahlreiche Serumeisenbestimmungen bei erwachsenen Patienten vornahmen, fanden regelmäßig eine Hyposiderämie nicht nur bei den verschiedensten akuten Infektionskrankheiten, sondern auch bei floriden tuberkulösen und rheumatischen Infekten, der Lymphogranulomatose und malignen Tumoren. Auf die Beziehungen dieser Hyposiderämie zu der Eisenmangelkrankheit *Heilmeyers*, welche sich mit dem bekannten von *M. B. Schmidt* im Tierversuch erzeugten Eisenmangelzustand weitgehend deckt, und ihre Beziehungen zum Anämieproblem überhaupt, gehen wir nicht näher ein, da sie in den betreffenden Monographien von *M. B. Schmidt* und *Heilmeyer* und *Plötner*, auf die wir verweisen, ausführlich erörtert worden sind.

Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse liegt es nahe, in dem von uns regelmäßig erhobenen Befund der Senkung des Serumeisenspiegels bei progressiver Paralyse den Ausdruck einer Infekthyposiderämie zu erblicken; denn durch die Spirochätenbefunde im Gehirn bei progressiver Paralyse ist ja eindeutig der Beweis erbracht, daß es sich bei dieser Psychose nicht um eine metaluische Erkrankung, sondern um eine echte, durch die Syphilisspirochäte selbst hervorgerufene Äußerung einer floriden syphilitischen Infektion handelt, freilich in einem ganz bestimmten späten Stadium dieser spezifischen chronischen Infektionskrankheit.

Nach *Heilmeyer* und *Plötner* beruht die bei floriden Infekten und malignen Tumoren auftretende Hyposiderämie auf einem gewaltigen Abstrom von Eisen aus dem Blut in das R. E. S. und vielleicht auch in das übrige Körpergewebe; denn der von anderer Seite gemachte Versuch, dieses Phänomen durch eine Bremsung der Blutmauserung infolge der Infektionskrankheit zu erklären, wurde durch den Nachweis entkräftet, daß im Gegenteil die Berechnung des Mauserungsindex aus dem roten Blutbild, der Hämoglobinnmenge, der Reticulocytenzahl, dem Bilirubinwerte des Blutes, der Harnfarbstoffausscheidung, den Urobilinwerten im Harn und Faeces eine vielfach sogar erhebliche Steigerung der Blutzerfallsvorgänge an den Tag legte. Ferner zeigte sich nach intravenöser Injektion von Eisenpräparaten eine deutlich beschleunigte Abwanderung des Eisens aus der Blutbahn unter dem Einflusse des Infektes.

Wenn wir bei unserem Material keine Bestimmungen des Blutmauserungsindex vorgenommen haben, so glauben wir um so eher darauf verzichten zu dürfen, als Erhöhungen der Bilirubinwerte des Blutes und Urobilinurie, wie sie von einigen Autoren nicht selten bei Laes aller Stadien beobachtet wurden (Literatur bei *Bittorf*), sofern diese Befunde nicht auf einer Leberschädigung beruhen, in Verbindung mit der bekannten geringgradigen hypochromen Anämie eher für eine Erhöhung als für eine Erniedrigung der Blutmauserung sprechen.

Pathologisch-anatomische Befunde stehen zu dem humoralpathologischen Phänomen der Hyposiderämie und seiner Deutung durch *Heilmeyer* und *Plötner* im Einklang; denn bekanntlich führen akute und chronische Infektionen zu Siderinablagerungen in der Milz und auch nach Ablauf einer akuten Erkrankung bleibt dieselbe auf lange Zeit braun pigmentiert als Zeichen andauernder Retention (*M. B. Schmidt*). Wenn *Lubarsch*, wie oben ausgeführt, bei der progressiven Paralyse u. a. auch in der Milz reichliche Eisenablagerungen beobachtete, so kommt hierin zum Ausdruck, daß die progressive Paralyse als Erscheinungsform einer bestimmten floriden Infektionskrankheit in diesem Punkte keine Ausnahmestellung einnimmt. Dies ändert freilich nichts an der Tatsache, daß die zwar nicht auf das Gehirn beschränkte, aber nichtsdestoweniger charakteristische, ja diagnostisch wichtige Siderose im Bereiche des Hirngewebes und seiner kleinen Gefäße in Form des „Paralyseeisens“ eine Eigentümlichkeit der progressiven Paralyse darstellt, welche sie nach den bisherigen Erfahrungen, wenn man von gewissen Encephalitiden der Hühner (*Wertham*) absieht, nur noch mit der der Paralyse in mannigfacher Hinsicht nahestehenden Trypanosomiasis, der afrikanischen Schlafkrankheit gemein hat (Literatur bei *Jahnel*). Man wird fragen müssen, ob diese histochemische Eisenablagerung im Gehirn oder exakter ausgedrückt diese Eisenspeicherung, welche sich nicht auf die Milz beschränkt, sondern auch andere Organe, unter diesen vor allem das Gehirn, betrifft, mit der pathologisch-anatomisch festgestellten Siderose des R. E. S. bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten in Beziehung zu setzen ist. Ohne zu verkennen, daß nicht ausschließlich Zellen des R. E. S. zur Eisenspeicherung befähigt sind, ist hier hinzuweisen auf die Wucherung und Umwandlung der *Hortega-Glia* bei der Paralyse, also einer Zellform, die auf Grund ihres biologischen Verhaltens mit dem R. E. S. des mittleren Keimblattes verglichen und von einigen Autoren zu ihm gerechnet worden ist, und ihre Befähigung zu besonderen Stoffwechselleistungen in ihrer Mitbeteiligung an der Eisenspeicherung bei der progressiven Paralyse zum Ausdruck bringt. Im übrigen sehen wir vorläufig von hypothetischen Erwägungen über diesen Punkt ab und bemerken nur, daß die allergische Umstimmung des an progressiver Paralyse erkrankenden mit Syphilis infizierten Organismus durchaus eine Mesenchymaktivierung über die Grenzen des R. E. S. *Aschoffs* im Sinne *Dietrichs* und *Siegmunds* und damit eine Erweiterung der Gebiete mit speichertfähigen mesenchymalen Elementen bedingen könnte; hierbei ist zu berücksichtigen, daß *Rössle* die Syphilis unter die zur Allergie führenden Infektionskrankheiten eigener Prägung zählt, wobei er auf die ihr eigentümliche immunbiologische Umstimmung, die sich in der Luetinreaktion besonders bei tertiärer Lues dokumentiert, und die Bildung spezifischer Granulome hinweist.

Zusammenfassung.

Fest steht jedenfalls, daß bei der *Paralyse regelmäßig eine Verminderung des Serumeisengehaltes vorliegt*. Zeigt nach *Heilmeyer* und *Plötner* der normale Eisengehalt des Serums den Gleichgewichtszustand zwischen den aus der Nahrung sich ergänzenden Eisendepots des Körpers und dem Eisenbedarf des Knochenmarks an, so kommt in der von uns festgestellten Veränderung des Serumeisenwertes bei der progressiven *Paralyse* eine charakteristische Störung dieses Gleichgewichtes zum Ausdruck, und zwar in derselben Richtung wie sie durch *Heilmeyer* und seine Mitarbeiter als Infekthyposiderämie bekannt ist. Da nach seinen Untersuchungen der Infekthyposiderämie, wie oben ausgeführt, nur ein Abstrom des Eisens aus dem Blute in die Gewebe zugrunde liegen kann, muß auch bei der progressiven *Paralyse* als Ausdruck einer floriden Infektion auf einen solchen Abstrom geschlossen werden. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob tatsächlich, wie zu erwarten ist, die Organe und speziell das Gehirn bei *Paralyse* eine quantitativ erfaßbare Erhöhung des Eisengehaltes aufweisen. Derartige Untersuchungen sowie ferner Bestimmungen des quantitativen Eisengehaltes im normalen und *Paralyse*liquor befinden sich zur Zeit im Gange. Vorläufig läßt sich nur sagen, daß die histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen der *Paralyse*, zu denen das „*Paralyseeisen*“ des Gehirns gehört, mit großer Wahrscheinlichkeit für eine derartige Eisenanreicherung im Gewebe sprechen, wobei allerdings betont werden muß, daß es nicht angängig ist, aus dem histochemischen Eisennachweis direkte Rückschlüsse auf den wirklich vorhandenen Eisengehalt der Gewebe zu ziehen, welcher nur durch die quantitative chemische Analyse ermittelt werden kann, denn das „maskierte Eisen“ ist in den einzelnen Organen nach *Hueck* verschieden groß¹. Freilich hat *Hueck* durch einen Vergleich der quantitativen chemischen Eisenanalyse mit der histochemischen Eisenreaktion gezeigt, daß das Eisen in einer für jedes Gewebe charakteristischen Weise von einer bestimmten geringen Menge an stets histochemisch nachweisbar ist und daß die Intensität der mikrochemischen Reaktion mit dem steigenden Eisengehalt des Gewebes parallel geht.

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung des Vereins der Freunde und Förderer der Universität Köln ausgeführt, dem an dieser Stelle gedankt sei.

Ergebnis.

Fassen wir die wesentlichsten Punkte unserer Untersuchungsergebnisse noch einmal kurz zusammen, so läßt sich folgendes sagen:

¹ Anmerkung bei der Korrektur. Während der Drucklegung dieser Arbeit wurde uns das Referat einer Arbeit von *Galbraith* [Z. Neur. **92**, H. 5/6, 288 (1939)] zugänglich, in welchem berichtet wird, daß *Tingey* tatsächlich eine Vermehrung des Eisengehaltes im Paralytikergehirn nachgewiesen habe.

20 Paralytiker, bei welchen in der Absicht, der Lösung der bisher nicht geklärten und, wie wir annehmen, ausschließlich mit histologischen Methoden überhaupt nicht klärbaren Frage nach der Herkunft des „Paralyseeisens“ (*Spatz*) näherzukommen, intra vitam nach der Methode von *Heilmeyer* und *Plötner* quantitativ der Eisengehalt des Serums bestimmt wurde, zeigen regelmäßig eine die normale Schwankungsbreite unterschreitende Senkung des Serum-Eisenspiegels, indem sich bei 12 Männern Werte zwischen 11 und 83, bei 8 Frauen Werte zwischen 8 und 37 γ -% finden.

Diesen Werten für Männer entspricht ein Mittelwert von 31,83, den Werten für Frauen ein Mittelwert von 26,0 γ -%, während *Heilmeyer* und *Plötner* für normale Männer Werte zwischen 122—130 γ -%, für normale Frauen Werte zwischen 85—93 γ -% ermittelten. Ein Vergleich des Serum-Eisenwertes der 10 inzipienten mit dem der 10 fortgeschrittenen, voll ausgebildeten Paralysefälle unseres Materials ergibt eine geringe Erniedrigung des ersteren gegenüber dem letzteren.

Schrifttum.

- Aschaffenburg*: s. *Thoenes*. — *Alzheimer*: s. *Nissl*. — *Berblinger*: Zit. nach *Weimann*. — *Bittoff*: *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 16/2, S. 519, 1931. — *Bonfiglio*: Zit. nach *Spatz*. — *Cajal*: Zit. nach *Spatz*. — *Dietrich*: Kongreßbl. inn. Med. 37, 192 (1925). — *Eppinger*: Verh. dtsh. path. Ges., 31. Tagg. 1938, 53. — *Forcrather*: Biochemie, J. 28, 1160 (1934). *Hayashi*: Zit. nach *Spatz*. — *Heilmeyer* u. *Plötner*: Das Serum Eisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937. — *Hortega*: Zit. nach *Spatz*. — *Hueck*: Beitr. path. Anat. 54, 68 (1912). — Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Krehl-Marchand* Bd. 3, Abt. 2, S. 298, 1921. — *Jahnel*: *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 17 I, S. 1, 1929. — *Bumke*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Spez. Teil, Bd. 7, S. 417, 1930. — *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. 12/2, S. 652, 1935. — *Jakob*: Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 2, Teil 1. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1929. — *Kraepelin*: Psychiatrie, Bd. 2, Teil 1, S. 339, 1920. — *Letterer*: Verh. dtsh. path. Ges., 31. Tagg. 1938, 14. — *Leopold*: Beitr. path. Anat. 59, 501 (1914). — Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 8 I, S. 791, 1925. — *Locke*, *Main* and *Rosbash*: J. clin. Invest. 11, 527 (1932). — *Löschecke*: Beitr. path. Anat. 77 (1927). *Lubarsch*: Berl. klin. Wschr. 1917 I, 65. — Arch. f. Psychiatr. 67, 1 (1923). — *Main*: s. *Locke*. — *Metz*: s. *Spatz*. — *Neumann*: Zit. nach *Schwarz*. — *Nissl* u. *Alzheimer*: Histologie und histopathologische Arbeiten. Jena: Gustav Fischer 1910. — *Noguchi*: Zit. nach *Jahnel*. — *Nonne*: Klin. Wschr. 1938 II, 1567. — *Plötner*: s. *Heilmeyer*. — *Rosbash*: s. *Locke*. — *Rüssle*: *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5/1, S. 415, 1930. — Klin. Wschr. 1936 I, 812. — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsh. path. Ges. 1912, 91. — Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung. Jena: Gustav Fischer 1928. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16/2, S. 1644, 1931. — Mschr. Kinderheilk. 68, 110 (1937). — *Schwarz, L.*: Verh. dtsh. path. Ges. 1928, 118. — Virchows Arch. 279, 334 (1931). — *Siegmund*: Verh. dtsh. path. Ges. 19, 114 (1923). — Zbl. Path. 35, 263 (1924/25). — Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1897. — *Spatz*: Z. Neur. 77, 261 (1922); 89, 130 (1924). — *Spatz* u. *Metz*: Z. Neur. 89, 138 (1924); 100, 428 (1926). — *Spielmeier*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. — *Thoenes* u. *Aschaffenburg*: Abh. Kinderheilk. 1934, H. 35. — *Wertham*: Z. Neur. 136, 62 (1931).