(Aus dem pathologischen Institut der Universität Bern. Direktor: Prof. Dr. *Wegelin*.)

Über physiologisches Vorkommen von Eisen im Zentralnervensystem.

Von

Dr. **Max Müller**,

III. Arzt der Irrenanstalt Münsingen bei Bern.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1922.)

*Guizzetti*¹⁾ hat nachgewiesen, daß gewisse Zentren des Zentralnervensystems, und zwar im wesentlichen vier, nämlich Globus pallidus, Subst. nigra, Nucleus ruber und Nucl. dentatus, makroskopisch sowohl mit Ferrocyankalium-Salzsäure als mit Schwefelammonium Eisenreaktion geben. Er fand dieses Verhalten sowohl an normalen menschlichen Gehirnen wie an solchen von Haustieren. Ferner konnte er zeigen, daß das erste Auftreten der Reaktion an den verschiedenen Stellen in gesetzmäßiger Weise an ein bestimmtes Alter des betreffenden Individuums gebunden ist und mit zunehmendem Alter an Raschheit und Intensität gewinnt. So verhielten sich menschliche Föten und Neugeborene regelmäßig negativ. In den ersten Lebensmonaten beginnt dann die Reaktion im Globus pallidus und erreicht dort ihr Maximum im achten Jahr. Es folgen weiter im neunten Monat Subst. nigra mit Maximum der Färbung im 16. Jahr, vom zweiten Jahr an Nucleus ruber und vom dritten Jahr an Nucleus dentatus, beide mit dem Maximum im 25. Jahr. Von letzterem Zeitpunkt an ändert sich an allen Stellen die Reaktion in bezug auf Raschheit des Eintretens und Intensität nicht mehr und der Grad der Färbung ist an allen vier Stellen ungefähr gleich.

Diese Befunde wurden von *Landau*²⁾ in einzelnen Teilen nachgeprüft, bestätigt und zu einer Färbemethode zu Demonstrationszwecken verarbeitet.

Guizzetti selbst hat die Vermutung ausgesprochen, daß die betreffenden Zentren Eisensalze enthalten müssen, und hat auch histologische

¹⁾ *Guizzetti*, P. Rivista di Patologia nervosa e mentale. Jahrgang XX Fasc. 2. 1915.

²⁾ *Landau*, E., Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr. 5, H. 1. 1919.

Untersuchungen in Aussicht gestellt, doch ist es bisher nicht gelungen, die betreffende Arbeit aufzufinden. Auf Anregung von *Wegelin* habe ich deshalb die von *Guizzetti* angegebenen Gehirnzentren auf ihre makroskopische Berlinerblaureaktion nachgeprüft und vor allem mikroskopisch auf darin enthaltenes Eisen untersucht.

Kurz vor Beendigung der Arbeit erschienen verschiedene Veröffentlichungen von *Spatz*¹⁾, die über analoge Untersuchungen berichten. Da sich die *Spatz*schen Befunde im wesentlichen mit den meinen decken, verzichte ich darauf, sie hier darzulegen und werde weiter unten dort näher auf sie eingehen, wo ich Abweichendes gefunden habe. Es sei ferner erwähnt, daß auch von *Odefey*²⁾ und von *Lubarsch*³⁾ Eisenablagerungen in der Neurohypophyse, im Linsenkern, in der Subst. nigra und in der Großhirnrinde beschrieben worden sind.

Ich habe im ganzen 23 Fälle untersucht. 14 davon stammten aus dem patholog. Institut in Bern, 9 aus der Irrenanstalt Münsingen. Bei letzteren handelte es sich also ausschließlich um Geisteskranke. Da es mir für die mikroskopische Untersuchung auf möglichst hohen mutmaßlichen Eisengehalt ankam, wählte ich vorwiegend Material von über 25 jährigen Individuen, bei denen nach *Guizzetti* das Maximum der Reaktion erwartet werden durfte.

Die betreffenden Individuen hatten an den verschiedensten Krankheiten gelitten, ohne daß in dieser Hinsicht eine besondere Auswahl getroffen wurde. Ausgeschlossen wurden nur Fälle von progressiver Paralyse (s. *Spatz*, Zentrbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. XXVII H. 2—3). Von diesen 23 Fällen wurden 5 nur makroskopisch, 7 nur mikroskopisch und 11 sowohl makro- wie mikroskopisch untersucht.

I. Makroskopische Reaktion.

Technik: Unmittelbar anschließend an die Sektion wird die makroskopische Berlinerblaureaktion nach der Vorschrift von *Guizzetti* ausgeführt: Etwa 5 mm dicke Scheiben der betreffenden Gehirnregion werden ohne vorherige Fixierung auf eine halbe Stunde in eine 2 proz. Ferrocyankaliumlösung eingelegt und kommen von dort in eine 1 proz. Salzsäurelösung, wo dann die Blaufärbung eintritt.

Eine erste Gruppe von makroskopisch untersuchten Fällen umfaßt Individuen, die das 25. Jahr überschritten hatten. Sie zeigten alle an den von *Guizzetti* angegebenen Stellen eine deutliche Blaufärbung, die kürzere oder längere Zeit nach dem Eintauchen der Schnitte in Salz-

¹⁾ *Spatz, H.* Zentrbl. f. d. ges. Psych. u. Neurol. **25**, H. 1/2. 1921. — Derselbe. Zentrbl. f. d. ges. Psych. u. Neurol. **27**, H. 2/3. 1921. — Derselbe. Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 45. 1921.

²⁾ *Odefey, M.* Arch. f. Psych. **59**, 1918.

³⁾ *Lubarsch, „Zur Kenntnis des makrophagen (reticulo-endothelialen) Systems“* Verh. d. deutsch. path. Ges. 1921.

säure auftrat und nach einiger Zeit ihr Maximum erreichte. Ihre Intensität und die Raschheit ihres Auftretens wechselten von Gehirn zu Gehirn, ohne daß eine deutliche Beziehung zum Alter des betreffenden Individuums zu erkennen war. Aber auch bei ein und demselben Gehirn wiesen die einzelnen reagierenden Stellen in dieser Hinsicht Differenzen auf, im Gegensatz zu den Beobachtungen *Guizzettis*, der, wie oben bemerkt, angibt, daß nach dem 25. Lebensjahr die Reaktion an allen Stellen annähernd gleich rasch und mit gleicher Intensität auftritt. Meine Untersuchungen konnten ein solches Verhalten nur in Fällen mit hohem Eisengehalt bestätigen, bei denen die Blaufärbung fast unmittelbar nach dem Eintauchen in die Salzsäure aufzutreten begann und dann allerdings ein Unterschied zwischen den einzelnen Zentren nicht zu beobachten war. *In der Mehrzahl der Fälle jedoch begann die Reaktion am Globus pallidus und an der Subst. nigra und erreichte dort auch die größte Intensität, während die übrigen Stellen nachfolgten und eine hellere Färbung aufwiesen.* Eine völlige Übereinstimmung in dieser Reihenfolge herrschte nicht vor, immerhin ergaben, wie gesagt, Subst. nigra und Globus pallidus fast immer die stärkste Reaktion, der Nucleus ruber die schwächste, während der Nucleus dentatus meist die Mitte hielt.

Guizzetti fand außerdem in einzelnen Fällen auch am Putamen und am Nucleus caudatus eine leichte Reaktion mit mehr grünlicher Tönung. Ich beobachtete sie dort nicht nur vereinzelt, sondern ziemlich regelmäßig, oft recht intensiv und meist blau. Es zeigten häufig auch die Großhirnrinde und in zwei Fällen der Nucleus ant. des Thalamus eine deutliche Blaufärbung.

In einer zweiten Gruppe vereinige ich das Material von vier Fällen unter 25 Jahren (Foetus, Neonatus, 11jähriger Knabe, 15jähriges Mädchen). Die geringe Zahl ließ zu verallgemeinernde Beobachtungen nicht zu, immerhin zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit den Angaben *Guizzettis* über das sukzessive Auftreten der Reaktion in den verschiedenen Altersstufen.

II. Mikroskopische Reaktion.

Die mikroskopische Untersuchung wurde an 18 Fällen (9 Nerven- gesunden, 9 Geisteskranken) durchgeführt.

Technik: Es wurde mit formol-, mit alkoholfixiertem und mit unfixiertem Material gearbeitet. Zum Nachweis des Eisens bevorzugte ich die Turnbullblau- reaktion nach *Hueck*, und zwar legte ich besonders Gewicht darauf, die Reaktion neben der gewöhnlichen Anwendungsweise auch unter dem Mikroskop vor sich gehen zu lassen. Daneben gelangten auch die Berlinerblaureaktion und das Schwefel- ammonium allein zur Anwendung. Es wurden ferner nach *Sumita*¹⁾ von jedem Präparat einzelne Schnitte eisenfrei gemacht durch 1ständiges Einlegen in konzen-

¹⁾ *Sumita, M.*, Virch. Arch., **200**, H. 2. 1910.

trierte oder mit Aqua dest. zur Hälfte verdünnte Oxalsäure bei Brutofentemperatur. Parallel mit den übrigen Schnitten wurde nachher an ihnen die Turnbullblaureaktion ausgeführt. Sie dienten einerseits als Kontrolle, anderseits konnte an ihnen das Verhalten des später zu besprechenden hellbraunen Pigments gegenüber der Oxalsäure festgestellt werden.

An allen 18 Fällen wurden Subst. nigra, Nucleus ruber, Globus pallidus, Putamen, Nucleus dentatus und Großhirnrinde untersucht. In der folgenden Zusammenstellung lasse ich einen Fall weg — es handelte sich um einen Foetus — weil bei diesem, wie nach *Guizzetti* zu erwarten war, weder makro- noch mikroskopisch eine Reaktion eintrat. Ebenso scheiden noch zwei weitere Fälle aus, weil sie ihres äußerst geringen Eisengehaltes wegen eine Sonderstellung einnehmen und später für sich besprochen werden sollen. Bei den restierenden 15 Fällen fanden sich folgende Verhältnisse:

Es fand sich mikroskopisch Eisen

in Subst. nigra, Globus pallidus, Putamen	in 15 Fällen
im Nucleus dentatus	in 12 Fällen
im Nucleus ruber	in 8 Fällen
in der Großhirnrinde	in 3 Fällen

Wie oben erwähnt, gaben makroskopisch die angeführten Stellen mit Ausnahme der Rinde in allen Fällen positive Reaktion. Es ergibt sich somit die auffällige Tatsache, daß in Nucleus dentatus und Nucleus ruber 3-, respektiv 7 mal einer makroskopisch positiven Reaktion ein mikroskopisch negativer Eisenbefund gegenübersteht, d. h. ein histologisches Substrat der makroskopischen Blaufärbung nicht aufzuweisen ist. Anderseits zeigt die Tabelle eine gute Übereinstimmung mit der makroskopisch festgestellten Reihenfolge in bezug auf den Eisengehalt der einzelnen Stellen. An der Spitze stehen auch hier wieder Subst. nigra und Globus pallidus, es folgen absteigend Nucleus dentatus, Nucleus ruber und Rinde. Abweichend verhält sich hier nur das Putamen, das ebenfalls an erster Stelle steht, während es makroskopisch immer recht schwach reagierte. Weiter unten soll darauf noch näher eingegangen werden. — Außer dem erwähnten völligen Fehlen von mikroskopisch nachweisbarem Eisen bei makroskopisch positiver Reaktion ergab eine weitere Vergleichung, daß auch in den mikrochemisch positiven Stellen sehr häufig bedeutend weniger Eisen gefunden wurde, als nach dem Ausfall der makroskopischen Reaktion zu erwarten gewesen war.

Eine Erklärung dieses Phänomens soll später versucht werden und wir wenden uns zunächst zur *Morphologie* des mikroskopisch nachweisbaren Eisens. *Es tritt in zwei Formen auf, als diffus blaue Imbibition des Gewebes und in Form feinsten bis grober Körner und Schollen.* Die Verteilung dieser beiden Formen ist in einem gewissen Grade abhängig von der Höhe des Eisengehaltes. Ist dieser gering, wie z. B.

fast regelmäßig im Nucleus dentatus und Nucleus ruber, so findet sich nur diffuses Eisen. Erst von einer gewissen Intensität der Reaktion an treten daneben blaue Körner auf, zunächst feinste Granula, dann bei noch höherem Eisengehalt gröbere, zum Teil verklumpte Körner. Die folgende Tabelle soll diese Verhältnisse erläutern. Es fand sich:

	Nucl. dentatus	Nucl. ruber
Nur diffuses Eisen	in 1 (3)	3 (7) Fällen
Reichlich diffuses Eisen mit vereinzelten feinsten Granula	in 8	6 Fällen
Reichlich Körner, wenig diffuses Eisen	in 2	— Fällen
Nur körniges Eisen	in 1	1 Fall.

Die Tatsache, daß in den genannten Kernen bei schwachem Eisengehalt nur oder vorwiegend diffuses Eisen gefunden wird, läßt folgende Erklärung der oben erwähnten Differenz¹⁾ zwischen makroskopischer und mikroskopischer Reaktion zu: Nimmt man an, daß sich das Eisen in den mikrochemisch negativen Fällen in sehr dünner Lösung befindet, so ist leicht ersichtlich, daß diese makroskopisch infolge der Dicke der reagierenden Schicht zur Wahrnehmung gelangen kann, sich aber im dünnen Mikrotomschnitt der Beobachtung entzieht. Es wären somit in der obenstehenden Tabelle der Rubrik „nur diffuses Eisen“ noch sämtliche bei makroskopisch positiver Reaktion mikrochemisch negativen Fälle beizuzählen (in Klammer). Außerdem erklärt sich die auch in den mikrochemisch positiven Fällen bestehende Inkongruenz damit, daß regelmäßig ein gewisser Teil des Eisens infolge dünner Lösung unter dem Mikroskop nicht nachgewiesen werden kann.

Wie oben ausgeführt, äußert sich von einem bestimmten Punkt an die Zunahme des Eisengehaltes wesentlich in einer Zunahme der Eisenkörner. Es scheint mir deshalb gerechtfertigt, die Menge des geformten Eisens, d. h. die Zahl der Eisenkörner im Gesichtsfeld als Maß für den Eisengehalt einer bestimmten Gehirnpartie anzunehmen. Danach ergab sich denn auch die erwähnte Gruppierung der verschiedenen Stellen nach ihrem Eisengehalt. Dabei habe ich mit Absicht das Putamen ausgelassen. Hier ergab sich nämlich, daß in der Mehrzahl der Fälle gleichviel, häufig sogar mehr geformtes Eisen vorhanden ist als im benachbarten Globus pallidus. Diese Erscheinung steht im Widerspruch einerseits zu den Angaben von *Spatz*, der das Putamen in bezug auf seinen Eisengehalt *unter* Globus pallidus und Subst. nigra stellt, anderseits zur makroskopischen Prüfung, die auch mir meist eine bedeutend schwächere Färbung ergab als der Globus pallidus. Jedenfalls werden erst weitere Untersuchungen diese Frage restlos klären können, ich möchte nur bemerken, daß möglicherweise bei der makroskopischen Reaktion die dunklere Eigenfarbe des Putamens

¹⁾ Auf diese Differenz hat schon *Hueck* hingewiesen, s. „Pigmentstudien“, Beiträge z. Path. Anat. und zur allg. Patholog. 54, 1912.

gegenüber dem Globus pallidus eine Rolle spielt, indem sie die Beurteilung der Intensität der Reaktion erschwert. Es scheint mir ferner nach meinen Untersuchungen wahrscheinlich, daß der Grad der letzteren fast ausschließlich durch den Gehalt an diffus verteiltem Eisen bedingt ist, während das geformte Eisen dazu nur wenig beiträgt. Wie weiter unten gezeigt wird, bindet sich das erstere vorwiegend an Markfasern. Diese wiederum bilden im Globus pallidus ein dichtes, verflochtenes Gewirr, während sie sich im Putamen zu nur vereinzelter, radiären Bündeln zusammenlegen. *Es ergibt sich somit aus der anatomischen Struktur, daß das Putamen (wie es auch tatsächlich der Fall ist) ceteris paribus weniger diffuses Eisen enthalten und demnach makroskopisch eine schwächere Reaktion geben muß als der Globus pallidus. Der Gehalt an geformtem Eisen dagegen verhält sich häufig umgekehrt, d. h. er ist im Putamen oft höher als im Globus pallidus.*

Was nun die Verteilung von diffusem und geformtem Eisen bei relativ hohem Eisengehalt betrifft, wie er sich meist in Subst. nigra und Globus pallidus findet, so zeigt sich hier ein stark wechselndes Verhalten. In einzelnen Fällen finden sich bei starker diffuser Färbung nur spärliche Körner, meist aber überwiegen die letzteren, wie nach dem oben Ausgeführten auch zu erwarten ist. Woher diese Unterschiede stammen, ist mir vorläufig nicht erklärlich. Ich möchte nur erwähnen, daß sich in dieser Hinsicht formolfixierte Gefrierschnitte und alkoholfixierte Celloidinschnitte des gleichen Falles verschieden verhielten, bei einwandfreier und rascher Verarbeitung der letzteren. Im formolfixierten Material war nicht selten weniger diffuses Eisen vorhanden als im alkoholfixierten, was auf einer teilweisen Extraktion des diffusen Eisens durch das Formol beruhen kann. Da aber anderseits bei der diffusen Verteilung auch eine Lösung von lipoidgebundenem Eisen durch den Alkohol [Glikin¹⁾] in Frage kam, besonders auch, weil Hueck²⁾ im Alkohol-Ätherextrakt seiner Schnitte beträchtliche Mengen Eisen nachweisen konnte, habe ich einen Teil der fraglichen Schnitte vor der Ausführung der Reaktion in eine Mischung von Ätherchloroform mehrere Tage lang eingelegt. Irgendeine Änderung des Verhältnisses von geformtem und diffusem Eisen konnte ich dadurch jedoch nicht erzielen.

Im weiteren soll nun auf die Gewebelemente, in denen Eisen abgelagert wird, sowie auf die spezielle Lokalisation derselben innerhalb der einzelnen Stellen eingegangen werden.

Das *diffus verteilte Eisen* imbibiert keineswegs gleichmäßig das gesamte betroffene Gewebe. Zunächst einmal scheint es eine besondere Affinität zu den Markscheiden zu besitzen. Am besten läßt sich dies

¹⁾ Glikin, W., Chem. Berichte **41**. 1908.

²⁾ Hueck l. c.

am Linsenkern verfolgen. Schon am Globus pallidus heben sich die sich durchflechtenden Fasermassen durch ihre intensivere Färbung deutlich ab. Viel schöner als in jenem Fasergewirr lassen sich aber diese Verhältnisse im Putamen erkennen, wo die radiär angeordneten Bündel meist schon makroskopisch stark blau hervortreten. Mikroskopisch läßt sich diese stärkere Färbung gegenüber der dazwischenliegenden Substanz ausnahmslos deutlich nachweisen, und es zeigt sich, daß sie nur auf diffusem Eisen beruht. (Geformtes konnte in diesen Faserbündeln nur ganz selten nachgewiesen werden.) Die dazwischenliegende graue Substanz des Putamens bleibt dagegen auch bei reichlichem Gehalt an geformtem Eisen wenig oder ungefärbt.

Im weiteren sind häufig die Gefäßwände der mittleren und kleineren Arterien, namentlich aber der Capillaren stark diffus imbibierte, so daß oft auf größere Strecken der Verlauf der letzteren als feine blaue Linie markiert erscheint.

Recht häufig findet man auch eine blaßblaue Tönung von etwa vorhandenen Corpora amylacea. Daß ferner auch alle kalkhaltigen Konkremente, namentlich der Gefäße, eine diffuse Eisenreaktion geben, braucht nicht weiter erwähnt zu werden.

Schließlich fand ich in einigen Fällen mit geringem Eisengehalt und Überwiegen der diffusen Verteilung eine Imbibition der Glia- und Ganglienzellen. Sie zeigte sich bei ersteren als blaßblauer, perinucleärer Hof, bei letzteren als schmutzig blaugraue Färbung des Zelleibes.

Es erhebt sich hier nun die Frage, ob dieses diffuse Eisen wirklich autochthoner Natur ist oder ob es eventuell aus den Fixierungs- und Reaktionsflüssigkeiten stammt. (Hueck.) Gegen die letztere Möglichkeit spricht von vornherein die strenge Lokalisation auf die besprochenen Gebiete mit absolut scharfer Begrenzung. Würde es wirklich aus den genannten Flüssigkeiten stammen, so wäre nicht einzusehen, warum wir dann statt einer allgemeinen gleichmäßigen Verteilung eine Imbibition isolierter, bestimmter Gehirnpartien vorfinden.

Um dieser Frage weiterhin auf den Grund zu kommen, habe ich die obenerwähnten Kontrollreihen mit Oxalsäure angestellt. Es ergab sich dabei, daß nach Ausführung der Turnbullblaureaktion in den allermeisten Fällen kein Eisen mehr nachzuweisen war. In einigen wenigen mit sehr hohem Eisengehalt zeigte sich, daß die von Sumita angegebene Methodik zur vollständigen Entfernung des Eisens nicht genügt. Es fanden sich hier an den typischen Stellen jeweils noch einzelne Körner oder Gruppen von solchen, die deutlich als der Auflösung entgangene Reste zu erkennen waren, aber auch hier niemals diffuses Eisen. Weiterhin habe ich einen Teil der Schnitte nach der Oxalsäurebehandlung wieder für etwa eine Woche in die Fixierungs-

flüssigkeit zurückgebracht, also einerseits in Formol, anderseits in Alkohol, und nachher auch an diesen die Turnbullblaureaktion ausgeführt. Auch hier ergab sich das nämliche Resultat: Kein diffuses Eisen, hier und da in Fällen mit viel Eisen vereinzelte Reste von geformtem. — Eine Imbibition mit Fixierungs- oder Färbungsmitteln scheint demnach so gut wie ausgeschlossen.

Das *geformte Eisen* kommt an folgende Elemente gebunden vor: Gliazellen, Ganglienzellen, adventitielle Elemente, Gefäßendothelien, perivaskuläre Gitterzellen. Die größte Beachtung verdient zunächst das Vorkommen in den ektodermalen Abkömmlingen, den Glia- und Nervenzellen.

1. Die Gliazellen beherbergen in den meisten Fällen den größten Teil des geformten Eisens. Ich habe keinen Fall gefunden, bei dem, wenn überhaupt geformtes Eisen vorhanden war, sich solches nicht auch in den Gliazellen nachweisen ließ.

Die Art der Lagerung des Eisens innerhalb der Gliazellen ist nun im allgemeinen bei schwächerem und mittleren Eisengehalt sehr typisch. Es handelt sich um feinste, oft nur mit der Immersion zu erkennende blaue Körnchen, die in Haufen zusammenliegen. Letztere zeigen häufig eine charakteristische Trauben- oder Kegelform und sind den Kernen dicht angelagert, resp. sie sitzen ihnen in Form von Kappen oder Halbmonden auf (s. Abb. 1). Nicht selten sind aber die Körnchen auch in kleinen Ketten angeordnet (s. Abb. 4, d) und schließlich finden sie sich bei schwachem Eisengehalt auch isoliert oder zu zweien oder dreien zerstreut an der Peripherie der Kerne. Das ganze Bild zeigt viel Ähnlichkeit mit den von Arnold¹⁾, Gambaroff²⁾ u. a. beschriebenen sideroferen Granula der Leberzellen und läßt daran denken, daß es sich auch hier um vorgebildete eisenspeichernde Protoplasmagranula handeln könnte.

Bei stärkerem Eisengehalt finden sich auch gröbere Körner und Schollen, die oft den Kern ganz überdecken und wohl durch Verklumpung der feinen Granula entstanden sind. — In den Gliakernen selbst konnte ich Eisenkörner nicht mit Sicherheit nachweisen.

Die eisenhaltigen Gliazellen verteilen sich im allgemeinen gleichmäßig über das eisenhaltige Gewebe, es läßt sich aber doch nicht selten eine deutliche Anhäufung in der Umgebung der Gefäße erkennen.

2. In den Ganglienzellen findet sich Eisen nicht entfernt in der Häufigkeit wie in den Gliazellen. Immerhin scheint es mir doch konstanter

Abb. 1. Gliazellen mit typischer kappen- und halbmondförmiger Anordnung der Eisenkörner.

¹⁾ Arnold, J., Virch. Arch. **161**. 1900. — Derselbe, Virch. Arch. **190**. 1907.

²⁾ Gambaroff, Virch. Arch. **188**. 1907.

vorzukommen, als es *Spatz* anzunehmen scheint, der es nur „unter besonderen, anscheinend pathologischen Verhältnissen“¹⁾, oder nur bei stärkstem Eisengehalt²⁾ gefunden hat. Wenigstens konnte ich in den oben erwähnten 15 Fällen (7 Geisteskranke, 8 Nervengesunde) eisenhaltige Ganglienzellen 13 mal mit Sicherheit nachweisen, und zwar, wie ich ausdrücklich hervorhebe, auch bei im übrigen spärlichem Eisengehalt. Sie fanden sich gewöhnlich nur im Globus pallidus und in der Subst. nigra, in drei Fällen aber auch im Putamen, und zwar zweimal reichlicher als im benachbarten Globus pallidus. Dieses letztere Vorkommnis erhält eine besondere Bedeutung dadurch, daß *Spatz* ausdrücklich betont, eisenhaltige Ganglienzellen im Putamen nie gefunden zu haben und daraus weitergehende Schlüsse zieht³⁾. Ich möchte des-

Abb. 2. Eisenhaltige Ganglienzellen im Globus pallidus.

halb noch bemerken, daß es sich in meinen Fällen um ein geisteskrankes und zwei nervengesunde Individuen gehandelt hat, deren Gehirne keine pathologischen Veränderungen darboten und in ihrem übrigen Eisengehalt den Durchschnitt nicht überschritten.

In der Subst. nigra findet sich Eisen ausnahmslos nur in den *nicht* melaninhaltigen Ganglienzellen, die, wie *Spatz* ausführt, auch in ihrem Bau eine große Ähnlichkeit mit den ebenfalls häufig Eisen führenden Zellen des Globus pallidus aufweisen.

In den Nervenzellen scheint das Eisen ebenfalls an feine Granula gebunden zu sein. Es findet sich meist ziemlich gleichmäßig verteilt im ganzen Protoplasmaleib (s. Abb. 2 u. 3), bei schwachem Eisengehalt allerdings beschränkt es sich auf eine perinucleäre Zone. In

¹⁾ *Spatz, H.*, Zentrbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **25**, H. 1/2.

²⁾ Derselbe, Zentrbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **27**, H. 2/3.

³⁾ *Spatz, H.*, Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 45. 1921.

einem Falle, bei dem sich auch sonst auffällig viel Eisen fand, waren die nicht verkalkten Ganglienzellen der Subst. nigra völlig mit Eisen inkrustiert, so daß oft auch der Kern unter den Eisenmassen verschwand.

Das Vorkommen des geformten Eisens in den *mesodermalen Elementen* bedarf keiner eingehenden Beschreibung, da es sich nicht von demjenigen anderer Organe unterscheidet. Es sei nur hervorgehoben, daß der Eisengehalt der Gefäßwandzellen und derjenige der Gliaelemente voneinander nicht unabhängig ist, sondern im Gegenteil eine deutliche Parallelität zeigt. Ich fand nie spärliches gliäres und reichliches Gefäßwandeisen zusammen, sondern am steigenden Eisengehalt beteiligten sich die beiden genannten Träger immer annähernd gleichmäßig. Anders scheint es sich mit einem Teil des perivaskulären Eisens

Abb. 3. Eisenhaltige Ganglienzelle in der Subst. nigra.

zu verhalten, dessen Menge ziemlich unabhängig vom übrigen Eisengehalt variiert und der sich auch durch seine kompaktere, grobkörnige oder schollige Form oft schon morphologisch von diesem unterscheiden läßt, vor allem aber eine braungelbe Naturfarbe zeigt und sich chemisch als echtes Hämosiderin erweist (s. unten).

Einer besonderen Besprechung bedarf nun noch die *Lokalisation* des Eisens innerhalb der einzelnen Zentren: In der *Subst. nigra* findet es sich sehr konstant nur in der Zone der melaninhaltigen Nervenzellen und namentlich in der ganzen ventral davon gelegenen, an die großen Fasermassen des Hirnschenkelfußes angrenzenden Partie. Dorsal der erwähnten Zone konnte ich nur Spuren nachweisen und auch diese nur in wenigen Fällen. Auffällig ist ferner ein konstant bedeutend reichlicherer Gehalt der medialen und oralen Partien.

Innerhalb des *Linsenkernes* ist eine besondere Lokalisation nicht zu erkennen. Einige Fälle zeigten eine Bevorzugung des inneren Glie-

des des Globus pallidus, andere eine solche des äußeren gegen das Putamen hin. Meist aber findet sich das Eisen gleichmäßig verteilt.

Im *Nucleus dentatus* ist die Hauptmenge des Eisens wiederum auf die Zone der Nervenzellen beschränkt. Meist läßt es sich jedoch beidseitig auch in einem schmalen Streifen der benachbarten Marksubstanz nachweisen.

Im *Nucleus ruber* und in der *Großhirnrinde* war der Eisenbefund so spärlich, daß von der Bestimmung einer besonderen Lokalisation abgesehen werden muß.

In allen erwähnten Stellen fand sich nun außerdem ein *Pigment von gelber bis gelbbrauner Naturfarbe*. Ein Teil desselben ist als echtes Hämosiderin scharf von dem übrigen zu trennen. Ich bemerke dabei ausdrücklich, daß der Ausdruck Hämosiderin hier nur dann gebraucht wird, wenn die von *Hueck* geforderten chemischen Charakteristica vorhanden sind und es sich um ein Pigment von brauner Naturfarbe handelt [*Neumann*¹⁾]. (Jedenfalls ist er u. a., wie *Spatz* mit Recht betont, auf das an farblose Granula gebundene Eisen nicht anzuwenden.) Hämosiderin wurde von *Lubarsch* und *Odefey*²⁾ als normalerweise in Neurohypophyse, Linsenkern, Subst. nigra und hier und da auch in der Rinde vorkommend beschrieben. Es findet sich hauptsächlich perivascular, bei stärkerem Gehalt frei im Gewebe, zuweilen auch in Gliazellen. Es gibt stets positive Eisenreaktion und die Vermehrung bei lokalem oder allgemeinem Blutzerfall deutet auf seine hämoglobino gene Entstehung hin.

Der übrige, größere Teil des gelben Pigments, von dem im folgenden ausschließlich die Rede sein soll, ist, wie erwähnt, vom Hämosiderin zu trennen. Einmal, weil es meist kein Eisen enthält, und dann, weil es auch bei positiver Eisenreaktion die übrigen, das Hämosiderin kennzeichnenden Reaktionen vermissen läßt, namentlich die Auflösung durch Säuren. Es scheint vorwiegend lipoider Natur zu sein, und sein Vorkommen in den Nerven- und Gliazellen ist namentlich durch die Untersuchungen von *Mühlmann*³⁾ bekannt. Außerdem hat *Odefey*⁴⁾ in einer zusammenfassenden Arbeit (s. dort auch die weiteren Literaturangaben) auf sein Vorkommen in den Gefäßwänden und den perivascularären Zellen hingewiesen.

Uns interessiert hier in erster Linie die Art seiner Verbreitung innerhalb der einzelnen Gehirnpartien und seine Beziehungen zu dem oben beschriebenen Eisen. Von den pigmenthaltigen Nervenzellen wollen wir hier absehen, da sie in allen Bezirken des Zentralnerven-

¹⁾ *Neumann*, Virch. Arch. **177**, H. 3. 1904.

²⁾ *Odefey*, M., l. c.

³⁾ *Mühlmann*, Virch. Arch. **202**, H. 2/3. 1910.

⁴⁾ *Odefey* M., l. c.

systems nachzuweisen sind. In bezug auf die übrigen Elemente finden wir bei *Odefey* die Angabe, daß das gelbe Pigment am regelmäßigsten im Gehirnmantel und im Streifenhügel, seltener in der Brücke und in der Subst. nigra vorkommt. Wie *Spatz* fand ich es aber recht häufig

Abb. 4. Subst. nigra: Melaninhaltige Ganglienzellen, eisenhaltige Gliazellen, gelbes Pigment, „grüne Körner“.

auch im Nucleus dentatus und im Nucleus ruber, und zwar wie das Eisen in einer gewissen Abstufung, am reichlichsten im Nucleus lentiformis und in der Subst. nigra, weniger in Nucleus dentatus und Nucleus ruber. Ferner ergab ein Vergleich der verschiedenen Fälle unter sich ein gleichsinniges Schwanken der Menge des Pigments und der Menge des Eisens, mit andern Worten eine direkte Proportionalität zwischen Pigmentmenge und Eisenmenge. Bei allgemein reichlichem Eisengehalt fand sich viel

Pigment, bei geringem wenig. Zudem sei lokalisatorisch auf die gleiche Bevorzugung der ventromedialen Partien der Subst. nigra hingewiesen, wie sie für das Eisen als so typisch gezeigt wurde.

Eine weitere Ähnlichkeit mit dem Eisen zeigt das gelbe Pigment in bezug auf seine *Morphologie* und engere Lokalisation. Wie das erstere findet es sich in ektodermalen und in mesodermalen Elementen, perivascular oft neben dem oben erwähnten Hämosiderin. Namentlich möchte ich aber auf das sehr häufige Vorkommen in Gliazellen hinweisen, wo dieselbe traubenförmige Anordnung feinsten Körnchen daran denken läßt, daß es sich auch hier um eine Bindung an Protoplasmagranula handelt (s. Abb. 4 b).

Seine chemischen Verhältnisse sind folgende: Es wird durch verd. mineralische Säuren (Salzsäure) und durch Oxalsäure nicht verändert. Durch Wasserstoffsuperoxyd wird es gebleicht, Fettlösungsmittel haben keinen nennenswerten Einfluß. Mit Nilblau erzielt man eine tief dunkelblaue oder grünblaue Färbung, mit Sudan keine deutliche oder eine leicht orangerote Tönung. Die Eisenreaktion kann positiv oder negativ ausfallen (s. unten). — Das Pigment kommt demnach am nächsten dem *Hueckschen* Lipofuscin. Es sei aber nicht verschwiegen, daß namentlich bei reichlichem Pigmentgehalt zahlreiche Körner vorkommen, die die angegebenen Reaktionen nicht oder nur zum Teil geben. So trifft man nicht selten große, gelbrote, glänzende Schollen, die durch Säuren nicht gelöst, durch Bleichungsmittel gebleicht werden, sich mit Fettfarbstoffen aber nicht färben [s. über diesen Punkt auch die neuere Arbeit von *Schmidtmann*¹⁾]. Jedenfalls trifft aber die gegebene chemische Charakteristik für den größeren Teil des Pigments, und zwar namentlich für das gliäre, zu.

Über seine Beziehung zum Eisen erhält man guten Aufschluß, wenn man die Turnbullblaureaktion unter dem Mikroskop vor sich gehen läßt (s. Abb. 5).

Der größte Teil des geformten Eisens, namentlich des gliären, ist nicht an Pigment gebunden und die blauen Körner schießen unter dem Mikroskop an vorher völlig farblosen Stellen auf. Andererseits gibt auch der größte Teil des gelben Pigmentes die Eisenreaktion nicht. Der Rest, in dem Pigment und Eisen zusammen vorkommen, findet sich zur Hauptsache perivascular, wo es sich meist um Hämosiderin handelt (s. oben). Aber auch in Gliazellen konnte ich diese Verbindung in nicht weniger als der Hälfte meiner Fälle mit Sicherheit nachweisen, und zwar namentlich auch unter nicht pathologischen Bedingungen. In den oben beschriebenen gelben Pigmenthaufen fanden sich nach Ausführung der Turnbullblaureaktion zerstreute blaue (s. Abb. 4 a), überwiegend aber grüne Körner (s. Abb. 4 c), in einzelnen Fällen auch

¹⁾ *Schmidtmann*, Virch. Arch. **227**, H. 2. 1920.

größere Klumpen. In bezug auf die Entstehung dieser grünen Körner liegen nun folgende Möglichkeiten vor:

1. Es handelt sich wie sonst um ursprünglich farblose Eisengranula, die zwischen und namentlich *über* den gelben Pigmentkörnern liegen. Nach Ausführung der Reaktion würde dann der grüne Ton als Interferenzerscheinung infolge Durchschimmerns des darunterliegenden gelben Pigmentes entstehen.

2. Das Pigment selber ist eisenhaltig.

3. Pigment und Eisen sind zufällig an den gleichen Granula verankert.

Vor Ausführung

Abb. 5.

Nach Ausführung

der Turnbullblaureaktion.

Daß die erste Art der Entstehung häufig vorkommt, ist von vornherein wahrscheinlich. Daß dies aber durchaus nicht immer der Fall ist, ergibt sich aus folgendem: Zunächst trifft man doch hier und da auch außerhalb der Pigmenthaufen isolierte oder zu Ketten angeordnete, scharf begrenzte grüne Körner. Hier darf wohl kaum angenommen werden, daß durch Zufall blaue und gelbe Körner so genau aufeinander zu liegen kommen, daß sie sich völlig decken. Bringt man ferner durch nachträgliche Zugabe von verdünnter Salzsäure die Blaufärbung unter dem Mikroskop wieder zum Verschwinden, so zeigt es sich, daß auch innerhalb der Pigmenthaufen einerseits die vorher blauen Körner farblos werden, anderseits an Stelle der grünen genau

entsprechend Pigmentkörner zurückbleiben. Diese letzteren unterscheiden sich dann von den benachbarten nicht reagierenden in keiner Weise und werden namentlich wie diese durch die Salzsäure nicht gelöst, so daß es sich jedenfalls nicht um Hämosiderin handeln kann.

Es geht daraus hervor, daß zweifellos ein kleiner Teil des Eisens auch in den Gliazellen in irgendeiner Verbindung zu dem gelben Pigment steht. Ob nun dieses selbst eisenhaltig ist oder ob es sich um eine zufällige Bindung an die gleichen Granula handelt, kann nicht entschieden werden.

Spatz hat nun das in mesodermalen Elementen vorkommende, sowie auch das an gelbe Pigmentkörner gebundene gliäre Eisen scharf von dem ektodermalen, ursprünglich farblosen getrennt und als Abbaueisen, jenes als Aufbaueisen bezeichnet. Ich glaube, daß er zu viel unter den Begriff des Abbaueisens faßt, den ich auf das Hämosiderin und auf in dessen Gefolgschaft bei Abbauvorgängen, namentlich Blutungen in vermehrter Menge auftretende, farblose, grobe Eisenschollen beschränken möchte. Alles übrige Eisen, sei es nun an mesodermale oder ektodermale Elemente gebunden, scheint dagegen in hohem Grade unabhängig von lokalen oder allgemeinen Abbauprozessen zu sein und es läßt, wie ich oben gezeigt habe, das mesodermale Eisen mit dem ektodermalen durch paralleles Schwanken seiner Menge in verschiedenen Fällen eine enge Zusammengehörigkeit erkennen.

Zum Schlusse gehe ich noch kurz ein auf die beiden anfangs abgeordneten Fälle mit auffällig geringem Eisengehalt. Sie erscheinen mir deshalb wichtig, weil ich in keinem der andern Fälle auch nur annähernd so spärlich Eisen fand und weil es sich bei beiden um Geistes- kranke handelt.

Fall 1: M. B., 51jährig. Klin. Diagnose: Dementia paranoides. Sektionsbefund: Carcinom des Pylorus mit Lebermetastasen, Ascites, Ikterus. Es fand sich:

Subst. nigra: Ganz schwache diffuse Blaufärbung, nur makroskopisch erkennbar. Mikroskopisch vereinzelte perivaskuläre Eisenkörner (durchschnittlich an einem Gefäß pro Schnitt), sonst nirgends weder diffuses noch gekörntes Eisen nachweisbar.

Globus pallidus: Ganz schwache diffuse Blaufärbung, geformtes Eisen nirgends nachweisbar.

Putamen: Schwache diffuse Blaufärbung der Faserbündel, sonst kein Eisen.

Nucleus ruber, Nucleus dentatus, Rinde: Weder makro- noch mikroskopisch Eisen nachweisbar.

An allen Stellen mäßig viel gelbes Pigment.

Fall 2: M. H., 55jährig. Klin. Diagnose: Katatonie. Sektionsbefund: Kavernöse Tuberkulose beider Lungen.

Subst. nigra: Spärlich diffuses und ganz minime Spuren von gliärem und adventitiellem gekörntem Eisen. In allen übrigen Stellen weder makro- noch mikroskopisch Eisen nachweisbar, dagegen überall mäßig viel gelbes Pigment.

Faßt man die hier besprochene Ablagerung von Eisen mit Ausnahme derjenigen in den perivaskulären Räumen mit *Spatz* als Stoffwechselfunktion auf, so wird eine dem Normalen gegenüber so hochgradige Verminderung derselben, wie sie eben geschildert wurde, als Stoffwechselstörung betrachtet werden dürfen. Zieht man in Betracht, daß in den übrigen Fällen bei verschiedenster Todesursache eine quantitativ in Betracht fallende Verminderung des Eisengehalts nicht beobachtet wurde, sondern nur eine Vermehrung des Abbaueisens bei Blutzerfall, so liegt die Vermutung nahe, daß in diesen beiden Fällen die durch den Mangel an Eisen ausgedrückte Stoffwechselstörung mit der bestehenden Geisteskrankheit in Zusammenhang gestanden hat. Von mehr als einer Vermutung kann allerdings nicht gesprochen werden, da es sich um zwei vereinzelte Fälle handelt, die zudem klinisch keine Gemeinsamkeiten aufwiesen. Sechs weitere untersuchte Fälle von Geisteskrankheit (vier Schizophrenien, zwei Dementia senilis) konnten keine Bestätigung dafür bringen, ihr Eisenbefund wich nur insofern vom Durchschnitt der nervengesunden Individuen ab, als zwischen den einzelnen Fällen auffällig hohe quantitative Differenzen zutage traten. Immerhin soll in dieser Richtung noch weiter geforscht werden.

III. Zusammenfassung.

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ergibt sich folgendes:

Die von *Guizzetti* gemachte Angabe, daß bei Behandlung menschlicher Gehirnschnitte mit Ferrocyankalium und Salzsäure Globus pallidus, Nucleus dentatus, Nucleus ruber und Subst. nigra makroskopisch eine Blaufärbung aufweisen, konnte bestätigt und dahin erweitert werden, daß außerdem mit großer Regelmäßigkeit Putamen und Nucleus caudatus, in selteneren Fällen auch Großhirnrinde und Nucleus anterior des Thalamus eine deutliche Reaktion erkennen lassen. In Übereinstimmung mit *Spatz* wurde ferner festgestellt, daß nur in einem Teil der Fälle die Reaktion an diesen Stellen gleichzeitig und gleich rasch auftritt. Die übrigen Fälle lassen in dieser Beziehung eine gewisse Reihenfolge erkennen. Am raschesten und intensivsten reagieren Globus pallidus und Subst. nigra, es folgen absteigend Nucleus dentatus und Nucleus ruber, während Nucleus caudatus und Putamen sich wechselnd verhalten.

Auch die mikroskopische Untersuchung ließ diese Reihenfolge erkennen, wobei der Beurteilung der Eisenmenge der Gehalt an gekörntem Eisen zugrunde gelegt wurde. Abweichend verhielt sich nur das Putamen, das hier in einem großen Teil der Fälle in die Gruppe der am stärksten reagierenden Zentren eingereiht werden mußte.

Morphologisch bot sich das Eisen unter dem Mikroskop in zwei Formen dar, in diffuser Verteilung und als geformte Körner und Schollen.

Das Auftreten der letzteren zeigte sich abhängig vom Überschreiten eines gewissen Intensitätsgrades der Reaktion. — Das diffus verteilte Eisen ließ eine besondere Affinität erkennen 1. zu den Gefäßwänden, 2. zu den markhaltigen Nervenfasern. Das geformte Eisen fand sich in sämtlichen Zellarten der betreffenden Gebiete, wobei das Vorkommen in den ektodermalen Elementen eine besondere Beachtung verdient. In Gliazellen traf ich es in allen Fällen, in Nervenzellen in der überwiegenden Mehrzahl, allerdings jeweilen nur in Subst. nigra und im Globus pallidus, selten auch im Putamen. Regelmäßig waren aber auch in diesen Gebieten die melaninhaltigen Ganglienzellen frei davon.

Vergesellschaftet mit dem Eisen fand sich ferner ein gelbes oder braunes Pigment, das sich zum kleineren Teil als echtes Hämosiderin erwies, während die Hauptmenge ähnliche Eigenschaften wie das *Huecksche* Lipofuscin zeigte. Aber auch bei diesem waren nahe Beziehungen zum Eisen unverkennbar, die sich einerseits in einem parallelen Schwanken der Mengen, anderseits in direkten Beziehungen von Pigment und Eisen in den „grünen Körnern“ äußerten.

Zum Schlusse möchte ich allen denen, die der vorliegenden Arbeit ihre Unterstützung angedeihen ließen, meinen besten Dank aussprechen. Vor allem Herrn Prof. Dr. *Wegelin* für seine Anregungen und wertvollen Ratschläge, Frau Dr. *Boss* in Münsingen für ihre Hilfe bei der Anfertigung der Präparate, Herrn Architekt *W. Reist* für die Herstellung der Abbildungen und endlich Herrn Direktor Dr. *Brauchli* in Münsingen für die Überlassung seines Materials und sein reges Interesse für den Fortgang der Untersuchungen.