

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

Über das „Paralyseeisen“ und die Eisenablagerungen bei Mesaortitis syphilitica unter besonderer Berücksichtigung ihrer Herkunft und Spezifität (Histopathologische und humoralpathologische Untersuchungen)¹.

Von

Dr. med. Walter Volland.

Mit 5 Abbildungen im Text und 2 Tabellen.

(Eingegangen am 6. Februar 1942.)

Disposition.

Einleitung.

Hauptteil. A. Histologie des Paralyseeisens und seine Differentialdiagnose. B. Histochemische Untersuchungen bei Mesaortitis syphilitica. C. Untersuchungen zur Frage der Spezifität der Eisenablagerungen bei Mesaortitis syphilitica (histochemische Untersuchungen bei nichtsyphilitischen Mesaortitiden). D. Über die Herkunft der Eisenablagerungen bei progressiver Paralyse und Mesaortitis syphilitica.

1. Theoretische Vorbemerkungen. 2. Untersuchungen über den Serumeisenspiegel und die Blutmauserung bei der progressiven Paralyse. 3. Quantitative Eisenbestimmungen des Liquor cerebrospinalis bei progressiver Paralyse. 4. Histochemische Untersuchungen der Körperorgane bei progressiver Paralyse. 5. Die Frage der Bedeutung der Umstimmung des Organismus für die Eisenstoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse und der Mesaortitis syphilitica. Theoretische Schlußbemerkungen.

Einleitung.

Wenn heute die Histopathologie der progressiven Paralyse ein abgerundetes Kapitel der speziellen Histopathologie des Menschen darstellt, so ist dies, wie die allgemeine Pathologie zugeben muß, in erster Linie das Verdienst der Neuropathologie, deren Vertreter vorzugsweise aus den Kreisen der Neurologen und Psychiater hervorgegangen sind. Überhaupt hat ja die allgemeine Pathologie weniger zu der Erforschung der pathologischen Anatomie der Psychosen beigetragen als die Neuropathologie², jene noch junge Disziplin der wissenschaftlichen Medizin, welche nicht zuletzt dem besonders komplizierten anatomischen Aufbau der nervösen Zentralorgane, deren moderne Erforschung an eine hochentwickelte spezialistische Untersuchungstechnik geknüpft ist, ihre

¹ Als Habilitationsschrift der medizinischen Fakultät der Universität Köln eingereicht.

² Es sei in diesem Zusammenhang auf den Vortrag von *Hallervorden*: Z. psych. Hyg. 12, 121 (1939) verwiesen.

Sonderstellung verdankt. Dieser Entwicklungsgang lag im Zuge der Zeit begründet. Unverkennbar sind die Fortschritte unserer wissenschaftlichen Erkenntnisse, die dadurch ermöglicht wurden, daß Bau und Funktion einzelner Organe mit ungeheurem Fleiß studiert worden sind. Andererseits ist aber nicht ganz zu unrecht gerade in letzter Zeit wiederholt auf die Nachteile eines jeglichen übertriebenen Spezialistentums in der Medizin einschließlich ihrer theoretischen Disziplinen hingewiesen und zu ihrer Beseitigung entweder eine Rückkehr zum Ursprünglichen oder aber eine sich ergänzende Zusammenarbeit zweier verschiedenen Arbeitsrichtungen empfohlen und angestrebt worden. In der Tat zeigt auch das Beispiel der progressiven Paralyse, daß trotz eifrigen Forschens einige wesentliche Fragen in der Histopathologie, speziell in der Histopathogenese der progressiven Paralyse ausschließlich auf dem in den letzten Jahrzehnten vornehmlich eingeschlagenen Wege nicht gelöst worden sind und schwerlich gelöst werden können. Dies ist gerade bei der progressiven Paralyse nicht überraschend, denn nach übereinstimmender Ansicht aller maßgebenden Autoren stellt sie eine Erkrankung des Gehirns dar, welche, mehr als es bei vielen anderen Psychosen der Fall ist, den Gesamtorganismus in Mitleidenschaft zieht und hierdurch zu dem paralytischen Marasmus führt. Außerdem ist sie ja oft von einer charakteristisch lokalisierten, umschriebenen „Organerkrankung“, nämlich der Mesoarteritis syphilitica begleitet.

Dem Neuropathologen drängen sich hier zahlreiche Vergleiche auf. Er denkt an die dysontogenetisch-blastomatösen Systemerkrankungen, die sowohl das Zentralnervensystem als auch die Körperorgane betreffen, wie die tuberöse Sklerose, die *Sturge-Webersche*, die *Lindausche* Krankheit usw. oder auch an degenerative Prozesse wie die Kombination Lebercirrhose-Pseudosklerose *Westphal-Wilson*. Und es ist kennzeichnend für die moderne Neuropathologie, daß man bestrebt ist, dem hier zugrunde liegenden Stoffwechselproblem durch vergleichende histologische Untersuchungen der verschiedenen erkrankten Organe auf die Spur zu kommen. Der von *Stadler* angenommene Parallelismus zwischen den nackten Gliakernen *Alzheimers* bei der Pseudosklerose und den unter anderem bei Lebercirrhosen vorkommenden Glykogenkernen der Leber, die von *Helmke* erwogenen Beziehungen zwischen Glykogenspeicherkrankheit und tuberöser Sklerose auf Grund von Glykogenablagerungen in Ganglienzellvakuolen bei gleichartiger Speicherung im Herzmuskel bei der tuberösen Sklerose seien in diesem Zusammenhang erwähnt.

In diesem Sinne erscheint eine Bearbeitung ungelöster Fragen aus dem Gebiet der pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse besonders dann ersprießlich, wenn sie sowohl der neuropathologischen als auch der allgemein-pathologischen bzw. pathologisch-anatomischen Forschungsrichtung Rechnung trägt. Vom Standpunkte der Histopathologie ermutigt hierzu die Tatsache, daß sogar bestimmte Charakteristica des histologischen Bildes sich nicht ausschließlich im paralytisch erkrankten Gehirn, sondern auch an anderen Stellen des Körpers nachweisen lassen. Dies gilt beispielsweise für den Zellcharakter des ent-

zündlichen Infiltrates im Paralytikergehirn und in der syphilitisch erkrankten Aortenwand, in welchem die Plasmazelle anerkanntermaßen eine hervorragende Rolle spielt. Dies gilt nach *Lubarsch* aber auch für die histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen im Bereiche der syphilitisch erkrankten Aortenwand und des Paralytikergehirns, um deren Erforschung sich Vertreter der Neuropathologie und Allgemeinpathologie bereits erfolgreich bemüht haben.

War es das Verdienst des Neuropathologen *Spatz* unter Zuhilfenahme der von *Cajal* und *Hortega* angegebenen Untersuchungsmethoden des Zentralnervensystems und der auf diesen Methoden basierenden Einteilung der Elemente des nervösen Stützgewebes eine scharfe Unterscheidung des „Paralyseeisens“ von anderen Formen der Eisenablagerung im Gehirn, nämlich dem physiologischen Gehirneisen und dem Blutzzerfallseisen vorzunehmen, nachdem sich bereits vorher *Bonfiglio* (1911) und *Hayasi* (1913) um die Erforschung der Eisenablagerungen des Gehirns bei progressiver Paralyse verdient gemacht hatten, so hat von allgemein-pathologischer Seite *Lubarsch* gezeigt, daß dem „Paralyseeisen“ homologe Eisenpigmentablagerungen auch in den „Körperorganen“ vorkommen. Durch die Arbeiten dieser Forscher und zahlreicher Nachuntersucher sind wir über Fragen der Histologie, Topographie und Spezifität des Paralyseeisens ziemlich gut unterrichtet, während die Eisenablagerungen in der syphilitisch erkrankten Aortenwand auffälligerweise eine wesentlich geringere Beachtung gefunden haben. So ist unseres Wissens die wichtige Frage, ob diese Eisenablagerungen nur bei der Mesoarthritis syphilitischer Ätiologie oder auch bei den nicht-syphilitischen Mesoarthritis vorkommen, noch nie in einer systematischen Untersuchung geprüft worden.

Die Frage nach der Herkunft des Paralyseeisens und, wie nach dem gesagten leicht einzusehen ist, auch die der bei der Mesoarthritis syphilitica vorkommenden Eisenablagerungen ist nach übereinstimmender Ansicht aller maßgebenden Autoren bis heute ungeklärt. Dies rührt daher, daß man bisher fast ausschließlich histologische bzw. histochemische Untersuchungsmethoden zur Erforschung der in Frage stehenden Eisenablagerungen herangezogen hat. Diese Methoden reichen unseres Erachtens zur Klärung der genannten Probleme nicht aus, wie wir bereits an anderer Stelle ausgeführt haben¹.

Wenn wir uns deshalb in folgenden mit der Frage nach der *Herkunft* des „Paralyseeisens“ befassen, so werden wir den obigen Ausführungen gemäß über die Grenzen des Gehirns hinaus den Gesamtorganismus in unsere Untersuchungen einbeziehen müssen und speziell der häufig mit-erkrankten Körperhauptschlagader unsere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben. In diesem Zusammenhang wird es notwendig sein, die mannigfachen Beziehungen zwischen der progressiven Paralyse und der Mes-

¹ Virchows Arch. 303, 611 (1939).

aortitis syphilitica zu berücksichtigen. Hier wird den neueren Erkenntnissen über den Ablauf der Infektionskrankheiten im allgemeinen, welche nach einer bakteriologischen Ära speziell durch die moderne pathologisch-anatomische Allergie- und Immunitätsforschung wesentlich bereichert worden sind, gebührend Rechnung zu tragen sein. Eine Arbeit, welche ein Problem aus dem Gebiet der Stoffwechselfathologie der progressiven Paralyse zum Gegenstand hat, darf unseres Erachtens diese Gehirn-erkrankung jedoch nicht nur als Entzündung, d. h. als Encephalitis bestimmter Ätiologie und Pathogenese betrachten, sondern muß berücksichtigen, daß es sich hier gleichzeitig um eine degenerative Erkrankung handelt, aus welcher eine besondere Form der Atrophie resultiert. Hierbei ist der Begriff „Atrophie“ im weiteren Sinne des Wortes nach der von *Spatz* in seiner Arbeit über die systematischen Atrophien gegebenen Nomenklatur gemeint. Wie unten näher zu erörtern sein wird, ist es eine bisher wenig beachtete, aber nicht zu bestreitende Tatsache, daß die verschiedensten Atrophien und Gewebsabbauprozesse generalisierter und lokaler Art von histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen begleitet sein können, deren Herkunft zum Teil noch recht mangelhaft geklärt ist, obwohl die Erforschung des Gesamtbildes des Eisenstoffwechsels gerade in jüngster Zeit wesentliche Fortschritte zu verzeichnen hat. Diese Fortschritte beruhen nach *M. B. Schmidt* auf der Anwendung neuer Methoden, welche die quantitative Bestimmung kleiner Eisensmengen möglich gemacht haben und wesentlich größere Sicherheit über den Eisengehalt des Körpers und der Organe geben als die histochemischen Untersuchungen und bezüglich des Wechsels derselben besser begründete Schlüsse zulassen als die bisherigen Bilanzversuche. Durch sie ist auch eine exakte Bestimmung des Serumeisens erreicht und der Spiegel desselben als wichtiger Maßstab für den Eisengehalt des Körpers erkannt worden. Wir werden im folgenden die Anwendung dieser neuen Untersuchungsmethoden in unsere Untersuchungen einbeziehen und den Eisengehalt des Serums und Liquor cerebrospinalis bei progressiver Paralyse quantitativ bestimmen müssen.

Durch ein derartiges Vorgehen eröffnet sich die Möglichkeit, das histopathologische und humoralpathologische Verhalten zu vergleichen, um auf diese Weise einen tieferen Einblick in das Wesen der vorliegenden Eisenstoffwechselstörung zu gewinnen, als es die eine der beiden Forschungsrichtungen allein vermag.

Beim Eisenstoffwechsel können bemerkenswerte Beziehungen zwischen Eisenspiegel des Serums und histologisch nachweisbaren Eisenablagerungen des Gewebes nachgewiesen werden. Das ermutigte uns, in angedeuteter Weise die Eisenstoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse und der Mesoortitis syphilitica zu untersuchen. Dabei schien es erforderlich zu sein, die Bestimmung des Serumeisens durch die Untersuchung des roten Blutbildes zu ergänzen. Auch die Arbeiten von

Heilmeyer und *Plötner* über die Eisenmangelanämie zeigen solche Beziehungen des Serumeisenspiegels zum morphologischen Blutbild, und ebenso weisen *M. B. Schmidt's* Untersuchungen über experimentell erzeugte Eisenmangelzustände in diese Richtung. Ferner werden zur Beurteilung des Blutumsatzes die Endprodukte des Hämoglobinstoffwechsels (Bilirubin des Serums, Urobilin des Harnes und Kotes) zu berücksichtigen sein, wenn eine genaue Beurteilung der Blutmauserung *Eppingers* gewährleistet sein soll. Die Entwicklung der Lehre vom krankhaften Eisenstoffwechsel zeigt in besonderem Maße die Notwendigkeit, Experiment und chemische Analyse zur Ergänzung der morphologischen Untersuchung heranzuziehen.

Einige grundsätzliche Fragen sind noch zu berühren: Erwähnt sei zunächst die noch offene Frage, in welchen Fällen zurückliegender syphilitischer Infektion eine Erkrankung an progressiver Paralyse zustande kommt. Konstitution, Rasse, Klima, Zivilisation und anderes mehr wird für bedeutungsvoll gehalten. Auch das Problem des neurotrophen Erregerstammes gehört in diesen Zusammenhang, worauf wir unten zurückkommen.

Eine Einordnung der progressiven Paralyse zusammen mit der Mesaortitis syphilitica in ein besonderes quartäres oder etisyphilitisches Stadium der Lues dürfte auf keinen Widerstand stoßen. Histologisch ist diesen Erkrankungen vor allem ein unspezifischer Charakter der Entzündung eigen. Mit Einführung der Begriffe Etisyphilis bzw. quartäre Syphilis hat man die Bezeichnung Metasyphilis fallen gelassen, die aus mehreren Gründen unserem heutigen Forschungsstande nicht mehr entspricht. Denn abgesehen davon, daß bis heute ein Nachweis von Toxinen des Syphiliserregers nicht gelungen ist, auf welche *Strümpell* die metasyphilitischen Erkrankungen zurückführen wollte, ist durch die Auffindung der *Spirochaeta pallida* im Paralytikergehirn durch *Noguchi* (1903) und in der syphilitisch erkrankten Aorta durch *Jahnel* der Beweis erbracht, daß es sich hier um Erscheinungsformen einer noch floriden Infektion handelt. Diese Feststellung ist, wie unten näher zu erörtern sein wird, für das Problem der Eisenstoffwechselstörung von grundsätzlicher Bedeutung. Übrigens gibt auch *Nonne* heute zu, daß es nicht mehr angängig ist, die progressive Paralyse als metaluische Erkrankung im Sinne eines rein ektodermalen Gewebsschadens zu kennzeichnen, weil nach *Spatz*, der die progressive Paralyse als *Polioencephalitis chronica diffusa* charakterisiert, der Prozeß vom Mesoderm seinen Ausgang nimmt. Die Feststellung, daß die progressive Paralyse eine echte entzündliche Erkrankung, und zwar eine Encephalitis mit allen Kennzeichen der Entzündung darstellt, ist nicht nur vom theoretischen Standpunkte aus grundsätzlich wichtig. Auch die Klinik hat von dieser Erkenntnis Nutzen gezogen; so war für *Bering* bei der Einführung der Röntgenbestrahlung in die Therapie der progressiven Paralyse die Beobachtung

leitend, daß sich Röntgenstrahlen bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen gut bewährten. Die alte Streitfrage, ob die gleichzeitig vorhandenen Degenerationen unabhängig von den Entzündungserscheinungen sind, wie *Nissl*, *Alzheimer* und *Spielmeyer* im Gegensatz zu *Spatz* behaupten, ist unseres Erachtens für das Problem der Eisenablagerungen im Gehirn ohne grundsätzliche Bedeutung, denn für die der progressiven Paralyse in mannigfacher Hinsicht nahestehende afrikanische Schlafkrankheit, bei welcher sich dem Paralyseeisen weitgehend gleichende Eisenablagerungen im Gehirn finden, wird von *Spielmeyer* ein derartiges unabhängiges Nebeneinander von Entzündungserscheinungen und degenerativen Prozessen ausdrücklich abgelehnt.

Hauptteil.

A. Histologie des Paralyseeisens und seine Differentialdiagnose.

In den klassischen Arbeiten von *Nissl* und *Alzheimer* über die progressive Paralyse ist das Vorkommen von eisenhaltigem Pigment noch nicht erwähnt. Erst *Meynert* scheint solche Ablagerungen gesehen zu haben, worauf *de Crinis* hinweist, die dann erst zwei Jahrzehnte später als Eisenablagerungen gedeutet worden sind. Unter Hinweis auf die entsprechenden Handbuchabschnitte von *Spatz*, *Jahnel* und *Jakob*, sowie auf unsere eigene frühere Mitteilung über die Herkunft des Paralyseeisens wird auf eine ausführliche Schilderung der Geschichte der Erforschung dieser Ablagerung (*Bonfiglio*, *Hayashi*, *Lubarsch*, *Spatz*) verzichtet.

Außer den bekannten intracellulären Ablagerungen von Eisen gibt es, wie wir bestätigen können, im Adventitialraum liegende siderotische Granula. Nicht allgemein anerkannt ist die perinucleäre Ablagerung in der Oligodendroglia (*Jakob* und *Struwe*).

Diese Ablagerungen werden ganz allgemein als Hämosiderin bezeichnet, wobei aber nicht ohne weiteres an die Entstehung aus dem Zerfall roter Blutkörperchen gedacht werden darf. Deshalb ist die Bezeichnung als Paralyseeisen (*Spatz*) vorzuziehen. Auch an Paralysegehirnen ist der erhöhte Eisengehalt mit quantitativ-chemischen Methoden nachgewiesen worden, so wie man den Eisengehalt des extrapyramidalen Systems an der veraschten Hirnsubstanz quantitativ-chemisch festgestellt hat.

Intensität der histochemischen Eisenreaktion und chemisch-analytisch ermittelter Eisengehalt können parallel gehen, was aber nur bei niederem Eisengehalt eines Organes gilt (*Hueck*). Die Prüfung hat ergeben, daß diese Parallelität beim physiologischen Gehirneisen besteht (*Wuth*). *Quantitativ-chemisch fand *Tingey* das Paralytikergehirn eisenreicher als das normale Gehirn.

Bemerkenswert ist die Geringfügigkeit der Eisenablagerung im Pallidum bei der Paralyse angesichts des Eisenreichtums dieser Teile im normalen Gehirn. Die Brücke galt selbst bei solchen Paralysefällen als eisenfrei, in denen dieser Hirnabschnitt reichliche Zellinfiltrate enthält (*Lubarsch*), was wiederholt nachgeprüft worden ist (*v. Lehozky*, *Galbrayth*).

Die Schwere der infiltrativen Vorgänge und die Menge der Eisenablagerung gehen als Regel parallel (*Spatz, Wilson, Jakob*), jedoch gibt es auch abweichende Beobachtungen (*Jakob, Lubarsch*). Bemerkenswert erscheinen uns Untersuchungen, bei denen starke Eisenspeicherung bei herdförmigen Gefäßwandproliferationen gefunden wurden (*Weimann*), wobei diese Herde reich an neugebildeten mesenchymalen Fasern waren.

Als Ausnahme wird bei klinisch und histologisch einwandfrei erwiesener Paralyse die Eisenablagerung vermißt (*Spielmeier, Jakob*). Im allgemeinen gilt aber (*Jahnel*), daß bei fehlender Eisenablagerung Bedenken gegen die Annahme einer progressiven Paralyse entstehen, zum mindesten gegen die Annahme einer prodromalen Form.

Malariabehandlung oder sonstige Fieberbehandlung haben keinen Einfluß auf das Paralyseeisen (*Jahnel*). Allerdings kann bei spontanen oder therapeutischen Remissionen die Eisenreaktion schwach oder negativ werden. Das ist verständlich, wenn man mit der Mehrzahl maßgebender Untersucher die infektiös behandelte Paralyse als künstlich erzeugte stationäre Paralyse auffaßt.

Bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der als Paralyseeisen angesprochenen Ablagerung wird die Verwechslung mit der von *Spielmeier* und *Spatz* beschriebenen Eisenablagerung bei der afrikanischen Schlafkrankheit kaum einmal eine Rolle spielen können. Bei der Abgrenzung gegen anderes Eisenvorkommen sei an die von *Spatz* stammende Unterscheidung von drei wesentlichen Formen der Eisenablagerung erinnert, nämlich das Paralyseeisen, das autochthone Gehirneisen und das Blutzerfallseisen. Erwähnt seien gelegentliche fließende Übergänge zwischen progressiver Paralyse und sog. Hirnsyphilis (*Spielmeier, Osterreich*), bei der gelegentlich auch Eisen gefunden wurde.

Als Ausnahme sind Eisenablagerungen bei anderen infektiös-entzündlichen Hirnerkrankungen beschrieben worden, bei der Encephalitis epidemica (*v. Ekonomo, Redalić, Scholz, Marinesko-Baloi*), bei disseminierter Encephalomyelitis (*Hallervorden*), bei tuberkulöser Meningitis, bei Chorea minor. Auch die Eisenablagerungen im Gehirn bei Hämochromatose (*Herzenberg, Wohlbrill*) und bei der Pickschen Krankheit (*v. Braunmühl, Polstroff*) sind hier zu nennen.

Diese nur kurze Schilderung der Ergebnisse zu den ausgedehnt und fast erschöpfend untersuchten Fragen mag genügen, um zu zeigen, daß weitere Untersuchungen hier nur bekannte Befunde bestätigen können. Nur erscheint uns eine Erörterung der Frage lohnend, ob wirklich die Brücke immer frei von Eisenablagerungen bleibt (*Lubarsch*). Deshalb untersuchten wir diesen Hirnabschnitt bei unseren Paralysefällen besonders eingehend.

Die Gehirne wurden in Formalin fixiert und nach der Fixation in Frontalscheiben zerlegt, welche in Paraffin eingebettet wurden. Grundsätzlich wurden Großschnitte angefertigt, die neben einer genauen, feingeweblichen Untersuchung eine Übersicht über die betreffenden Hirnabschnitte gestatteten. In dieser Weise wurden 8 Paralysegehirne mit allen typischen Veränderungen, vor allem in den Stirnlappen, einschließlich der charakteristischen Paralyseeisenablagerungen untersucht. Von diesen Fällen zeigten 2 entgegen den Darstellungen der genannten

Untersucher Ablagerungen von Paralyseeisen in der Brücke. Diese Eisenablagerungen waren in einem Falle äußerst geringfügig, in dem anderen Falle, den wir im Auszuge folgen lassen, etwas reichlicher.

Fall Ja. 44-jähriger Mann. Auszug aus dem *Sektionsbefund* des Gehirns (lediglich Gehirnsektion, keine Körpersektion). Hirngewicht 1099 g. Beide Hemisphären annähernd gleich groß. Weiche Häute sind an der Basis und Konvexität mäßig verdickt und leicht getrübt. Hirnbasisarterien zart. Großhirnwindungen im Bereiche des Stirnhirns beiderseits hochgradig verschmälert. Auch im Bereiche der Temporal- und Parietallappen befindet sich eine Verschmälерung der Windungen, die jedoch geringgradiger als im Bereiche der Stirnlappen ist. Die Oberfläche des Kleinhirns zeigt außer einer leichten Verdickung der weichen Häute keine Besonderheiten. Auf Frontalschnitten erhebliche Verschmälерung der Großhirnrinde, die im Bereiche der Stirnlappen am ausgesprochensten ist. Alle Ventrikel, besonders die beiden Seitenventrikel, sind mäßig erweitert. Ependymgranulationen sind festzustellen. Sonstige herdförmige Veränderungen lassen sich nirgends nachweisen.

Auszug aus der mikroskopischen Untersuchung. Schnitt durch das linke Stirnhirn in der Mitte zwischen Stirnpol und Schläfenpol; Entsprechend der makroskopisch erkennbaren Atrophie sind die Ganglienzellen in der Rinde stark gelichtet bei reaktiven Gliawucherungen. Deutliche Vermehrung der Capillaren der Rinde. Im Turnbullpräparat ziemlich reichliche Ablagerungen von Paralyseeisen in Gefäßwänden und mäßig reichlich Stäbchenzellen, welche sich im wesentlichen auf die Rinde beschränken und nur selten auf das angrenzende Mark übergreifen. Plasmazellhaltige perivaskuläre Infiltrate sind ziemlich spärlich und geringfügig. Auf weiteren Schnitten finden sich im Parietallappen die gleichen Veränderungen der Rinde wie im Stirnlappen, jedoch in etwas geringerem Ausmaße. Die Ablagerungen von Paralyseeisen sind auch hier recht beträchtlich. Die Rinde des Schläfenlappens zeigt im wesentlichen das gleiche Verhalten. Plasmazellinfiltrate sind nur sehr spärlich, während Paralyseeisen in beträchtlicher Menge nachweisbar ist. Das Striatum zeigt in nur geringem Maße für Paralyse charakteristische Veränderungen. Die Ablagerungen des Hirneisens in den Zentren des extrapyramidalen Systems sind regelrecht. Auf Schnitten durch die Occipitallappen zeigt die Rinde nur geringe Ganglienzellausfälle. Nur ein kleiner Teil der kleinen Rindengefäße enthält Paralyseeisen führende Gefäßwandzellen; plasmazellhaltige entzündliche Infiltrate sind nachweisbar, aber äußerst geringfügig und spärlich. Auf zahlreichen Frontalschnitten durch die gesamte Brücke, vereinzelt kleine, entzündliche Infiltrate und spärliche Eisenablagerungen, letztere ausschließlich in der Wand kleiner Venen, und zwar in Intima- und Adventitiazellen. Keine Eisenablagerungen in Wandzellen der Capillaren und in Mikrogliazellen.

Es handelt sich mithin bei diesem Falle um eine typische progressive Paralyse mit deutlicher Stirnhirnatrophie. Histologisch ist der Fall ausgezeichnet durch reichliche Ablagerungen von Paralyseeisen bei ziemlich starken plasmazellhaltigen, perivaskulären Infiltraten. Die Tatsache, daß kein strenger Parallelismus zwischen der Stärke der Eisenablagerungen und der Reichhaltigkeit an Plasmazellen zu bestehen braucht, bestätigt sich auch hier. Bemerkenswert bei dem Falle sind die Ablagerungen von Paralyseeisen in der Wand einiger kleinen Brückenvenen (vgl. Abb. 1), während die Capillarwände und Hortegagliazellen eisenfrei sind. Ein gleiches Verhalten, wenn auch in etwas geringerem Ausmaße, zeigt der ebenfalls Paralyseeisen in der Brücke enthaltende Fall Nr. 384/39. Die übrigen untersuchten Paralysefälle enthalten keine Eisenablagerungen in der Brücke, während in Bestätigung der Angaben *Lubarschs*

in eisenfreien Präparaten sogar ausgedehnte perivaskuläre plasmazellhaltige Infiltrate gelegentlich gefunden wurden. Auf die Geringfügigkeit der degenerativen Parenchymschäden im Bereiche der Brücke bei allen untersuchten Fällen sei hingewiesen. Diese Beobachtungen zeigen entgegen einer offenbar weit verbreiteten, jedoch nicht allgemein vertretenen Ansicht, daß gelegentlich auch die Brücke Paralyseeisen enthalten kann. Wir möchten diesen positiven Befunden keine grundsätz-



Abb. 1. S.-Nr. 1124, 10. Kleine Vene in der Brücke. Turnbullblau-Reaktion. 1—3 Ablagerung von Paralyseeisen in Gefäßwandzellen.

liche Bedeutung für das Problem der Eisenstoffwechselstörung bemessen. Unter Bezugnahme auf unsere obigen Ausführungen erscheint es insbesondere vorläufig jedenfalls nicht angängig, aus dem Verhalten der Brücke bei der progressiven Paralyse in bezug auf die Ablagerung von Paralyseeisen, verglichen mit der Akzentuierung der Eisenablagerung in diesem Hirnabschnitte bei der Hämochromatose nach der Beobachtung *Herzensbergs* weittragende Rückschlüsse zu ziehen. Wesentlich erscheint dagegen, daß die Brücke im Vergleich zu anderen Hirnabschnitten mit reichlich Paralyseeisen, in der Regel nur geringfügige Gewebsabbauprozesse bei der progressiven Paralyse aufweist.

B. Histochemische Untersuchungen bei Mesoartitis syphilitica.

Bei der Erörterung der Beziehungen zwischen progressiver Paralyse und Mesoartitis syphilitica steht obenan die Tatsache, daß unter den Organveränderungen bei progressiver Paralyse die Mesoartitis syphilitica an erster Stelle steht (*H. J. Scherer*), wobei allerdings die Angaben über absolute Häufigkeit stark auseinander weichen (29% bei *Frisch*, 82,9% bei *Straub*).

Bemerkenswert ist die Übereinstimmung des histologischen Bildes beider Krankheiten: Keine Gummien, abgesehen von den seltenen gummosen Mesoartitiden, sondern unspezifische chronisch-entzündliche Veränderungen, plasmacelluläre Reaktion, perivascular angeordnete Infiltrate, mesenchymale Proliferation und Capillarsprossung, begleitende Befunde der Degeneration. Auch in pathogenetischer Hinsicht gibt es solche verwandtschaftlichen Beziehungen, wie etwa das lange Intervall zwischen Infektion und Krankheitsbeginn.

Dabei fällt die geringe Beachtung der Eisenablagerungen in der syphilitisch erkrankten Aortenwand auf. Nur gelegentlich, so bei *Weimann*, wird sie erwähnt.

Eigene Untersuchungen. Unter diesen Umständen erschien es sinnvoll, eine größere Anzahl Fälle von Mesoartitis syphilitica einer genauen histologischen Untersuchung zu unterziehen, welche ihr besonderes Augenmerk auf die mit unseren histochemischen Methoden nachweisbaren Eisenablagerungen richtete.

In jedem Falle wurde eine größere Anzahl Stücke aus der erkrankten Aortenwand herausgeschnitten, welche verschiedenen Höhenabschnitten des Aortenrohres ausschließlich der Bauchaorta entstammten. Da nach *Hueck* durch längeres Lagern des Materials in Fixierungsflüssigkeiten, speziell dem nicht immer säurefreien Formalin, das Eisen in Lösung gehen kann, wie der zunehmende Eisengehalt der Lösung beweist, wurden die Gewebstücke nach kurzer Formalinfixation sämtlich in Paraffin eingebettet. Von jedem Block wurden mehrere Schnitte angefertigt. Zum Eisennachweis diente die Turnbullblau- und Berlinerblaureaktion in Verbindung mit einer Kernechtrotfärbung. Ferner wurde mit Hämatoxylin-Eosin und *Weigerts* Elasticafarbstoff gefärbt. In einigen Fällen wurde zwecks Färbung nach Pigmenten die Kernechtrotfärbung außerdem ohne Eisenreaktion angewandt.

Aus Gründen der Raumersparnis verzichten wir auf eine Wiedergabe der in Protokollen niedergelegten mikroskopischen Befunde aller untersuchten Fälle von Mesoartitis syphilitica und lassen nur von einigen eine Zusammenfassung der erhobenen Befunde folgen:

Bei histologisch eindeutiger Mesoartitis syphilitica (Sekt.-Nr. 850/39) fanden sich bei den bekannten histologischen Befunden „lymphomartige“ eisenfreie Filtrate und vereinzelt eisenfreie ältere vascularisierte Narben der Media. Außerdem war in anderen, nichtlymphomartigen Entzündungsherden der Adventitia und besonders der Media ziemlich reichlich, vorwiegend feinkörniges Eisen nachzuweisen. Dabei waren Berlinerblau und Turnbullblaureaktion positiv, und die letztgenannte zeigte die reichlicheren Eisenablagerungen. An anderer Stelle lagen geringe Eisenablagerungen in histiocytären Elementen.

Ein anderer Fall (Sekt.-Nr. 1591/40) mit ähnlichen histologischen Befunden zeigt reichlich eisenhaltige Zellen in Plasmazellinfiltraten der Media, auch Ablagerungen in Histiocyten und Fibroblasten, sodann enthielten Endothelien der vasa vasorum intracelluläre Eisenkörnchen.

Auch der dritte hier erwähnte Fall (Sekt.-Nr. 766/39) zeigte bei histologisch eindeutiger syphilitischer Mesoortitis Ablagerungen von Eisen in Media- und Adventitiainfiltraten. Bei Berlinerblaureaktion fand sich dieses feinstkörnige Eisen in nächster Umgebung der Histiocytenkerne. Mit der Turnbullblaureaktion war auch feinkörniges Eisen in AdventitiAZellen der Vasa vasorum zu finden.

Dem 2. Falle ähnliche Befunde zeigte eine weitere Aorta (Sekt.-Nr. 1060/39), wobei aber Ablagerungen in Wandzellen der Vasa vasorum fehlten. Ziemlich viel feinkörniges Eisen enthielten in Turnbullblaupräparaten die Intimazellen der neugebildeten Capillaren größerer Zerstörungsherde.

Starker Umbau der stellenweise eingerissenen Gefäßwand war in einem anderen Fall zu finden (Sekt.-Nr. 838/40), bei welchem fein- bis grobkörniges Hämosiderin in der Umgebung solcher Einrisse und in der Umgebung von Blutaustritten lag. Feinkörniges Eisen enthielten mesaortitische Infiltrate.

Bei einer gummösen Mesoortitis (Sekt.-Nr. 1360/40) lag „Blutzerfallseisen“ in der Umgebung der Gummien, auch hier wieder grob- und feinkörnig.

Ausschließlich in der Nähe arteriosklerotischer Verkalkungen lagen Eisenablagerungen bei einem Fall (Sekt.-Nr. 526/39), bei welchem die mesaortitisch-syphilitischen Herde eisenfrei waren.

Besprechung der Befunde. Im ganzen wurden 18 Fälle von Mesoortitis sicher syphilitischer Ätiologie histochemisch auf Eisen untersucht. Von diesen wiesen 8 bei der histologischen Untersuchung Eisenablagerungen im Bereiche der mesaortitischen Infiltrate auf. Nicht mit einbezogen sind solche Fälle, bei welchen sich im Bereiche oder in der Umgebung der Eisenablagerungen Blutextravasate nachweisen ließen. Denn bei diesen Fällen (1360/40, 838/40) liegt die Annahme nahe, daß die Eisenablagerungen von zerfallenen Erythrocyten herrühren, d. h., daß „Blutzerfallseisen“ vorliegt. Direkte Beziehungen zwischen Eisenablagerungen und Blutungen aus endangitisch erkrankten Vasa vasorum ließen sich nicht nachweisen. Hingegen fanden sich als Blutzerfallseisen anzusprechende Eisenablagerungen einmal bei einem Einriß der Aortenwand bei Aneurysma spurium, zum anderen in der nächsten Umgebung gummöser Granulome bei einem Falle einer echten gummösen Mesoortitis. Hier stand offenbar die Destruktion der Aortenwand durch die Entwicklung der Gummien mit den Austritten der roten Blutkörperchen ins Gewebe in Zusammenhang. Sehen wir von den letztgenannten Fällen ab, so bieten die übrigen eisenpositiven Fälle auf Grund des histologischen Befundes keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß die Eisenablagerungen von einem örtlichen Blutzerfall herrühren. Bewußt möchten wir es vermeiden, die Verhältniszahl der eisenpositiven zu den eisennegativen Fällen zu hoch zu bewerten. Wir sind nicht in der Lage zu entscheiden, ob die durch Blutextravasate komplizierten Mesoortitisfälle ihre Eisenablagerungen ausschließlich einem örtlichen Erythrocytenzerfall verdanken, oder ob daneben auch noch Eisenablagerungen vorhanden sind,

die nicht von einem Blutzerfall herrühren. Ferner ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß stets nur einzelne Stückchen der erkrankten Aorten untersucht wurden, da sich die Verarbeitung der Aorten zu Großschnitten zum Nachweis feinsten Siderinkörnchen nach unseren Erfahrungen nicht gut eignet. Nur ein Teil der entzündlichen Infiltrate bei den eisenpositiven Fällen erwies sich als eisenhaltig, so daß sich möglicherweise die Zahl der positiven Fälle noch erhöhen würde,

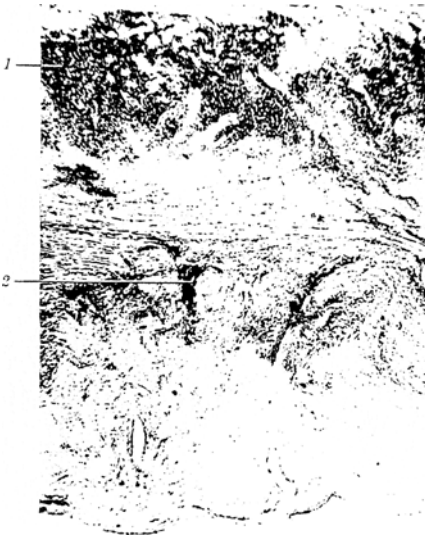


Abb. 2. Mesaortitis syphilitica. Turnbullblau-Reaktion. 1 Kleines eisenhaltiges Infiltrat in der Media. 2 Große eisenfreie lymphomatige Infiltrate in der Adventitia.

wenn von jedem einzelnen Fall noch mehr Material histochemisch untersucht worden wäre. Mithin geben die von uns ermittelten Zahlen nur einen gewissen Anhaltspunkt über die Häufigkeit des Vorkommens von Eisenablagerungen im Bereiche der entzündlichen Infiltrate der Mesaortitis syphilitica, welches sich nicht auf einen örtlichen Zerfall roter Blutkörperchen zurückführen lassen. Man würde ferner ein anderes Bild über die Häufigkeit der in Frage stehenden Eisenablagerungen erhalten, wenn man reichlicher Aortenstücke mit Einrissen der Gefäßwand, etwa bei Aneurysmabildungen, untersuchen würde.

Wie bereits angedeutet, ist aus der Beschaffenheit der histochemischen Ablagerungen allein nicht mit absoluter Sicherheit zu schließen,

ob Blutzerfallseisen vorliegt oder nicht. Die Aortenwand weist eben nicht so verschiedene Zellformen auf wie das kompliziert gebaute Zentralnervensystem mit seinem ektodermalen Stützgewebe, welches sich nach Spatz hinsichtlich seiner einzelnen Elemente in charakteristischer Weise unterschiedlich verhält bei den einzelnen Formen der Eisenablagerung. Immerhin läßt sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit bei den in Frage stehenden Eisenablagerungen insofern feststellen, als die Ablagerungen von Blutzerfallseisen vielfach grobkörniger, reichlicher und massiver sind als diejenigen, die nach dem histologischen Bilde keine Anhaltspunkte für eine solche Entstehung bieten. In dieser Hinsicht verhalten sich die in Frage stehenden Eisenablagerungen wie das Paralyseeisen, welches bekanntlich ebenfalls eine feinkörnigere Beschaffenheit aufzuweisen pflegt als das Blutzerfallseisen etwa bei traumatischen Erweichungen oder arteriosklerotischen Apoplexien. Auf dieses Unter-

scheidungsmerkmal hinzuweisen ist deshalb notwendig, weil *Lubarsch* sowohl die Eisenablagerungen im Paralytikergehirn als auch die in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica ausschließlich auf einen Erythrocytenzerfall zurückführte. Während er diese Ansicht in seinen Arbeiten über die progressive Paralyse für die Mesoarthritis syphilitica nicht klar zum Ausdruck gebracht hat, so hat er 1925 in einem Aufsatz über die hämoglobinogenen Pigmentierungen diese Ansicht geäußert und in diesem Zusammenhange die Eisenablagerungen bei der Aortitis productiva den bekannten Eisenpigmentierungen im leicht blutenden Granulations-



Abb. 3. Mesoarthritis syphilitica. 1 Eisenhaltiges Infiltrat in der Media. Turnbullblau-Reaktion.

gewebe gleichgesetzt, obwohl er freilich weder für die Mesoarthritis syphilitica noch für die progressive Paralyse den Nachweis erbringen konnte, daß Blutaustritte die Quelle des Eisens darstellen. Eine weitere Übereinstimmung der in Frage stehenden Eisenablagerungen mit dem Paralyseeisen äußert sich in der Beteiligung intimaler und adventitieller Wandzellen der Vasa vasorum, wie beispielsweise die Fälle 766/39 und 1591/40 zeigen. Diese Form der Eisenablagerung entspricht der Ablagerung des Paralyseeisens in den Gefäßwandzellen des Paralytikergehirns. Freilich beschränkt sich die Ablagerung der in Frage stehenden Siderinkörnchen durchaus nicht auf die Wandzellen der Vasa vasorum, vielmehr findet sie sich zum großen Teil in speicherfähigen mesenchymalen Elementen, die nicht der Wand der Vasa vasorum angehören und teils einen blassen, länglichen, ovalen Kern, teils einen stärker tingierten, spindelförmigen Kern besitzen. In funktioneller Hinsicht kann man diese Zellen den aktivierten Hortegazellen oder Stäbchenzellen, welche bekanntlich ebenfalls Paralyseeisen beherbergen können, an die Seite stellen. Wir gehen nicht auf die Frage ein, ob die Hortegaglia auch genetisch zum Mesenchym zu rechnen ist oder dem äußeren Keimblatt entstammt.

Die Lokalisation der eisenhaltigen Zellen gerade an den Stellen der herdförmigen Zerstörungsherde der Aorta, besonders in der Media, ist bemerkenswert. Es liegt nahe, hieraus auf einen Zusammenhang zwischen dem degenerativen Prozesse und dem die Vernarbung einleitenden Entzündungsvorgang von produktivem Charakter zu schließen. Möglicherweise besteht dieser Zusammenhang darin, daß die resorptiven Vorgänge im Bereiche der regressiv veränderten Gefäßwand ursächlich zu den Eisenablagerungen in Beziehung stehen. Jedenfalls ist es auffällig, daß, wie eine Durchsicht der mikroskopischen Befunde lehrt, jene häufigen,



Abb. 4. Mesoartitis syphilitica. Einzelne eisenhaltige Zellen in kleinem Infiltrat der Media. Turnbullblau-Reaktion.

namentlich in der Adventitia aber auch periaortal gelegenen Plasmazell- und Lymphocyteninfiltrate, welche *Gruber* treffend „lymphomartig“ genannt hat und welche zum großen Teil keine unmittelbare Beziehung zu den degenerativen Gefäßwandschäden aufweisen, meistens keine oder nur sehr spärliche Eisenablagerungen enthalten. Vielmehr liegen die sideropheren Zellen in kleineren, vielfach länglichen, unscharf begrenzten Infiltraten, die den Elasticazerstörungsherden entsprechen und reichlich histiocytäre Elemente bei einem nur geringen Gehalt an Plasma-

zellen und Lymphocyten aufweisen. Es zeigt sich also auch hier deutlich, daß kein direkter Parallelismus zwischen der Menge des abgelagerten Eisens und dem Plasmazellgehalt besteht.

Endlich sei erwähnt, daß gelegentlich ein kleiner Teil der Eisenablagerungen extracellulär gelegen ist. Bekanntlich kann auch das Paralyseeisen zum Teil außerhalb von Zellen liegen, wenn auch in spärlicher Menge. Ein derartiges Verhalten ist allgemein für das Hämosiderin im allgemeinpäthologischen Schrifttum bekannt und von *Lubarsch* u. a. eingehend besprochen worden.

Nach dem Gesagten gleichen die Eisenablagerungen in den Infiltraten der Mesoartitis syphilitica in vieler Hinsicht weitgehend dem Paralyseeisen, wobei wir besonderes Gewicht auf die Feststellung legen möchten, daß auch hier, wenn wir von den erörterten Ausnahmefällen absehen, das histologische Bild keinen Anhaltspunkt dafür bietet, daß ein örtlicher Erythrocytenzerfall die Quelle des Eisens darstellt, was man um so sicherer behaupten kann, als von jedem Paraffinblock mehrere auf-

einanderfolgende Schnitte serienmäßig untersucht wurden und auch bei diesem Vorgehen keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von Blutzerfallseisen gefunden wurden, insofern als Erythrocyten, Erythrocytenschatten und -trümmer sowie Einrisse der Aortenwand ausgeschlossen wurden. Freilich könnte man einwenden, daß die in Frage stehenden Eisenablagerungen auch dann von Erythrocyten herrühren könnten, wenn letztere nicht mehr nachweisbar sind. Hierauf ist zu erwidern, daß wir angesichts des reichhaltigen Untersuchungsmaterials von Mesoarthritis syphilitica in den verschiedenen Stadien des Krankheitsprozesses in diesem oder jenem Falle an der Stelle der Eisenablagerungen Diapedesisblutungen finden sollten, was aber nicht zutrifft.

Ein nicht zu unterschätzender Unterschied zwischen den vorliegenden Eisenablagerungen und dem Paralyseisen besteht darin, daß die Eisenablagerungen bei der Mesoarthritis syphilitica keineswegs so regelmäßig vorhanden sind wie die entsprechenden Eisenablagerungen im Paralytikergehirn: haben doch die Protokolle gezeigt, daß sich in einigen sicher syphilitischen Fällen von Mesoarthritis auch bei der Untersuchung zahlreicher Gefäßwandstellen keinerlei Eisenablagerungen nachweisen lassen. Andererseits war festzustellen, daß auch die eisenpositiven Fälle keineswegs in jedem Präparate, welches entzündliche Infiltrate enthielt, Eisen aufwiesen. Mithin ist der Eisengehalt in der syphilitisch erkrankten Aortenwand offenbar geringer als der des Paralytikergehirns. Hierfür spricht auch, daß nur ausnahmsweise den Eisenablagerungen entsprechende Pigmentkörnchen von gelblichbräunlicher Eigenfarbe im H.E.-Präparat oder Kernechtschnitt nachweisbar waren. Ein Vergleich der Turnbullblaureaktion mit der Berlinerblaureaktion ergab auch hier, daß die Eisenbefunde mit Hilfe der ersteren Reaktion ergiebiger waren. Die Tatsache, daß nur ausnahmsweise Pigmentkörnchen erkennbar sind, erklärt, warum erst so spät die Eisenablagerungen bei der Mesoarthritis syphilitica entdeckt und danach fast völlig unbeachtet geblieben sind, während im Paralytikergehirn bereits vor Nachweis des Paralyseisens Pigmentablagerungen gefunden worden sind. Selbstverständlich ist auch hier die histochemische Untersuchung ungeeignet, eine exakte quantitativ-chemische Eisenbestimmung zu ersetzen, wenn man über den wirklich vorhandenen Eisengehalt Aufschluß haben will. Wenn wir von einer solchen quantitativ-chemischen Untersuchung Abstand genommen haben, so ist dies deshalb begründet, weil sich heterogene Eisenablagerungen in der Aortenwand vorfinden können. Außer dem bereits besprochenen Blutzerfallseisen sind hier Eisenablagerungen in atheromatösen Geschwüren der Intima zu nennen, die vielleicht von parietalen Thromben herkommen. Endlich ist auf die positive Eisenreaktion im Bereiche arteriosklerotischer Verkalkungen der Aortenwand hinzuweisen, welche so häufig mit der Mesoarthritis vergesellschaftet sind. Die Frage, ob es sich hier um eine sekundäre Eisenimbibition verkalkten

Gewebes handelt, oder ob das Eisen vor bzw. gleichzeitig mit dem Kalk niedergeschlagen wird, wagen wir auf Grund unserer histologischen Untersuchungen nicht zu entscheiden. Zugunsten der ersteren Möglichkeit könnte die Beobachtung von *Page* und *Menschick* sprechen, welche quantitativ-chemische Analysen an normalen und arteriosklerotischen Aorten vornahmen und keine Differenz hinsichtlich des Eisengehaltes feststellten.

Die histochemischen Eisenablagerungen im Bereiche der mesaortitischen Infiltrate waren niemals mit einer Kalkeiseninkrustation kombiniert. Auch in dieser Hinsicht verhalten sie sich dem Paralyseeisen völlig gleichartig. Dies ist um so beachtenswerter, als sowohl das Gehirn als auch die Aortenwand bekanntlich keineswegs selten der Ort von Verkalkungen sind.

Nachdem wir in der dargelegten Weise das Gewebsbild der in Frage stehenden Eisenablagerungen umrissen und mit dem des Paralyseeisens verglichen haben, müssen noch die eisennegativen Fälle einer kurzen kritischen Betrachtung unterzogen werden. Es erhebt sich dabei die Frage, ob sich eine Erklärung für das Fehlen des Eisens findet. Bei einigen Fällen handelt es sich im wesentlichen um Endzustände nach Ablauf einer syphilitischen Aortenentzündung, wie in dem Vorherrschen alter zellarmen Narben an Stelle von Infiltraten zum Ausdruck kommt. Man könnte diese Fälle mit den stationären oder fieberbehandelten Paralysen vergleichen, bei welchen die Eisenablagerungen spärlich sind oder fehlen. Offenbar sind also auch bei der Mesaortitis syphilitica die Eisenbefunde an den floriden Entzündungsprozeß geknüpft.

Wenn wir bei mehreren Fällen, die mit einer Tabes dorsalis gepaart waren, einen negativen Eisenbefund feststellten, so möchten wir hieraus nicht zu weitgehende Schlüsse ziehen, sondern berücksichtigen, daß bei einem benignen Verlauf des Aortenleidens der Tod erst nach einem langwierigen Rückenmarksleiden eingetreten ist, nachdem der Entzündungsprozeß in der Aortenwand bereits abgeklungen war. Anders liegen die zeitlichen Verhältnisse bei der mit einer progressiven Paralyse vergesellschafteten Mesaortitis. Das Vorkommen von Eisen bei einem solchen Fall können auch wir in Bestätigung der Beobachtungen *Lubarschs* feststellen, welcher unter anderem gerade bei mit progressiver Paralyse gepaarten Fällen von Mesaortitis Eisen nachwies. Daß aber auch bei dieser Kombination Eisen in der Aortenwand fehlen kann, trotz reichlichen Paralyseeisens im Gehirn, lehrt der Fall Sekt.-Nr. 332/39. Nicht in allen Fällen ist ein Grund für das Fehlen des Eisens zu ermitteln. So haben wir mehrere Fälle beobachtet, wo man nach dem feingeweblichen Verhalten annehmen sollte, daß die Voraussetzungen für die Eisenspeicherung gegeben wären. Vergleicht man die Fälle, bei denen das Aortenleiden den Hauptbefund und die Todesursache darstellte, mit jenen, bei welchen die Mesaortitis lediglich als Nebenerbefund zu bewerten

war, so ergibt sich, daß es sich bei den eisenpositiven Fällen in der Mehrzahl um solche handelt, bei welchen das Aortenleiden den Hauptbefund darstellt. Es kommt aber auch vor, daß diese Gruppe von Fällen keine Eisenablagerungen in den Infiltraten aufweist. Aber auch die andere Möglichkeit findet sich manchmal verwirklicht, daß nämlich eine als Nebenerbefund zu bewertende Mesoarthritis syphilitica Eisen in den entzündlichen Infiltraten enthält. Hierfür können die Beobachtungen von Eisenablagerungen in der syphilitisch erkrankten Aortenwand bei progressiver Paralyse als Beispiel gelten. Auf das histochemische Verhalten der übrigen Körperorgane der untersuchten Fälle von Mesoarthritis syphilitica kommen wir unten zurück.

C. Untersuchungen zur Frage der Spezifität der Eisenablagerungen bei Mesoarthritis syphilitica.

(Histochemische Untersuchungen bei nichtsyphilitischen Mesoarthritisiden.)

Da bisher systematische Untersuchungen zur Frage der Spezifität der Eisenablagerungen in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica unseres Wissens nicht durchgeführt worden sind, erschien es sinnvoll, Fälle von nichtsyphilitischen Mesoarthritisiden einer entsprechenden Untersuchung zu unterziehen.

Dazu sind einige Bemerkungen über diese Aortenerkrankungen vorzuschicken, die keinen Anspruch erheben, das einschlägige Schrifttum erschöpfend zu berücksichtigen, und bei denen die seltenen fortgeleiteten Mesoarthritisiden ganz unbeachtet bleiben, die nach Mediastinitis oder Oesophagitis beobachtet werden.

Schon Ziegler, Orth und Mönckeberg haben bei verschiedenen Infektionskrankheiten eine Mesoarthritis gesehen. Fränkel hat sie erstmalig nach Gelenkrheumatismus beschrieben (1904). Gruber berichtet über eine so hohe Ähnlichkeit dieser Veränderungen mit den syphilitischen, daß er zur Klärung der Differentialdiagnose die Wa.R. heranzog. Siegmund beschreibt Aortenveränderungen bei Endocarditis lenta, Streptokokkensepsis, nach Erysipel Typhus, Grippenpneumonie und besonders häufig beim Gelenkrheumatismus. Er unterscheidet die Formen mit Aneurysmen wie bei der Lues von anderen Fällen mit narbigen Einziehungen der Intima und infarktähnlichen Nekrosen der äußeren Wandschichten. Auch Beizke, Fahr, Chiari und Klinge haben solche Aortenerkrankungen beschrieben und insbesondere bei Rheumatismus gefunden. Auch Spielmeyer und Rösle haben auf die schwierige Abgrenzung gegen die syphilitische Mesoarthritis hingewiesen, und in Übereinstimmung damit hat Klinge darauf aufmerksam gemacht, daß die rheumatische Gefäßerkrankung die Media nicht so schwer zerstört wie die Lues.

Nach dem gesagten können auf dem Boden der verschiedensten Infektionskrankheiten Aortenentzündungen entstehen, die sich keineswegs selten gar nicht oder nur schwer von der Mesoarthritis syphilitica abgrenzen lassen. Aus diesem Grunde liegt es nahe, weniger eine spezifische Bakterienwirkung als vielmehr eine Umstimmung des Organismus als Hauptmoment bei der Pathogenese dieser Mesoarthritisiden anzunehmen, was freilich nicht für die erwähnten, durch Fortleitung entstandenen eitrigen

Aortenentzündungen gilt. Tierexperimentelle Beobachtungen, auf die wir unten zurückkommen, stützen diese Annahme; denn es ist verschiedenen Untersuchern wie *Kaiserling* und *Junghans* gelungen, im Allergievorsuch Aortenentzündungen zu erzeugen. Diese Versuche sind nicht nur für das Rheumatismusproblem, sondern auch für die Frage der Mesoarthritis syphilitica von Bedeutung, da auch die Lues nach *Rössle* u. a. zu den zur Allergie führenden Infektionskrankheiten gehört.

Bei eigenen Untersuchungen gingen wir in der gleichen Weise wie bei den mitgeteilten Fällen von Mesoarthritis syphilitica vor. Es wurden, um mit einem vergleichbaren Untersuchungsmaterial zu arbeiten, auch hier ausschließlich Stücke von dem aufsteigenden Teil, dem Bogen, dem absteigenden und Brustteil der Aorta untersucht, obwohl speziell für die rheumatische Aortitis bekannt ist, daß sich bei ihr der Entzündungsprozeß auch im Bauchteil lokalisieren kann.

In dieser Weise wurden 20 Aorten untersucht. Es handelte sich um Fälle von rheumatischer Pankarditis mit akuter Polyarthrit. verschiedene Endokarditiden, Typhus abdominalis, sekundäre Schrumpfnieren, Periarthritis nodosa mit maligner Nephrosklerose und kavernöse Lungentuberkulose.

Bei diesen Untersuchungen konnten in 8 Fällen Befunde einer sicher nichtsyphilitischen Mesoarthritis erhoben werden. Dabei ergab sich, daß die entzündlichen Infiltrate dieser Fälle von Mesoarthritis der verschiedensten Ätiologie bei der histochemischen Untersuchung mit der Turnbullblau- und Berlinerblaureaktion völlig eisenfrei gefunden wurden.

Dies gilt auch für jene Fälle, bei welchen die Milz hochgradige, die Leber geringe bis mittelstarke Siderinablagerungen aufwies. Es handelt sich hier um die Fälle von Lungentuberkulose und Endocarditis lenta. Wir verzichten auf eine Wiedergabe der histochemischen Befunde der Körperorgane dieser Fälle. Die vorliegenden Befunde berechtigen zu dem Schluß, daß die Eisenablagerungen in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica spezifischen Charakter besitzen und auch in dieser Hinsicht dem Paralyseeisen an die Seite gestellt werden können. Ob der Syphiliserreger selbst bzw. Stoffwechsel- oder Zerfallsprodukte desselben direkt die Eisenablagerung in der entzündlich veränderten Aortenwand und im Gehirn bedingen, ist eine Frage, die wir auf Grund unserer morphologischen und histochemischen Untersuchungen nicht zu entscheiden wagen. Vergleichen wir das Gewebsbild der untersuchten Fälle von nichtsyphilitischer Aortitis mit dem der Mesoarthritis syphilitica, so imponiert bei letzteren die meist stärkere Zerstörung der Aortenwand, die histologisch besonders eindrucksvoll im Elasticapräparat, makroskopisch vorzugsweise in den namentlich bei der Syphilis vorkommenden charakteristischen Runzeln der Intima zum Ausdruck kommt. Bei dieser Sachlage kann vom morphologischen Standpunkt aus die Möglichkeit zwar nicht bewiesen, aber auch nicht abgelehnt werden, daß die Stärke der degenerativen, regressiven Gefäßwand-schäden und die hiermit zusammenhängenden geweblichen Abbauprozesse mit der Ablagerung des histochemisch nachweisbaren Eisens

in Zusammenhang stehen könnte. Freilich handelt es sich hier um hypothetische Erwägungen, auf die wir am Schlusse kurz zurückkommen. Mit Sicherheit glauben wir auf Grund unserer Untersuchungen die Eisenablagerungen bei der Mesaortitis syphilitica als spezifisch ansprechen zu müssen, sofern sie nicht einem Erythrocytenzerfall in der Gefäßwand ihre Entstehung verdanken.

D. Über die Herkunft der Eisenablagerungen bei der progressiven Paralyse und der Mesaortitis syphilitica.

1. Theoretische Vorbemerkungen.

In den modernen Handbüchern und zusammenfassenden Darstellungen der progressiven Paralyse wird übereinstimmend angegeben, daß die Herkunft des Paralyseeisens noch nicht geklärt ist. Freilich fehlt es nicht an Hypothesen über die Herkunft der in Frage stehenden Eisenablagerungen. Wie bereits erwähnt, hatte *Spatz* erörtert, daß bei der Paralyse das Eisen vom Blute her in der Richtung zum Parenchym transportiert werde und so in Gefäßwandzellen und Hortegaglia gelange. Dabei wurde eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand vorausgesetzt, die *M. B. Schmidt* als eine besondere Schädigung von der entzündlich bedingten Steigerung der Permeabilität trennt. *Jakob* hat der Ansicht von *Spatz* zugestimmt, ähnlich *Lasarew*. Bei Anerkennung des hämatogenen Ursprunges hat *v. Lehoczky* die Annahme abgelehnt, daß aus dem Abbau nervösen Gewebes das Paralyseeisen stamme, und er hat die Spezifität der Hortegaglia hinsichtlich der Eisenablagerung mit der Hypothese einer elektiven Eisenempfindlichkeit dieser Zellart zu erklären versucht. *Spatz* hat später auch die Möglichkeit erwogen, ob ein Zusammenhang zwischen Eisenablagerung und Spirochäten oder ihren Zerfallsprodukten bestehen könnte.

Nach *Gallberg* ist das Paralyseeisen durch eine „direct spirochaetal reaction“ abzuleiten. Er meint, daß durch *Tingey's* Arbeiten die Herkunft des Paralyseeisens aus dem normalen Gehirneisen ausgeschlossen werde. *Kuczynski* erörtert bei der Annahme, daß der infektiös bedingte Abbauprozess zur Eisenspeicherung führt, nicht die Frage der Herkunft des Eisens aus dem physiologischen Gehirneisen. Dabei erwägt er die eiweißabbauende Funktion der Plasmazelle und erörtert die Fragen der Speicherung infolge von Aktivierung der Gefäßwandzellen, wobei jedoch die Herkunft des Paralyseeisens ungeklärt bleibt.

Der Hinweis auf das soeben erschienene Referat von *M. B. Schmidt* gestattet uns, anstelle ausführlicher Erörterungen der Lehre vom Eisenstoffwechsel in aller Kürze einige besonders wichtigen Punkte dieser Lehre hervorzuheben:

Das Problem der Störung des Eisenstoffwechsels ist nicht mehr nur ein Pigmentproblem. Bei der Bildung von Hämosiderin rechnen wir nicht mehr ausschließlich mit den Möglichkeiten des örtlichen Blutzufalls oder intravasalen Zerfalls roter Blutkörperchen, allenfalls noch

mit der 3. Möglichkeit der bakteriell-toxischen Schädigung mit anschließender Phagocytose und Verarbeitung roter Blutkörperchen. Vielmehr zeigen uns Fälle von Hämochromatose ohne nennenswerte Anämie (*Lubarsch, Eppinger*), daß die vermehrte Eisenablagerung nicht immer als Beweis eines entsprechend erheblichen Erythrocytenzerfalls angesehen werden kann. Auch die Hemmung der Eisenausscheidung könnte Ursache einer Häm siderose sein (*Hueck*). Wichtig war weiter die Feststellung, daß auch enteral und parenteral einverleibte Eisenpräparate als Häm siderin in Erscheinung treten können. Dabei hat man sich speicherfähige Zellen des kreisenden Blutes als Vehikel des Eisens vorgestellt, auch für den Eisentransport unter physiologischen Verhältnissen (*Eppinger* 1921).

Diese „cellulärpathologischen“ Vorstellungen sind dann durch den Nachweis von Eisen in gelöster Form im Serum und Plasma des Blutes abgewandelt worden. Es besteht ein Zustand des Gleichgewichtes zwischen den aus der Nahrung ergänzten Eisendepots und dem Eisenbedarf des Knochenmarkes (*Heilmeyer* und *Plötner*). Serumeisen und „leicht abspaltbares Eisen“ (*Barkan*) sind dabei zu unterscheiden. Darauf aufbauend sind dann auch Krankheiten bekannt geworden, die gesetzmäßig mit Hypersiderämie einhergehen, wie die Hämochromatose und die perniziöse Anämie, während andere Krankheiten, wie floride Infektionskrankheiten und bösartige Geschwülste (*Heilmeyer* und Mitarbeiter, *Thoenes* und *Aschaffenburg*, *Schäfer*, *Büchmann*, *Heyl*).

Beim physiologischen Gehirneisen konnten keine Beziehungen zwischen gewebschemischem und blutchemischem Verhalten nachgewiesen werden, jedenfalls nicht bezüglich der vom Lebensalter abhängigen unterschiedlichen Mengen. *Tingey* hat entsprechend dem histochemischen Verhalten einen wesentlich geringeren Eisengehalt ohne Beziehungen zum Bluteisen bei normalen Kindergehirnen festgestellt.

Für die pathologische Anatomie ist dabei unter anderem bemerkenswert, daß Krankheiten mit erhöhtem sowohl wie mit gesenktem Bluteisenspiegel „Häm siderosen“ gewisser Organe zeigen können.

Vom chemischen Standpunkte aus war nach gemeinsamen Zügen des Serumeisens und der sog. Häm siderinpigmente zu suchen. Beide Formen des Eisens sind leicht durch Salzsäure abspaltbar. Das war für das histochemisch nachweisbare Eisen schon durch *Hueck* (1912) bekannt und sprach gegen die feste hämoglobinartige Bindung des Eisens im Häm siderin.

So ergibt sich unter anderem aus wesentlichen Fortschritten durch grundlegende Arbeiten der letzten Jahre, daß die Bezeichnung „Häm siderin“ (*Neumann*) nicht weiter verbunden werden darf mit dem Begriff einer in jedem Falle vorhergegangenen Umsetzung des Hämoglobins. Für das „Blutzerfallseisen“ (*Spatz*) trifft das allerdings unverändert zu, wobei wir auch gut begründete Vorstellungen über den

Entstehungsmechanismus dieser Form des Eisenpigmentes haben (*Leupold*). Beim Paralyseeisen und der verwandten Eisenablagerung bei der Mesoarthritis syphilitica liegen die Verhältnisse anders, und bei ihrer Untersuchung müssen die neueren Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Humoralchemie des Eisenstoffwechsels berücksichtigt werden.

2. Untersuchungen über den Serumeisenspiegel bei der progressiven Paralyse.

Die geschilderten Beziehungen zwischen Serumeisengehalt und Eisenablagerung im Gewebe legten es nahe, bei der progressiven Paralyse intra vitam durch Bestimmung des Serumeisengehaltes zu prüfen, ob eine bestimmte Eisenstoffwechselstörung unter dem Bilde einer Hyper- bzw. Hyposiderämie nachzuweisen sei. An anderer Stelle¹ haben wir über solche Untersuchungen berichtet, bei denen nach dem Verfahren von *Heilmeyer* und *Plötner* durch Behandlung des Serums mit Salzsäure das Serumeisen in eine analytisch nachweisbare Form übergeführt wird und nur kleinste Eisenmengen mit o-Phenanthrolinhydrochlorid als Indicator stufenphotometrisch nachgewiesen werden können. Bei 20 Paralytikern ergab sich so eine Hyposiderämie, und zwar bei 12 Männern mit Werten zwischen 11 und 83 (normal 122—130) und bei 8 Frauen mit Werten zwischen 8 und 37 γ -% (85—93 γ -% normal). Bei beginnender Paralyse (Werte zwischen 8 und 84 γ -%) lagen die Zahlen niedriger als bei fortgeschrittener Krankheit (zwischen 11 und 83 γ -%). Solche Bestimmungen haben wir auch in der Folgezeit vorgenommen und konnten mit einer Ausnahme immer eine Hyposiderämie feststellen.

Es lag nahe — was wir schon damals mitteilten — diesen Befund als Infektsiderämie zu deuten. Bei der Erörterung des Zustandekommens einer solchen Senkung des Serumeisenspiegels können wir für unsere Fälle zunächst die Bedeutung des akuten oder chronischen Blutverlustes ausschließen, ebenso auch alimentäre Einflüsse ablehnen. Bei der Frage gestörter Eisenresorption infolge krankhafter Magensekretion erinnern wir daran, daß Ferroionen durch den Darm resorbiert werden (*W. Heubner, Lintzel*), daß nur die einfachen anorganischen Ferrosalze zur Resorption geeignet sind, dagegen Ferrisalze eiweißfällend wirken und deshalb nicht resorbiert werden können (*Sturkenstein* und Mitarbeiter). Da diese Eisenresorption von der normalen Säureproduktion des Magens abhängig ist, könnte die beim Infekt oft verminderte Säurebildung des Magens zur Hyposiderämie führen, was sich aber nicht hat bestätigen lassen. Während der Infektion ist vielmehr die Eisenretention größer als nach dem Infekt (*Schäfer*). Bemerkenswert ist auch, daß die Eisenausscheidung im Harn während der Infektionskrankheit so gering ist, daß sie vernachlässigt werden kann (*Lintzel, A. H. Müller und Schäfer*). Auch intravenöse Eisenbelastung (*Heilmeyer* und *Plötner*) und perorale Eisenbelastung

¹ Virchows Arch. 303 (1939).

(*Schäfer*) mit Eisenchlorür (Ferrostabil) zeigen in gleichen Sinne das Verhalten während des Infektes und nach seinem Abklingen.

Für vermehrte Ausscheidung des Eisens findet sich ebenfalls kein Anhaltspunkt, vielmehr weist alles auf eine intermediäre Stoffwechselstörung hin, durch welche der Serumeisenspiegel im Sinne der Infekthyposiderämie gesenkt wird.

Vielleicht braucht das RES. in seinem Zustand gesteigerter Aktivität beim Infekt vermehrt Eisen. Aus diesem Mehrbedarf könnte man dann die Entstehung der Hyposiderämie erklären (*Heilmeyer*). Im Zusammenhang damit ist der Eisengehalt wichtiger Fermente und Zellkatalysatoren beachtenswert (Cytochrom, Katalase, Oxydase, Peroxydase, *Warburgs* Atmungsferment). Auch wird das dem Blute entzogene Eisen als Hilfskatalysator angesprochen (*Goebell*) und es besitzt eine Schutzwirkung, z. B. gegenüber Diphtherietoxin (*Hettche*).

Pathologisch-anatomisch läßt sich zu solchen teilweise teleologischen Erwägungen nicht Stellung nehmen, sondern es kann nur festgestellt werden, daß beim Infekt histochemisch im Gewebe Eisen nachweisbar ist.

Die Hyposiderämie bei Infektionskrankheiten ist als Bremsung der Blutmauserung gedeutet worden (*Thoenes* und *Aschaffenburg*), aber man hat auch dem entgegengesetzt eine gesteigerte Blutmauserung gefunden (*Heilmeyer* und *Plötner*). So war es naheliegend, auch bei Paralytikern gleichzeitig den Serumeisengehalt und den Blutumsatz zu bestimmen und die Vergleichbarkeit des Verhaltens bei dieser Krankheit mit den Befunden bei anderen Infektionskrankheiten zu ermitteln.

Als *Eppinger* den Gallenfarbstoff zur Blutumsatzbestimmung heranzog, war für ihn unter anderem maßgebend, daß Hämosiderose und Gallenfarbstoffausscheidung nicht immer parallel gehen. Diese Bestimmung der Blutmauserung nach *Eppinger* enthält eine von *Paschkis* erörterte Ungenauigkeit, die in dem von *Heilmeyer* ausgearbeiteten Verfahren berücksichtigt und nach Möglichkeit umgangen worden ist, so daß wir uns berechtigt glaubten, das Verfahren von *Heilmeyer* zu bevorzugen und ohne wesentliche Bedenken anzuwenden.

Bei 5 Kranken wurden von uns Bestimmungen der Blutmauserung nach *Heilmeyer* vorgenommen.

Der Fall Ke. betrifft einen 32jährigen Patienten, der vor 5 Jahren angeblich sich erstmalig infiziert hatte. Eine begonnene Fieberbehandlung mußte abgebrochen werden. Befund: Expansive Gemütslage. Anisokorie, verlangsamte Lidreaktion der Pupillen, Silbenstolpern. Wa.R. positiv, typische Goldsol- und Mastixkurve. Zellzahl im Liquor 126/3.

Der Fall Be. betraf einen 43jährigen Paralytiker, der sich angeblich 1925 erstmalig infizierte. Wa.R. im Blut und Liquor stark positiv, desgleichen Nonne und Pandey. Zellzahl im Liquor 100/3. Psychisch verlangsamt, schwache Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz.

Der 3. Fall Hen. betrifft einen 43jährigen Mann. Wann die Infektion erfolgte, ist unbekannt. Wa.R. im Blut und Liquor stark positiv. Nonne und Weichbrodt positiv. Geringe Zellvermehrung im Liquor. Typische Goldsol- und Mastixkurven. Psychisch: Demente Form der progressiven Paralyse.

Der 4. Fall Hei. betrifft eine 52jährige Patientin, die bisher völlig unbehandelt war. Merkfähigkeit herabgesetzt, im übrigen psychisch wenig verändert. Inci-

pienter Fall. Zellzahl im Liquor 34:3. Nonne und Pandy positiv, desgleichen Wa.R. im Blut und Liquor.

Der 5. Fall Ma. betrifft einen 59jährigen Patienten, über dessen Vorgeschichte nur wenig bekannt ist. Voll ausgebildetes Krankheitsbild, Wa.R. in Blut und Liquor positiv, desgleichen Nonne und Pandy. Typische Goldsol- und Mastixkurven. Zellzahl im Liquor 58/3.

Diese 5 untersuchten Fälle boten keinerlei Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Leberleidens oder sonstiger interkurrenten Krankheiten. Bei allen bestand keine (den Ausfall der Untersuchungen beeinträchtigende) Obstipation. Die Patienten erhielten die übliche gemischte Kost, durch welche nach *Heilmeyer* und *Ötzel* keine Beeinträchtigung der Blutmauserung im Gegensatz zur reinen Fleischkost bedingt ist. Die Untersuchungen wurden stets an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

Zur Zählung der Erythrocyten diente die *Bürkersche* Zählkammer.

Der Hämoglobingehalt in Grammprozent wurde colorimetrisch mit einem zuverlässigen geeichten Apparat nach der *Sahlischen* Methode ermittelt, welche bekanntlich ebenso wie die spektrophotometrische Methode der Hämoglobinbestimmung wissenschaftlich verwertbare Resultate liefert.

Die Zählung der Retikuloeyten erfolgte nach der Methode von *Heilmeyer* und *Holboll* nach Färbung mit Brillantkresylviolettlösung ohne Nachfärbung mit Giemsalösung.

In Abweichung von den Vorschriften *Heilmeyers* wurde die Gesamtblutmenge nicht mit Hilfe der Kongorotprobe bei den Patienten bestimmt. Da es sich zum Teil um unruhige Geisteskranke handelte, mußte auf die Durchführung dieser Untersuchung verzichtet werden. Infolgedessen errechneten wir die Gesamtblutmenge auf Grund des Körpergewichtes und zwar benutzten wir hierzu den Wert 8,7%, da nach den Angaben des modernen Schrifttums die Blutmenge 8,6—8,8% = 1/11,6—1/11,4 des Körpergewichtes beträgt. Die auf diese Weise von uns ermittelten Zahlen dürften den mit der Kongorotmethode gewonnenen an wissenschaftlichem Wert kaum nachstehen, zumal auch die Kongorotmethode gewisser Mängel nicht entbehrt. Freilich verkennen wir nicht, daß unser Vorgehen insofern nicht ganz exakt ist, als die Gesamtblutmenge bei der progressiven Paralyse durch eine Anämie vermindert sein kann.

Das Bilirubin im Serum wurde quantitativ bestimmt nach der Methode von *Jendrassik* und *Czike* mit Hilfe des *Zeisschen* Stufenphotometers. Diese Methode stellt eine Modifikation der Diazoprobe *Hijmans v. d. Berghs* dar.

Auch das Urobilin im Harn und Stuhl wurde unter Anwendung des Stufenphotometers quantitativ bestimmt nach der Methode von *Heilmeyer* und *Krebs*, welcher im Prinzip eine Farbstoffbildung mittels Dimethylamidobenzaldehyd zugrunde liegt.

Da der Blutmauserungsindex nach *Heilmeyer* und *Ötzel* sich aus der auf 100 g Hämoglobin umgerechneten Urobilinausscheidung ergibt, war es notwendig, den Gesamthämoglobinbestand der Versuchspersonen zu ermitteln. Dieser Wert läßt sich aus der Gesamtblutmenge und dem Hämoglobingehalt in Grammprozent durch Multiplikation errechnen. Für den Fall Ke. mit einer Blutmenge von 5,19 Liter oder annähernd 5190 g und einem Hämoglobingehalt von 9,7 g-%, ergibt sich $51,9 \times 9,7 = 503,43$. Mithin beträgt der Gesamthämoglobingehalt des Falles 503 g. Der Blutmauserungsindex nach *Heilmeyer* und *Ötzel* ergibt sich jetzt nach der

Formel $\frac{\text{Urobilintagesmenge}}{\text{Gesamthämoglobin}} \cdot 100$; demnach beträgt der Blutmauserungsindex $\frac{208,16}{503} \cdot 100 = 41,3$.

Tabelle 1. Blutmauserung bei progressiver Paralyse.

Fall	Klinische Diagnose	Serum-Eisen %-%	Zirku- lierende Blut- menge in Liter	Ery- thro- cyten in Mil- lionen	Hb g-%	Ge- samt- bestand des Hb	Reti- culo- cyten ‰ ₁₀₀	Eb	Urobilin		Mauserungs- index
									Harn mg	Stuhl pro die	
Ke. 32 J. ♂	Voll ausgebildete progressive Paralyse	38,75	5,19	4,66	9,7	503	6	0,75	3,16	205	41,3
Be. 43 J. ♂	Voll ausgebildete progressive Paralyse	60,0	5,44	5,0	10,7	582	3	1,51	2,6	80,7	14,3
Hen. 43 J. ♂	Voll ausgebildete progressive Paralyse	125	6,85	4,1	7,0	479	1	0,83	1,1	117,6	42,8
Hei. 52 J. ♀	Incipiente progressive Paralyse	38	4,26	3,84	7,7	328	3	1,8	2	182	50,1
Ma. 59 J. ♂	Voll ausgebildete progressive Paralyse	58	6,30	5,0	10,0	630	5	1,19	1,5	56	9,1

Besprechung der Ergebnisse. Wie die Tabelle 1 zeigt, ist der Serum-eisengehalt bei den Fällen Ke., Be., Hei. und Ma. entsprechend den obigen Ausführungen im Sinne einer Hyposiderämie vermindert. Lediglich der Fall Hen., welcher ein voll ausgebildetes Krankheitsbild bot, zeigt ohne ersichtlichen Grund einen regelrechten Serumeisengehalt. Die Zahlen der roten Blutkörperchen sind in 3 Fällen mäßig vermindert, wenn man als Normalwert für Männer 5 Millionen, für Frauen 4,5 Millionen ansieht. Dagegen bewegen sich die Retikuloocytenwerte in normalen Grenzen, weisen infolgedessen nicht auf eine überstürzte Erythropoese hin. Mäßig vermindert ist der relative Hämoglobingehalt des Blutes. In Verbindung mit den Erythrocytenwerten entspricht dieser Befund der wiederholt im Schrifttum besprochenen geringgradigen hypochromen Anämie bei der progressiven Paralyse (*Wuth*). Wenden wir uns nun den Werten für die Zerfallsprodukte des Hämoglobins zu, so fällt eine mäßige Erhöhung der täglichen Urobilinausscheidung gegenüber einem Normalwert von etwa 130 mg bei 2 Fällen auf. Wir verzichten auf eine Berechnung des Urobilinoquotienten, d. h. das Verhältnis des Harnurobilins zum Stuhlurobin, da nach *Heilmeyer* nur bei einer mindestens acht-tägigen Beobachtungsperiode dieser Quotient Hinweise auf die Leberfunktion gestattet. Angesichts der engen chemischen Beziehungen zwischen Urobilin und seiner Vorstufe, dem Urobilinogen, sei erwähnt, daß *Butenko* bereits 1911 den Ausfall der *Ehrlichschen* Aldehydreaktion bei Fällen von progressiver Paralyse geprüft hat und zwar mit dem Resultat, daß unter 40 Fällen 9mal die Reaktion positiv war. Jedoch konnte nur in 3 von diesen Fällen eine somatische Komplikation, die den positiven Ausfall der Reaktion hätte bedingen können, ausgeschlossen werden. (Weiteres einschlägiges Schrifttum bei *Bittorf*.)

Vor allem interessiert das Verhalten des Blutmauserungsindex nach *Heilmeyer*. Da dieser beim gesunden Menschen zwischen den engen

Grenzen 10,3 und 22,8 schwankt, so ergibt sich bei 3 von unseren Fällen eine Erhöhung des Index. Letztere ist im Falle Hen. nur geringfügig. In zwei anderen Fällen beträgt sie annähernd das Doppelte der Norm. Dieser Erhöhung entspricht eine Erhöhung des Wertes Eb., welcher eine Vermehrung des Bilirubins im Serum ausdrückt. Die Normalwerte betragen hier 0,5—1 für den mit Filter S 47 des *Zeiss*schen Stufenphotometers bestimmten Extinktionskoeffizienten Eb. Es ist charakteristisch, daß dieser Wert bei dem Falle Hei., der im Vergleich zu den anderen untersuchten Fällen die höchste Urobilinausscheidung pro die aufweist, am höchsten ist. *Büchler* fand mittels der Methode von *Hijmans v. d. Bergh* bei der progressiven Paralyse eine Vermehrung des Blutbilirubins in 92,5% der Fälle, während auffälligerweise bei *Tabes dorsalis* kein erhöhter Bilirubinwert nachweisbar war. Auch *Labbé* und *Gallais* haben über eine Bilirubinämie bei der progressiven Paralyse berichtet. Mithin liegen im Schrifttum einige verstreute Angaben vor, welche in ihrer Gesamtheit Hinweise auf eine erhöhte Blutmauserung bieten. Nach unseren Untersuchungen ist diese Erhöhung des Blutumsatzes nur mäßig, und es ergibt sich die Frage, wie diese Befunde im Vergleich mit Befunden bei anderen Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen unter Anwendung der gleichen Methode zu bewerten sind. Während beispielsweise beim hämolytischen Ikterus Blutmauserungsindices bis 144,8 und um das 10—20fache erhöhte Urobilinwerte gefunden worden sind, wie unter anderem Untersuchungen *Cortains* aus der hiesigen medizinischen Universitätsklinik lehren, bewegen sich die von uns ermittelten Werte in der Größenordnung, wie sie *Heilmeyer* und *Plötner* auf der Tabelle 23 ihrer Monographie, welche die Blutmauserungsverhältnisse bei verschiedenen Infekten veranschaulicht, mitgeteilt haben. Es erscheint uns grundsätzlich wichtig, daß sich also auch im Hinblick auf die Blutmauserung die progressive Paralyse so verhält wie verschiedene Infektionskrankheiten. Man muß deshalb die oft vorhandene mäßige Anämie bei der progressiven Paralyse als Infektanämie deuten, die ihrerseits ursächlich einerseits mit der Infekthyposiderämie, andererseits mit der durch den Infekt bedingten Steigerung der Blutmauserung in Zusammenhang steht. Denn nach *Heilmeyer* werden infolge des Eisenmangels biologisch minderwertige Erythrocyten mit verkürzter Lebensdauer gebildet, die viel rascher als normale Zellen der Hämolyse zum Opfer fallen. Derartige Stoffwechselstörungen wie die vorliegenden scheinen allerdings nicht ausschließlich auf infektiöser Grundlage vorkommen zu können. Hierfür sprechen die Untersuchungen von *Scheid*, welcher bei schizophrenen Psychosen während febriler Episoden Erhöhungen des Blutumsatzes beobachtete. Wie bereits angedeutet, sind die Abweichungen von der Norm in der dargelegten Richtung bei der Paralyse geringgradig, was vielleicht mit der Chronizität des Krankheitsprozesses zusammenhängen mag, wenn man vergleichend berücksichtigt,

daß nach *Heilmeyer* bei der Eisenmangelkrankheit, die nach seinen Untersuchungen unter anderem durch Infekte ausgelöst werden kann, der Mauserungsindex bis auf das Vierfache erhöht sein kann. Zeigen also die vorliegenden Untersuchungen, daß der Blutumsatz bei der progressiven Paralyse in der Richtung verändert ist, wie es bei Infekten bekannt ist, so lehrt auch dieses Beispiel, daß der Umfang des Blutabbaues, bestimmt mit einer modernen klinischen Methode, keineswegs den Ausmaßen und Intensitätsgraden der Siderinablagerungen, wie sie der progressiven Paralyse eigentümlich sind, entspricht. Diese Feststellung, die zu anderen Beobachtungen, es sei an das Beispiel der Hämochromatose erinnert, welcher freilich eine gänzlich andere Eisenstoffwechselstörung zugrunde liegt, in Einklang steht, erscheint uns grundsätzlich wichtig.

3. Quantitative Eisenbestimmungen am Liquor cerebrospinalis bei progressiver Paralyse.

Bei Untersuchungen der erörterten Stoffwechselprobleme erschien es sinnvoll, am lebenden Paralytiker den Eisengehalt des Liquor cerebrospinalis quantitativ zu bestimmen. Auch dazu verwendeten wir das Verfahren von *Heilmeyer* und *Plötner*, wobei wir zur Auswertung Kontrolluntersuchungen normaler Liquores heranzogen. Bei 2 gesunden Männern fanden wir Werte von 171 und 79 γ -%, bei 2 Frauen 130 und 71 γ -%. Also fehlt im Gegensatz zum Serumbefund eine Geschlechtsdifferenz, und es ergibt sich ein durchschnittlicher Eisengehalt des suboccipital

Tabelle 2.

Nr.	Name	Geschlecht	Eisengehalt des Liquor cerebrospinalis in γ -%	Nr.	Name	Geschlecht	Eisengehalt des Liquor cerebrospinalis in γ -%
1	Krie.	♂	45	9	Gr.	♀	27
2	Stö.	♂	100	10	Li.	♀	41
3	Schwe.	♂	39	11	Me.	♀	87
4	Fa.	♂	180	12	Kris.	♀	55
5	Mä.	♂	139	13	Schn.	♂	137
6	Ke.	♂	70	14	We.	♂	89
7	Ju.	♂	112	15	The.	♀	150
8	Ra.	♂	127				

entnommenen Liquors von 112,7 γ -%. Diese Normalwerte stimmen gut überein mit den Ergebnissen von *Nitzescu* und *Georgescu* (100 bzw. 120 bzw. 108% mit der Rhodanmethode von *Knecht* und *Hibbert*); im Gegensatz dazu allerdings besteht keine Übereinstimmung mit den Ergebnissen älterer Untersuchungen (2 mg.-%, *Kaliski* und *Mestrezat* 1912). Wenn auch nicht mehr aus solchen Befunden geschlossen wird, daß der Liquor als Dialysat des Blutes aufzufassen ist, so können wir doch mit unseren Untersuchungsergebnissen bestätigen, daß Liquor und Blut annähernd gleichen Eisengehalt haben.

Die von uns untersuchten Liquores stammen von der Poliklinik der hiesigen Universitäts-Hautklinik (Direktor Prof. Dr. Bering). Die Liquorentnahme wurde in allen Fällen aus praktisch-klinischen Gesichtspunkten vorgenommen und erfolgte natürlich nicht wegen der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung.

Es wurden die bei Mikroisenbestimmungen zulässigen innenpolierten V2A-Stahlnadeln verwendet und selbstverständlich alle erforderlichen Sauberkeitsvorschriften genau beachtet. 15 Liquoreisenbestimmungen wurden bei Paralytikern vorgenommen.

Tabelle 2 zeigt den schwankenden Liquoreisengehalt unserer Paralysefälle: 27—180 γ -%, Mittelwert bei 6 Männern 84,9 γ -%, bei 9 Frauen 98,7 γ -%. Also ebenso wie bei den normalen Liquores keine Geschlechterdifferenz. Der Mittelwert liegt nur wenig tiefer als beim normalen Liquor, die Senkung ist also geringer als beim Blut des Paralytikers, besonders bei Berücksichtigung des Umstandes, daß wir incipiente poliklinische Fälle untersuchten und daß wir bei solchen Fällen den Serumeisenspiegel niedriger als bei fortgeschrittenen Fällen gefunden hatten.

Nach Heilmeyer und Plötner ist an eine Komplexverbindung zwischen Eisen und Serumeiweißkörpern zu denken. Das schienen Versuche zu zeigen, in denen mit Trichloressigsäure weder das nativ im Serum vorhandene Eisen voll in Ionenform übergeführt, noch das in dieser Form zugeführte Eisen vollständig wieder herausgelöst werden konnte. Beachtenswert ist das, weil der vermehrte Eiweißgehalt (insbesondere Globulingehalt) des Liquors bei der progressiven Paralyse die Möglichkeit einer vermehrten Bindung von Eisen gibt. Auch von anderer Seite (Haurowitz, Starkenstein und Johne) ist gezeigt worden, daß Eisenionen im Organismus nur in geringer Menge vorkommen, weil die Ferroionen schnell zu Ferrisalzen oxydiert und diese an Globuline gebunden werden. Enge Beziehungen zwischen Eiweiß- und Eisenstoffwechsel sind deshalb jedoch bei der progressiven Paralyse nicht wahrscheinlich zu machen, weil großen Schwankungen des Liquoreisengehaltes eine große Regelmäßigkeit der Globulinvermehrung gegenübersteht. Dabei sei darauf verwiesen, daß auch zwischen Menge des Paralyseeisens und Gehalt an Plasmazellen kein strenger Parallelismus besteht und daß zwischen Eisenstoffwechselstörung (vor allem Globulinvermehrung) und Plasmazellen ja engste Zusammenhänge anzunehmen sind.

Ohne Zweifel wird bei der progressiven Paralyse die Blutliquorschranke eine erhöhte Durchlässigkeit haben. Dabei ist beispielsweise die Permeabilität für Brom wechselnd groß, meist erhöht (Walter). Auch hinsichtlich der wechselnden Eisenbefunde könnte das Bedeutung haben. Vielleicht wäre bei dem abnorm eisenreichen Paralytikergehirn die Erhöhung des Liquoreisens gegenüber dem Serumeisen so zu deuten, daß Eisen in die Cerebrospinalflüssigkeit übertritt. Auch andere aus dem Gehirn stammende Stoffe (Cholesterin, Eiweißkörper) können ja in den Liquor übergehen (Lüthy und Kafka). Die Möglichkeit des Eisenübertrittes hat schon v. Lehoczký erwogen und hat ohne eindeutige Ergebnisse

den experimentellen Beweis dazu zu führen versucht. Er meint, daß kein auffälliger Zusammenhang zwischen Liquoreisengehalt und Eisenablagerung im Gehirn besteht, was wir nach unseren eigenen Untersuchungen bis zu einem gewissen Grade bestätigen können.

4. *Histochemische Untersuchungen der Körperorgane bei progressiver Paralyse.*

Da, wie bereits angedeutet, nicht nur Hypersiderämien sondern auch hyposiderämische Zustände, wie sie unter anderem bei Infekten vorliegen, im histologischen Bilde „Hämosiderosen“ aufweisen können, ist zu fragen, ob sich anatomisch Unterschiede bezüglich der histochemischen Eisenablagerungen bei diesen verschiedenen Eisenstoffwechselstörungen nachweisen lassen. Um diese Unterschiede festzustellen, ist es notwendig, Vergleiche nicht nur auf ein und dasselbe Organ zu beschränken, sondern das Verhalten der einzelnen Organe, die vorzüglich im Eisenstoffwechsel eine Rolle spielen, in bezug auf die Menge des abgelagerten Eisens zu vergleichen. Tatsächlich finden sich bei einem derartigen Vorgehen bemerkenswerte Unterschiede in der Lokalisation des „Hämosiderins“.

Es ist seit langem den Pathologen bekannt, daß die Hämochromatose vielfach eine äußerst pigmentarme Milz aufweist, während sich die Leber durch einen starken Eisenreichtum auszeichnet. Ähnliche Verhältnisse liegen bei der ebenfalls mit Hypersiderämie einhergehenden perniziösen Anämie vor, welche nach *Lubarsch* gewöhnlich eine äußerst geringe Hämosiderose in Milz und Knochenmark, aber eine starke Leberhämosiderose aufweist. Auch bei dem familiären hämolytischen Ikterus kann eine Hämosiderose der Milz fehlen. Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei den kachektisierenden Infektionskrankheiten und malignen Tumoren. Nach *Lubarsch* zeigen sich im allgemeinen beim Erwachsenen und im höheren Alter die Eisenablagerungen in der Milzpulpa am großartigsten bei abzehrenden Krankheiten, die mit einem infektiösen Zerfall verknüpft waren. Demnach scheinen nach *Lubarsch* bei der Entstehung der Ablagerungen Kleinlebewesen eine Rolle zu spielen, was nach seiner Ansicht in Übereinstimmung steht mit den Ergebnissen von Tierversuchen *Wallbachs*, wonach bei Einspritzung von größeren Mengen fremdartigen Blutes sich keine Hämosiderose der Milz entwickelt, wohl aber, wenn danach eine Infektion gesetzt wurde. Hiermit vermutet also *Lubarsch* bereits das Vorliegen einer besonderen Eisenstoffwechselstörung bei Infekten, allein auf Grund des histochemischen Bildes, während wir heute durch das Studium des Serumeisengehaltes besser fundierte Kenntnisse von dieser Eisenstoffwechselstörung besitzen.

Dietrich und *Siegmund* beschrieben als Endzustand der Endocarditis lenta ein kachektisches Zustandsbild, welches unter anderem durch eine makroskopisch braune eisenpigmentreiche Milz ausgezeichnet ist.

Unter diesen Umständen erschien es sinnvoll, histochemische Untersuchungen der Körperorgane unter besonderer Berücksichtigung der am Eisenstoffwechsel vorzüglich beteiligten Organe bei Fällen von progressiver Paralyse vorzunehmen. Hierbei wurde nach obigen Gesichtspunkten dem unterschiedlichen Verhalten der einzelnen Organe bezüglich der Eisenablagerungen besondere Beachtung geschenkt, während nach den bisher im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen lediglich über den gelungenen Nachweis von Eisenpigmentablagerungen in der Milz, der Leber, dem Knochenmark und der Hypophyse berichtet worden ist. Wir lassen von unseren Fällen von progressiver Paralyse lediglich einen als Beispiel im Auszuge folgen.

Sekt.-Nr. 1232/40. 48jährige Frau. Auszug aus der anatomischen Diagnose: Progressive Paralyse. Konfluierende katarrhalische Herdpneumonien. Chronische Dilatation der linken Herzkammer. Allgemeine Stauung der Organe. Marasmus (Gewicht des Herzens 230 g, der Leber 800 g, der Milz 70 g, der Nieren 105 und 110 g). Auszug aus dem mikroskopischen Befund: Milz: Starke Hämosiderose der Pulpazellen, Sinusendothelien und Retikulumzellen in den Lymphfollikeln. Kapselhämosiderose. Makroskopisch: Pulpa im Turnbullblaupräparat violett. Leber: Mäßigstarke Sternzellhämosiderose, geringe Leberzellhämosiderose. In einigen Bezirken die Hämosiderose herdförmig verstärkt. Glissonsches Bindegewebe eisenfrei. Niere: Keine Hämosiderinablagerungen. Nebennieren: Keine Eisenablagerungen. Sternal-Knochenmark: Hämotopoetisches Zellmark, das von reichlich Fettzellen durchsetzt ist. Zahlreiche Retikulumzellen sind eisenhaltig. Rückenmark: Keine Eisenablagerungen in den Häuten und im Rückenmark selbst.

Anmerkung. Zur Beurteilung der Stärke der histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen wurden Kontrolluntersuchungen an Leichenorganen durchgeführt, die von Personen stammten, welche aus voller Gesundheit durch ein katastrophales Ereignis ad exitum kamen.

Bei 3 Verkehrsunfällen mit Knochenbrüchen enthielt die Milz wenig Hämosiderin in der Pulpa, die Leber geringe herdförmige Ablagerungen in Leberzellen und vereinzelt auch in Sternzellen. In einem Falle von Ertrinkungstod war ebenfalls in der Milz eine geringe bis mäßig starke Pulpahämosiderose zu finden.

Wichtig erscheint uns an diesem Fall, wie auch an 8 anderen, in derselben Weise untersuchten Paralysefällen das Verhalten der Körperorgane in bezug auf die histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen. Denn stets findet sich eine wesentlich stärkere Eisenablagerung in der Milz als in der Leber, also ein entgegengesetztes Verhalten, als es die genannten mit Hypersiderämie einhergehenden Krankheiten zeigen. Es ist zu fragen, wie dieses unterschiedliche Verhalten in der Lokalisation der histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen zu erklären ist. Seit langem wird mit Recht behauptet, daß die Milz das bevorzugte Organ der Eisenspeicherung im Organismus darstellt. Infolgedessen muß bei einem abnorm gesteigerten Speichervorgang des Eisens im Organismus, der sich in einem Abstrom des normalen Eisengehaltes aus der Blutbahn kundtut, in erster Linie die Milz von der Siderose betroffen werden. Den Siderosen bei Hypersiderämie dagegen liegt weniger ein abnormer aktiver Speichervorgang in Verbindung mit einem Abstrom des

Eisens aus der Blutbahn zugrunde, als vielmehr eine Übersättigung des Organismus mit Eisen. Hierzu steht übrigens auch in Einklang, daß *Lubarsch* gerade bei der perniziösen Anämie und Hämochromatose, also Krankheiten, die nach unseren heutigen Kenntnissen einen erhöhten Serumeisenspiegel aufweisen, speziell in Epithelien Hämosiderin abgelagert fand, die sogar an Menge die Hämosiderinablagerungen im Uferzellapparat übertrafen. Demgegenüber finden wir bei unseren Paralysefällen stets eine Niere, deren Epithelien völlig frei von Eisenablagerungen sind, während die Leberzellen gar keine oder eine nur geringe Siderose aufweisen. Der Milzsiderose bei der progressiven Paralyse sind die reichlichen Eisenablagerungen im Knochenmark an die Seite zu stellen, während nach *Lubarsch* die perniziöse Anämie gewöhnlich einen äußerst geringen Hämosideringehalt des Knochenmarks zeigt. Erwähnt sei endlich, daß wir sowohl bei der progressiven Paralyse als auch bei der Mesoarthritis syphilitica auf Grund des Schrifttums nie Beobachtungen von Kalkeiseninkrustationen im Bereiche der Infiltrate vorfanden, was insofern bemerkenswert ist, als sich diese Form der Eisenablagerung bevorzugt bei Krankheiten mit erhöhtem Serumeisenspiegel findet, wie wir an anderer Stelle näher ausgeführt und durch Beispiele aus dem Schrifttum belegt haben.

5. Die Frage der Bedeutung der Umstimmung des Organismus für die Eisenstoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse und der Mesoarthritis syphilitica.

Der Serumeisenspiegel bei der progressiven Paralyse scheint uns nach neueren Untersuchungen eine Eisenstoffwechselstörung zu zeigen, die sich den bei anderen Infektionskrankheiten bekannten Eisenstoffwechselstörungen einreihen läßt, wobei allerdings die Eisenablagerungen im Paralytikergehirn und in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica eine Besonderheit darstellen.

Diese Infekthyposiderämie (*Heilmeyer* und *Plötner*) wäre vielleicht auf bakteriell-toxische Wirkungen zurückzuführen, zumal experimentell durch Diphtherie- und Tetanustoxin Senkungen des Serumeisenspiegels erzeugt werden konnten (*Thoenes* und *Aschaffenburg*, *Locke*, *Main* und *Rosbach*). Daß diese Einflüsse nicht allein ausschlaggebend sein werden, zeigen Fälle gleichartiger Stoffwechselstörungen bei bösartigen Geschwülsten. Im übrigen wird vor allem zu berücksichtigen sein, in wie hohem Maße die Infektionskrankheit ein komplexer Vorgang ist, was ja besonders eindrucksvoll durch die moderne Allergieforschung gezeigt wird. Auch die Syphilis gehört zu den zur Allergie führenden Krankheiten. *Rössle* hat sie als eine solche eigener Prägung bezeichnet und hat dabei auf die ihr eigentümliche immunbiologische Umstimmung (Luetinreaktion) sowie auf ihre spezifischen Granulome hingewiesen. Ausdrücklich sei hervorgehoben, daß die rein allergischen lokalen Entzündungen

im Bereiche des Zentralnervensystems nicht dem Gewebsbild der progressiven Paralyse entsprechen. Dieses Bild der Polioencephalitis luetica (*Spatz*) entspricht nicht dem einer normergischen Entzündung, sondern zeigt eine lymphocytär-plasmacellulär-histiocytäre Reaktion. Auch die Aktivierung der Hortegazellen mit der Bildung der bekannten Stäbchenzellen *Nissls* gehört in diesen Zusammenhang, in welchem ferner die kleinen Granulome aus gewucherten Gefäßwandzellen als Merkmale der geweblichen Umstimmung zu nennen sind.

So scheint die experimentelle Prüfung der Frage berechtigt zu sein, ob die Eisenstoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse ausschließlich durch mikrobielle Toxine hervorgerufen oder auch durch Umstimmung des Organismus mitbedingt sein mag. Über Versuche in dieser Richtung berichteten wir unlängst in einer vorläufigen Mitteilung¹. Durch wiederholte parenterale Einverleibung von Pferdeserum sensibilisierten wir Kaninchen, bei denen während dieser Behandlung fortlaufend der Serumeisenspiegel nach *Heilmeyer* und *Plötner* geprüft wurde.

Versuchsordnung. 8 Kaninchen wurden in den Versuch genommen, von denen ein Tier wegen einer interkurrenten Erkrankung (Coccidiose) während des Versuches ausgeschlossen werden mußte. Die Versuchstiere, welche gleich alt waren und zwei Würfen entstammen, wurden während des Versuches unter den gleichen Fütterungsverhältnissen gehalten, um unerwünschte Schwankungen des Serumeisenspiegels durch einen etwaigen verschiedenen Eisengehalt der Nahrung zu vermeiden. Das verabreichte Futter bestand ausschließlich aus Heu, Wasser und einem Gemisch von Hafer und Roggenkleie. Da die noch jugendlichen Tiere einer von einem zuverlässigen und erfahrenen Züchter geleiteten Zucht entstammten, konnte mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Tiere keine schweren Erkrankungen überstanden hatten, bevor sie in den Versuch genommen wurden. Dies ist insofern nicht unwesentlich, als histochemisch nachweisbare Eisenablagerungen in bestimmten Organen erfahrungsgemäß nach Überstehen einer Krankheit bestehen bleiben können, wie es für die Infektsiderosen bekannt ist. Als Antigen diente ausschließlich Pferdeserum, welches auf dem hiesigen Schlachthof gewonnen, durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert und durch einen Chloroformzusatz konserviert worden war. Pferdeserum wurde deshalb gewählt, weil dieses Serum nach den Erfahrungen der experimentellen Allergieforschung für das Kaninchen nur eine geringe primäre Toxizität besitzt. Von einigen Forschern wird es sogar als primär atoxisch bezeichnet. Injektionsdosis und Applikationsart (intraperitoneal, subcutan, intravenös) wurden in Anlehnung an Versuchspläne bekannter Allergieforscher gewählt, im übrigen aber absichtlich in von Fall zu Fall stark variiert Form angewandt. Nicht maßgebend für die Versuchsordnung war der Gesichtspunkt, in Anlehnung an die im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen, eine allergische Aortitis zu erzeugen, denn in den Versuchen von *Jung* wurde das von uns bewußt vermiedene Schweineserum verwandt, und die Methode von *Kaiserling* erfordert größere chirurgische Eingriffe, die leicht mit örtlichen Hämorrhagien und damit zur Bildung von Blutzerfallspigment verbunden sein dürften, wodurch eine unerwünschte, die Versuchsergebnisse möglicherweise verwischende Eisenstoffwechselstörung verursacht werden könnte. Die Intervalle zwischen den einzelnen Blutentnahmen zum Zwecke der Serumeisenbestimmung, welche mit einer Kontrolle des Blutbildes verbunden wurde, waren auf Grund tastender Vorversuche so gewählt, daß eine durch zu gehäufte Blutverluste bedingte

¹ Klin. Wschr. 1940 II.

sekundäre Anämie und ein etwaiger, hierdurch bedingter Eisenmangelzustand vermieden wurde. Die Serumeisenbestimmung erfolgte nach der Methode von *Heilmeyer* und *Plöner*. Zur Zählung der roten Blutkörperchen diente die *Bürkersche* Zählkammer. Der Hämoglobingehalt wurde mittels des *Zeisschen* Hämatometers bestimmt. Die Zählung der Retikuloeyten geschah nach der Methode von *Heilmeyer*. Eine fortlaufende Kontrolle des weißen Blutbildes sollte dazu dienen, etwaige interkurrente Erkrankungen, wie Infekte, auszuschließen. Die Prüfung der Sensibilisierung erfolgte histologisch und serologisch mit Hilfe der Präcipitinreaktion, welche in Anlehnung an die Angaben *Eickhoffs* ausgeführt wurde. Zur Feststellung des Präcipitingehaltes wurden klare Verdünnungen des zur Sensibilisierung benutzten Pferdeserums von 1:100; 1:200; 1:400; 1:800; 1:1600

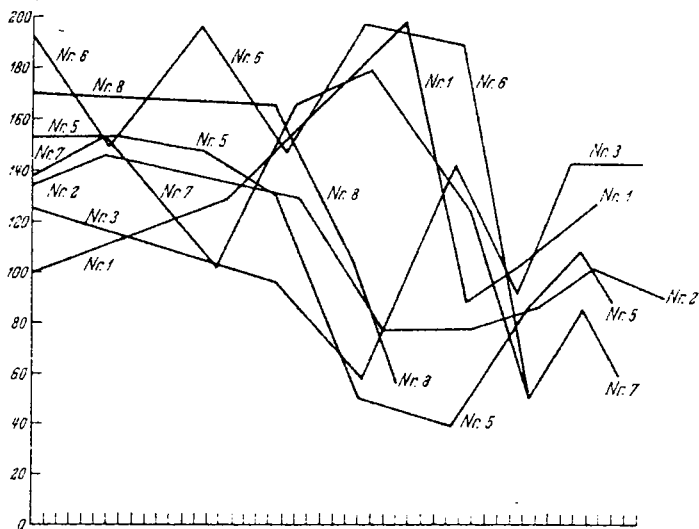


Abb. 5. Graphische Darstellung der Serumeisenbewegungen bei den Versuchstieren. Ordinate: Serumeisengehalt in g-%. Abszisse: Datum. Nr. 1—8 bedeuten die Nummern der Versuchstiere.

bis 1:25600 hergestellt. Von diesen Verdünnungen wurde je 1 ccm in ein Reagensröhrchen eingefüllt; darauf wurden die Flüssigkeiten vorsichtig mit je 0,1 ccm des präcipitierenden Serums unterschichtet. Dann wurde nach etwa 3 Min. festgestellt, ob bzw. bis zu welcher Verdünnung sich ein deutlicher Fällungsring an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten gebildet hatte. Die Ablesung erfolgte mit unbewaffnetem Auge bei zwischen Lichtquelle und Reagensröhrchen schräg aufgestelltem schwarzem Hintergrund. Auf das Auftreten eines *Arthusschen* Phänomens sowie auf Shocksymptome wurde geachtet. Bei der histologischen Untersuchung der Organe wurde ein besonderes Augenmerk einerseits auf die histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen, andererseits auf durch die wiederholten Eiweißinjektionen bedingte entzündliche Veränderungen gerichtet. Daß in bezug auf letztere namentlich das Herz besonders eingehend untersucht wurde, lag angesichts der überragenden Bedeutung dieses Organs hinsichtlich der Lokalisation des anatomisch nachweisbaren Allergieschadens auf der Hand.

Aus Gründen der Raumersparnis wird auf genaue Wiedergabe der Versuchsprotokolle verzichtet. Die Tiere waren 6—8 Wochen lang im Versuch und wurden mit wechselnd großen, bis zu 17mal wiederholten Serumgaben (1,0—5,0 ccm) durch intraperitoneale und intravenöse Einspritzung sensibilisiert. Die Ergebnisse der Serumeisenbewegungen haben wir in graphischer Darstellung wiedergegeben.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Wie die wiedergegebenen Kurven, die die Bewegungen des Serumeisenspiegels der einzelnen Versuchstiere darstellen, zeigen, wurde in keinem Falle eine Hypersiderämie beobachtet. Nach *Thönes* und *Aschaffenburg* wird als Normalwert für das Serumeisen des Kaninchens 200 γ -% angegeben, jedoch kommen normaliter ziemlich große Schwankungen vor. Wichtig zur Beurteilung der Serumeisenkurven sind deshalb die bei den einzelnen Tieren vor der ersten Injektion ermittelten Werte. 6 Tiere, also die überwiegende Mehrzahl, zeigten eine Senkung des Serumeisenspiegels auf pathologisch niedrige Werte, während nur ein Versuchstier keine charakteristischen Veränderungen des Serumeisenspiegels aufwies. Ein Vergleich der einzelnen Kurven untereinander deckt große Unterschiede auf, so daß es nicht möglich ist, einen bestimmten Typ der Serumeisenbewegung unter dem Einflusse der wiederholten Injektionen des artfremden Serums scharf zu umreißen. 2 Tiere (2. und 5.) zeigten eine ziemlich konstante Senkung bereits kurz nach Einsetzen der Injektionsbehandlung, während das Tier 3 nur vorübergehende Senkungen des Serumeisenspiegels während des Versuches aufwies, um gegen Ende des Versuches wieder einen normalen Serumeisengehalt zu zeigen. Die Tiere 6, 7 und 8 zeigten erst nach längerer Versuchsdauer, und zwar nach der 6. (Nr. 7 und 8) bzw. nach der 13. Injektion (Nr. 6) eine bis zum Tode anhaltende Hyposiderämie. Ob dieselbe als Sensibilisierungseffekt und damit im Sinne eines allergischen Phänomens zu deuten ist, ist eine auf Grund der vorliegenden Versuche unseres Erachtens nicht mit Sicherheit zu entscheidende Frage. Bei den Fällen 2 und 5 darf die Bewegung des Serumeisenspiegels jedenfalls sicher nicht als allergisches Phänomen gedeutet werden, denn, da ein allergisches Phänomen eine Sensibilisierung zur Voraussetzung hat, kann eine unmittelbar nach Einsetzen der Injektionsbehandlung auftretende Hyposiderämie nicht allergisch bedingt sein. Dennoch ist es naheliegend, daß die Senkung des Serumeisenspiegels mit den resorptiven Vorgängen im Gefolge der Injektionen zusammenhängt. Weniger charakteristisch sind die Veränderungen des roten Blutbildes, immerhin ist gelegentlich das Auftreten einer geringen hypochromen Anämie festzustellen. Die wiederholt beobachteten Retikulozytenvermehrungen wollen wir nicht zu hoch bewerten, da sie möglicherweise mit einer Reizwirkung des Knochenmarkes durch die wiederholten Blutentnahmen zusammenhängen. Angesichts der beobachteten Senkungen des Serumeisenspiegels muß an eine Speicherung des Eisens im Organismus gedacht werden. Die vorgefundene Siderose der Milz bei den Versuchstieren steht hierzu in Einklang. Wenn auch histochemische Eisenbefunde bei Kaninchen mit Vorsicht zu bewerten sind, so ist bezüglich der vorliegenden Versuche immerhin festzustellen, daß es sich durchweg um junge Tiere handelte, bei denen nach *Lubarsch* und anderen

normalerweise die Milz meistens frei von histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen ist.

Wie eine Durchsicht des Schrifttums lehrt, hat *Dold* 1916 nach mehrmaliger Einverleibung von Eiweißkörpern bei seinen Versuchstieren Organveränderungen beschrieben, die neben Atrophien in Ablagerungen von Eisenpigment in der Milz, weniger in Leber und den Lymphknoten bestanden. Es liegt nahe, diese Siderose bei den Versuchstieren *Dolds* durch ein Abwandern des Eisens aus der Blutbahn und Speicherung desselben im R.E.S. zu erklären, zumal eine erhöhte Speicherkapazität des sensibilisierten Organismus bekannt ist, welche sich übrigens nicht auf das Eisen beschränkt.

Wie sind diese Versuchsergebnisse zu dem Krankheitsgeschehen beim Menschen in Beziehung zu setzen? Wenn *Schittenhelm* davor warnt, im Tierversuch gewonnene Resultate der Allergieforschung auf das Krankheitsgeschehen des Menschen zu übertragen, da vielfach, z. B. bei Infekten so komplexe Vorgänge zugrunde liegen, daß es schwer ist, diese auch schon in ihrer Bedeutung richtig abzuschätzen, und wenn auch *Schittenhelm* zugegeben werden muß, daß das ganze Gebiet der Allergie immer noch viel Problematisches aufweist, so ist andererseits zu betonen, daß sich die Speichervorgänge im sensibilisierten tierischen Organismus aufs engste berühren mit den Untersuchungsergebnissen *Dietrichs* und *Siegmunds* über die Aktivierung des Mesenchyms als Effekt einer Umstimmung bei den von ihnen untersuchten Infektionskrankheiten des Menschen. Diese Umstimmung bedeutet nach *Siegmund* eine Leistungssteigerung der Zellen, die sich unter anderem in einer erhöhten Speicherkapazität hämatogen zugeführten Materials dokumentiert, bei welchem es sich um bakterielle Keime, kolloidale Substanzen wie kolloidale Metallhydrosole und intermediäre Stoffwechselprodukte handelt.

So viel glauben wir auf Grund unserer Versuche sagen zu können, daß die blutchemisch als Infekthyposiderämie in Erscheinung tretende Eisenstoffwechselstörung nicht ausschließlich mit mikrobiellen Toxinen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen ist, eine Feststellung, die nach den obigen Ausführungen auch für das Problem der Eisenstoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse und der Mesoartitis syphilitica von Bedeutung ist.

Theoretische Schlußbemerkungen.

Es läßt sich nicht leugnen, daß durch die vorliegenden Untersuchungen das Problem der Eisenablagerungen bei der progressiven Paralyse und der Mesoartitis syphilitica keineswegs in allen Punkten als gelöst angesehen werden darf. Denn wenn auch der Serumeisenspiegel, die Blutmauserung und der histochemische Befund an den am Eisenstoffwechsel bevorzugt beteiligten Organen sich so verhält, wie man es sonst bei Infektionskrankheiten antreffen kann, so ändert dies nichts an der Tatsache, daß das Paralyseeisen einerseits, das Eisen bei der Mesoartitis syphilitica andererseits etwas weitgehend Spezifisches darstellt und sogar

unter dem Einfluß einer Infektionskrankheit, wie z. B. der Malaria, das Paralyseeisen verschwinden kann. Was bedeutet in ursächlicher Hinsicht die Spezifität dieser Eisenablagerungen, ist die Frage, welche aufgeworfen werden muß, nachdem wir durch die obigen Untersuchungen den Beweis geliefert haben, daß sich die Eisenstoffwechselstörungen in den Kreis der Eisenstoffwechselstörungen bei Infektionskrankheiten einreihen läßt, soweit das Serum-eisen und die Hämosiderinablagerungen in den Körperorganen hierüber ein Urteil gestatten.

Bei der Beantwortung dieser Frage ist daran festzuhalten, daß trotz der großen Bedeutung der Umstimmung für das Infektionsgeschehen das Erregerproblem in seiner Bedeutung nicht zu unterschätzen ist. Und tatsächlich ist, wie oben erörtert, ernstlich erwogen worden, ob das Paralyseeisen irgendwie mit den Spirochäten oder den Zerfallsprodukten derselben in Zusammenhang stehen könnte. Da bei der Mehrzahl der syphilitischen Entzündungsprodukte Eisen vermißt wird, ist daran zu denken, daß bestimmte Modifikationen des Syphiliserregers mit seiner Ablagerung in Zusammenhang stehen könnten. Im Rahmen dieser Erwägungen ist zu fragen, ob durch moderne Forschungsergebnisse Anhaltspunkte für die Existenz bestimmter Variationen des Syphiliserregers mit bestimmten Organaffinitäten, etwa im Sinne von neurotrophen Erregerstämmen gegeben sind. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, ist zu antworten, daß die moderne, experimentelle Syphilidologie keine Anhaltspunkte für die Existenz neurotroper Spirochätenstämme gibt (*Jahnel*). Auch die pathologisch-anatomische Familienforschung *Rössles* spricht nicht für die Berechtigung der Annahme eines besonderen neurotrophen Erregerstammes. Auch *Vonne*, selbst früher Anhänger der Neurotropielehre, begrüßt es heute, daß die neurotrophe Form des Syphiliserregers von der Mehrzahl der heutigen Sachkundigen abgelehnt wird. Ebenso lehnt *Pette* das Vorkommen neurotroper Spirochätenstämme entschieden ab. Während *Reiner Müller* die Möglichkeit des Vorkommens einer neurotrophen Variante als Erreger der progressiven Paralyse offen läßt, erwägt *E. Hoffmann*, daß die übertragenen Spirochäten in Fällen von späterer Metalues ältere Rezidivstämme waren, und besonders neurotrophe Eigenschaften angenommen hatten. Sicher ist das Vorkommen eines „Virus nerveux“ bei der Lues nicht bewiesen. Vielmehr muß es nach dem gesagten unwahrscheinlich erscheinen, daß Spirochäten mit den in Frage stehenden Eisenablagerungen in direktem Zusammenhang stehen. Auch das Vorkommen von Eisenablagerungen bei der afrikanischen Schlafkrankheit spricht trotz einer möglichen biologischen Verwandtschaft zwischen ihrem Erreger und den Syphilisspirochäten nicht beweisend für diese Hypothese. Denn wenn bei beiden Krankheiten beispielsweise gewebliche Abbauprozesse und ein kachektischer Verfall vorkommt, könnten die Eisenablagerungen hiermit bei beiden Krankheiten in Zusammenhang stehen.

In diesem Sinne erscheint vom allgemeinpathologischen Standpunkte aus die Erfahrungstatsache wichtig, daß bei den verschiedensten, zur Atrophie und zur Gewebsresorption führenden Prozessen generalisierter und lokaler Art Eisenpigmentspeicherungen beobachtet werden, die wir vorläufig in ihrer Bedeutung noch nicht abschätzen können. Als Beispiel seien die Eisenpigmentablagerungen genannt, die *Lubarsch* bei Ernährungs- und Erschöpfungskrankheiten, wie Pädatrophy, Ödemkrankheit, abzehrenden Infektionskrankheiten, Eiweißmangelkrankheiten beschrieben hat. Gedacht sei ferner an den hohen Eisenpigmentgehalt, den *Dietrich* bei dem auf dem Boden einer schleichenden Sepsis durch Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit des Organismus ausgezeichneten Marasmus fand. Auch sei in diesem Zusammenhang an die erwähnten Versuche *Dolds* erinnert.

Vergleicht man hiermit die Befunde bei der progressiven Paralyse, so ist festzustellen, daß sich neben den oben bestehenden Eisenablagerungen vorzugsweise in der Milz eine allgemeine Atrophie der inneren Organe als typische Erscheinung findet. *H. J. Scherer* hat diese Tatsache durch exakte Organmessungen belegt. In diesem Sinne erscheint es berechtigt, die progressive Paralyse auf Grund der ihr eigentümlichen Organatrophien in Verbindung mit den Eisenablagerungen als Erschöpfungskrankheit im Sinne *Lubarschs* anzusprechen. Im Gegensatz hierzu vermissen wir bei der Mesoarthritis syphilitica oft jenen paralytischen Marasmus und ebenso, wie oben dargelegt, oft jene hochgradigen Eisenablagerungen in Milz, sowie Leber und Knochenmark. Auch bei lokalen Gewebsabbauprozessen können Eisenablagerungen vorkommen¹, die nicht auf einen Blutzerfall zu beziehen sind. Während eine Eisenspeicherung bei den meisten Encephalitiden ohne ausgedehnten Abbau nervösen Gewebes vermißt wird, verdient in diesem Zusammenhang das Vorkommen von Eisenablagerungen bei „atrophisierenden Hirnerkrankungen“ (*Spatz*) besondere Beachtung. Hier sind die Beobachtungen von *v. Braunmühl* bei der *Pickschen* Krankheit, ferner die Fälle *Haller-vordens* über Eisenablagerungen in den Entmarkungsherden atrophischer Gehirne bei diffuser disseminierter Encephalomyelitis zu nennen, bei denen sich gleichzeitig Wucherungen mesenchymaler Netze fanden. In diesem Zusammenhang sei auch auf die im Vergleich zu den nichtsyphilitischen Aortitiden in der Regel stärkeren Gewebsabbauprozesse bei der syphilitischen Aortenentzündung hingewiesen. Es erscheint verfrüht, Hypothesen über diese Zusammenhänge im Hinblick auf die progressive Paralyse und Mesoarthritis syphilitica und die ihnen eigentümlichen Eisenablagerungen aufzustellen. Fest steht jedenfalls, daß das abgelagerte Eisen nicht aus dem abgebauten Gewebe stammen kann. Unsere Unter-

¹ Es sei auch an den Eisenreichtum der als „Aufsaugungsneubildungen“ oder „Resorptionsgewebe“ gekennzeichneten Epuliden bzw. „braunen Tumoren“ erinnert.

suchungen sprechen dafür, daß das Eisen dem Serum-eisen entstammt und aus Gründen, die wir im einzelnen noch nicht genau kennen, nicht nur in den am Eisenstoffwechsel bevorzugten Organen, sondern auch im Bereich der entzündlichen Infiltrate des quartären Stadiums der Syphilis abgelagert wird.

Zusammenfassung.

Das Paralyseeisen stellt unter den mannigfaltigen Formen der Eisenablagerungen im Gehirn wie Blutzerfall-eisen, physiologischem Gehirn-eisen, gelegentlichen Eisenablagerungen bei nichtparalytischen, syphilitischen Gehirnerkrankungen und einigen anderen infektiös bedingten cerebralen Erkrankungen sowie bei der *Pickschen* Krankheit und der Hämochromatose eine scharf umrissene spezifische Form der Eisenablagerung im Gehirn dar. Das oft behauptete Fehlen von Paralyseeisen in der Brücke gilt nicht ausnahmslos.

Die von *Lubarsch* entdeckten, später wenig beachteten Eisenablagerungen in den entzündlichen Infiltraten bei der Mesoarthritis syphilitica sind in formaler Hinsicht dem Paralyseeisen an die Seite zu stellen, wie die histologische Untersuchung einer großen Anzahl von Fällen ergibt. Auch hierin kommt die verwandtschaftliche Beziehung zwischen progressiver Paralyse und Mesoarthritis syphilitica zum Ausdruck. Während die Eisenablagerungen bei der Mesoarthritis syphilitica mit dem Paralyseeisen unter anderem die feinkörnige Beschaffenheit sowie die Form der Ablagerung in Gefäßwandzellen und anderen — den Hortegagliazellen in funktioneller Hinsicht entsprechenden — Zellen des aktiven Mesenchyms gemeinsam haben, unterscheiden sie sich von letzteren in quantitativer Hinsicht insofern, als der einzelne Fall stets eisenfrei neben eisenpositiven Infiltraten aufweist. Auch ist ihr Vorkommen nicht so regelmäßig wie das des Paralyseeisens im Paralytiker-gehirn. Das Eisen in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica läßt sich nach dem histologischen Bilde in Übereinstimmung mit dem Paralyseeisen nicht von einem örtlichen Erythrocytenzerfall ableiten. Sein Vorkommen ist an den floriden Entzündungsprozeß geknüpft. Es entspricht in seiner Lokalisation den Elasticaserstörungsherden in der Aortenwand, zeigt aber keinen Parallelismus zu der Stärke der plasmacellulären Reaktion. Es ist scharf zu unterscheiden von Eisenbefunden im Bereich atheromatöser Geschwüre, an Orten eines Erythrocytenzerfalls sowie arteriosklerotischer Verkalkungen der Aortenwand.

Das regelmäßige Fehlen von Eisenablagerungen dieser Art in den Infiltraten der bei den verschiedensten Allgemeininfektionen vorkommenden nichtsyphilitischen Aortitiden spricht für die Spezifität der in Frage stehenden Eisenablagerungen.

Untersuchungen über die Herkunft des Paralyseeisens und der Eisenablagerungen bei Mesoarthritis syphilitica müssen das Verhalten des

Serumeisens berücksichtigen, da allgemein die histochemisch nachweisbaren Eisenablagerungen nur zu einem Teil auf eine Umsetzung des Häoglobins im Bereiche zerfallener Erythrocyten zurückgeführt werden können. Der Serumeisengehalt, bestimmt nach der Methode von *Heilmeyer* und *Plötner*, ist bei der progressiven Paralyse auf pathologische Werte erniedrigt. Diese Senkung des Serumeisenspiegels ist aus Gründen, die im Text dargelegt werden, als Ausdruck einer Infekthyposiderämie zu deuten, welche ihrerseits auf einer intermediären Eisenstoffwechselstörung im Sinne eines Abstroms des Eisens aus der Blutbahn ins Gewebe beruht.

Der Blutumsatz, beurteilt auf Grund von Blutmauserungsbestimmungen nach der Methode von *Heilmeyer*, ist bei der progressiven Paralyse wenig über die Norm erhöht und verhält sich ähnlich den von *Heilmeyer* untersuchten Infektionskrankheiten verschiedener Ätiologie. In Einklang zu diesen Untersuchungsergebnissen stehen verschiedene im Schrifttum verstreut niedergelegte Beobachtungen über eine geringe hypochrome Anämie, einer Vermehrung des Serumbilirubingehaltes und dergleichen mehr.

Desgleichen entsprechen die Eisenablagerungen in den Körperorganen bei der progressiven Paralyse hinsichtlich ihrer Verteilung auf die einzelnen Organe und Gewebe den Infektsiderosen und unterscheiden sich von den Eisenablagerungen bei den mit Hypersiderämie einhergehenden Krankheiten wie Hämochromatose und perniziöse Anämie.

Der Liquoreisengehalt zeigt bei der progressiven Paralyse ein weniger gesetzmäßiges Verhalten als der Serumeisengehalt. Im Mittel liegt sein Wert über dem des Serumeisens bei der progressiven Paralyse, aber etwas niedriger als der des normalen Liquor cerebrospinalis. Die Gründe für dieses Verhalten werden unter Bezugnahme auf den heutigen Stand der Liquorforschung im Texte dargelegt.

Untersuchungen über den Serumeisenspiegel nach parenteraler Einverleibung von artfremdem Serum in Verbindung mit einer histochemischen Untersuchung der Körperorgane der Versuchstiere (Kaninchen) decken eine intermediäre Eisenstoffwechselstörung bei der Mehrzahl der Versuchstiere auf, die, gekennzeichnet durch Hyposiderämie und Milzsiderose, sich der Eisenstoffwechselstörung bei Infektionskrankheiten an die Seite stellen läßt. Die Senkung des Serumeisenspiegels tritt manchmal unmittelbar nach Beginn der Injektionsbehandlung, manchmal erst nach wiederholten Injektionen und nach Ablauf eines mehrtägigen Intervalles auf, im letzteren Falle vielleicht auf dem Boden einer allergischen Umstimmung des Organismus. Diese Feststellung berechtigt zu dem Schlusse, daß nicht ausschließlich bakterielle Toxine als Verursacher der intermediären Eisenstoffwechselstörung bei Infektionskrankheiten verantwortlich gemacht werden dürfen.

Die vorliegenden humoralpathologischen Untersuchungen legen dar, daß bei der progressiven Paralyse eine Eisenstoffwechselstörung vorliegt, wie sie bei Infektionskrankheiten der verschiedenen Ätiologie bekannt ist. Die Untersuchungen geben aber keine befriedigende Erklärung für das spezifische Verhalten des Paralyseisens und der Eisenablagerungen in den Infiltraten der Mesoarthritis syphilitica. Da nach dem heutigen Stande der Spirochätenforschung die Existenz bestimmter Varianten des Syphiliserregers mit bestimmten Organaffinitäten zwar nicht endgültig widerlegt, aber höchst unwahrscheinlich ist, ist es nicht angängig, etwa ein Virus nerveux mit den spezifischen Eisenablagerungen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Es wird die Hypothese zu begründen versucht, daß die geweblichen Abbauprozesse bei der progressiven Paralyse und der Mesoarthritis syphilitica mit den spezifischen Eisenablagerungen in Zusammenhang stehen, in dem Sinne, daß durch den Gewebsabbau gewisse Zellen befähigt werden zur Speicherung von Eisen, welches nicht dem Gewebsabbau, sondern dem Serum entstammt.

Das vom lebenden Patienten stammende Untersuchungsmaterial wurde uns in entgegenkommender Weise von der hiesigen Universitäts-Hautklinik und der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität zur Verfügung gestellt; den Direktoren der genannten Kliniken, Herrn Prof. Dr. *Bering* und Herrn Prof. Dr. *Fünfgeld* sei deshalb ergebenst gedankt.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung des Vereins der Freunde und Förderer der Universität Köln ausgeführt, dem an dieser Stelle ebenfalls ergebenst gedankt sei.

Schrifttum¹.

- Aschner*: Zit. nach *Bock u. Weyand*. — *Barkan*: Hoppe-Seylers Z. **230**, 197 (1935); **239**, 97 (1936); **253**, 83 (1938). — *Biochem. Z.* **224**, 53 (1930). — *Berger*, *Hansen*: Allergie. Ein Lehrbuch in Vorlesung. Leipzig: Georg Thieme 1940. — *Bering*: Münch. med. Wschr. **1940 I**, 229. — *Strahlenther.* **67**, 173 (1940). — *Bingold*: Wien. med. Wschr. **1940 II**, 780. — *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1287; **1938 I**, 289. — *Bock u. Weyand*: Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 369 (1939). — *Böhmig*: Zbl. Path. **75**, 113 (1940). — *Bonfiglio*: Zit. nach *Spatz*. — *Büchmann u. Heyl*: Klin. Wschr. **1939 I**, 990. — *Büchner*: Klin. Wschr. **1938 II**, 1636. — *Bunke*: Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 4. Aufl. München 1936. — *Chiari*: Beitr. path. Anat. **80**, 330 (1938). — *Ceelen*: Zit. nach *E. Hoffmann*. — *Cortain*: Med. Diss. Köln 1939. — *de Crinis*: Verh. Ges. dtsch. Neur. u. Psychiatr. **1938**, 35. — *Dietrich*: Z. exper. Med. **50**, 85 (1936). — *Eickhoff*: Virchows Arch. **306**, 27 (1940). — *Engel*: Klin. Wschr. **1940 II**, 1177. — *Eppinger*: Leberkrankheiten. Berlin: Springer 1937. — Verh. dtsch. path. Ges. 31. Tagg **1938**. — *Fischer*: Siehe *Georgi*. — *Fischer, Hans*: Zit. nach *Bock u. Weyand*. — *Fontés et Thivolle*: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 1921, 1924 (1935). — *Fukushi*: Zit. nach *Jores*: Handbuch *Henke-Lubarsch*, Aorta. — *Galbraith*: Brit. J. vener. Dis. **14**, 197 (1938). — *Göbell*: Klin. Wschr. **1939 II**, 1319. — *Gräff*: Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. Berlin u. Wien 1936. — *Hallervorden*: Z. psych. Hyg. **12**, 121 (1939). — *Hansen*:

¹ Das Schriftenverzeichnis hatte ursprünglich mehr als den doppelten Umfang und wurde auf Wunsch des Herausgebers so gekürzt, daß es in der jetzt vorliegenden Form fast nur noch die wichtigsten Arbeiten aus den letzten Jahren enthält.

Siehe *Berger*. — *Haurowitz*: Fortschritte der Biochemie. 3. Teil, 1931—1938. Dresden: Theodor Steinkopff 1938. — *Heilmeyer*: Medizinische Spektrophotometrie. Jena: Gustav Fischer 1933. — Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 216 (1936/37). *Heilmeyer* u. *Krebs*: Biochem. Z. **231**, 393 (1931). — *Heilmeyer* u. *Plötner*: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937. — *Hehnke*: Virchows Arch. **300**, 130 (1937). — *Hettche*: Z. Immun.forsch. **97**, 81, 109 (1940). *Heyl*: Siehe *Büchmann*. — *Hortega*: Zit. nach *Spatz*. — *Hueck*: Handbuch der allgemeinen Pathologie, herausgeg. von *Krehl-Marchand*, Bd. III/2, S. 298. 1921. *Jahnel*: Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von *Bunke*, Bd. 11, Spez. Teil 7, S. 417. 1930. — Handbuch der Neurologie, herausgeg. von *Bunke-Foerster*, XII/2, S. 652. 1935. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **139** (1936). — Fortschr. Neur. **11**, 138, 167 (1939). — *Kafka*: Schweiz. Arch. Neur. **40**, H. 1 (1937). — *Kaiserling*: Zit. nach *Klinge*. — *Kalbfleisch*: Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 89 (1937). — *Kaliski*: Zit. nach *Georgi* u. *Fischer*. — *Klinge* u. *Schulz*: Erg. Path. **27**, 1 (1933). — *Krebs*: Siehe *Heilmeyer*. — *Letterer*: Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 14. — *Lubarsch*: In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. I/2, S. 479. 1927. — *Lüthy*: In Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von *Mohr-Strehelin*, Bd. 5/I, S. 403. 1939. — *Malamud*: Z. Neur. **102** (1936). — *Metz*: Siehe *Spatz*. — *Monakow*: Zit. nach *Lüthy*. — *Müller, Reiner*: Lehrbuch, Hygienischer Teil II. München: J. F. Lehmann 1939. — *Neumann, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. **1939**, 351. — *Ötzel*: Med. Diss. Jena 1937. — Siehe *Heilmeyer*. — *Paschkis*: Erg. inn. Med. **1933**. — *Pette*: Med. Klin. **1939** I, 665. — *Pilcz*: Wien. med. Wschr. **1937** I, 577. — *Plötner*: Siehe *Heilmeyer*. — *Polstropp*: Arch. f. Psychiatr. **112**, 221 (1940). — *Rössle*: Wien. klin. Wschr. **1932** I, 609; **1933** I, 574; **1936** I, 809. — Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — Pathologische Anatomie der Familie. Berlin: Springer 1940. — *Schäfer*: Klin. Wschr. **1940** I, 979. — Biochem. Z. **1940**. — *Scheid*: Klin. Wschr. **1938** I, 911. — *Schittenhelm*: Klin. Wschr. **1940** I, 956. — *Schmidt, M. B.*: Erg. Path. **35**, 105 (1940). — *Spatz*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 339. 1927. — *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Spez. Teil 7. 1930. — *Bumkes* Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 4. Aufl. München 1936. — Arch. f. Physiol. **108** (1938). — *Schulz*: Siehe *Klinge*. — *Siegmund*: Virchows Arch. **290**, 3 (1933). — *Stadler*: Über *Wilson'sche* Pseudosklerose. Habilitationsschr. Frankfurt 1938. — Z. Neur. **164**, 583 (1939). — *Starkenstein* u. *John*: Arch. f. exper. Path. **172**, 93 (1933). — *Stern*: Zit. nach *Spatz*. — *Thivolle*: Siehe *Fortes*. — *Tingey*: J. ment. Sci. **83**, 425 (1937). — *Volland*: Virchows Arch. **303**, 611 (1939). Klin. Wschr. **1940** II, 1242. — *Wagner v. Jauregg*: Fieber- und Infektionstherapie. Wien 1936. — Handbuch der experimentellen Therapie, Erg.-Bd., S. 178. 1931. *Walbum*: Zit. nach *Hettche*. — *Werthemann*: Die Abwehrkräfte des menschlichen Körpers. Leipzig: Curt Kabitzsch 1934. — *Weyand*: Siehe *Bock*. — *Ziegler*: Zit. nach *Gruber*.