

(Aus dem J. Pathologisch-anatomischen Institut [Vorstand: Prof. Dr. *Koloman Buday*] und der Hirnhistologischen Abteilung der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*], sowie aus der Prosektur des städtischen St. Stephansspitals in Budapest.)

Zur Frage der Eisenreaktion im Gehirn.

I. Untersuchungen an normalen und nicht paralytischen Gehirnen.

Von

Dr. Edmund v. Zalka und Dr. Tibor v. Lehoczky,

Assistenten.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1928.)

Perivaskuläre Eisenschollen im Gehirn wurden zuerst von *Hayashi* in Fällen von Paralysis progressiva (P. p.) beobachtet. *Lubarsch* befaßte sich gleichfalls mit dieser Frage; er hält sogar die Gegenwart von perivaskulären Eisenschollen für Paralyse charakteristischer als den perivaskulären Plasmazellmantel. Nach obigen Verfassern wurden die Eisenbefunde in Paralysefällen von mehreren Forschern wiederholt nachgeprüft, besonders eingehend von *Spatz*, dessen Forschungen sich nicht nur auf paralytische, sondern auch auf von sonstigen Erkrankungen sowie von normalen Fällen herrührende Gehirne erstreckten. Er fand außer bei P. p. auch in 3 Fällen von Schlafkrankheit eine der Paralyse gleichende Eisenreaktion vor, welcher Befund aus dem Grunde beachtenswert ist, da die Hirnveränderungen von Schlafkrankheit und Paralyse einander im wesentlichen stark gleichen (*Spielmeyer*). *Spatz* behandelte die aus dem frischen Gehirn exzidierten Scheiben mit einer wässerigen Lösung von Ammoniumsulfid, und er schloß aus der in den verschiedenen Hirnpartien mit verschiedener Intensität auftretenden gräulichblauen Farbe auf den „diffusen“ Eisengehalt der einzelnen Teile. In histologischen Schnitten wandte er hauptsächlich *Turnbull*-Reaktion an; neben den verschiedenen Erscheinungsformen des Eisenpigments fand er in den ektodermalen Elementen des Globus pallidus und der Substantia nigra (insbesondere in den Gliazellen) fein verteilte Eisenkörnchen, die in ungefärbten Präparaten keine eigene Farbe zeigten. *Spatz* bezeichnet das diffus sowie in vorerwähnter Form erscheinende Eisen als Aufbau-eisen und stellt es dem Abbaueisen — dem echten Eisenpigment — gegenüber. Nach *Lubarsch* ist die Einteilung des körnigen Eisens in zwei Gruppen nicht unbedingt annehmbar, denn das Hämosiderin

besitzt in sehr feiner Verteilung keine eigene Farbe, weswegen der Hämosiderincharakter der von *Spatz* beschriebenen fein verteilten Eisenkörnchen als unerwiesen zu betrachten ist. Bezüglich des Eisenpigments unterscheidet *Spatz* grobe und feine Eisenschollen, welche letztere in Gliazellen und adventitiellen Elementen (*Corpus striatum*, *Glob. pallid.*, *Subst. nigra*) ziemlich oft vorkommen, wogegen sie in Nervenzellen bloß in einem einzigen Fall nachweisbar waren. Das grobkörnige Eisenpigment traf er in lokaler Anhäufung im Putamen, *Glob. pallidus* und in der *Subst. nigra*, in der Nähe von Gefäßen, in Bindegewebs-elementen an.

Odefey fand unter 27 plötzlich Verstorbenen, deren Gehirne als normal gelten mußten, in 12 Fällen Eisenpigment, und zwar 11 mal im Streifenhügel und einmal auch im Hirnmantel. Von 177 Fällen, in denen der Tod infolge akuter oder chronischer Erkrankung erfolgt war, beobachtete er 115 mal Eisenpigment. Mit zunehmendem Alter stieg die Zahl der positiven Fälle des Eisenpigments, während es in jüngeren Jahren nur ausnahmsweise zu beobachten war. Seiner Zusammenstellung nach war im *Corpus striatum* in 56,5%, in der *Subst. nigra* in 70,3%, in der Hirnrinde dagegen in 15,4% der Fälle Eisenpigment zu beobachten. Er sah das Eisenpigment nicht nur in adventitiellen Zellen, sondern ziemlich häufig auch in Endothel- und Gliazellen, sowie stellenweise auch in Ganglienzellen. Das Pigment ist oft feinkörnig, doch kommen auch grobe Schollen nicht selten vor, die in vorgerücktem Alter häufig nachweisbar sind.

Nach den Untersuchungen von *Spatz* und *Odefey* ist also in gewissen Hirnpartien auch unter normalen Umständen verschiedenartig verteilte Eisenablagerung zu beobachten. Dieser Umstand muß unbedingt beachtet werden, wenn man den Nachweis der Eisenablagerung auf *Lubarschs* Empfehlung zur Diagnose der P. p. verwenden will. Aus diesem Grunde hielten wir es für notwendig, die Gegenwart der Eisenablagerungen an einem größeren — normalen und nicht paralytischen — Sektionsmaterial zu untersuchen und die Frage zu prüfen, *unter welchen Umständen die Gegenwart der Eisenablagerung als ein verschiedenes Kennzeichen der P. p. gelten kann.*

Aus diesem Grunde untersuchten wir 100 nicht paralytische Gehirne, in folgender Weise: aus dem frischen Gehirn schnitten wir in der Frontalebene Scheiben heraus, die sodann in einer gesättigten wässerigen Lösung von Ammoniumsulfid mindestens zwei Stunden lang gehalten wurden. Nach Abspülung mit Wasser notierten wir einesteiis die an verschiedenen Teilen des Gehirns wahrnehmbaren Farbenabweichungen, andernteils zerquetschten wir zahlreiche Stückchen aus der Rinde, dem *Corpus striatum*, dem *Glob. pall.*, dem *Thalamus* und der *Subst. nigra* zwischen zwei Objektträgern (Quetschpräparat) und suchten unter

Mikroskop nach der Gegenwart der schwarze Reaktion ergebenden Eisenkörnchen und -schollen.

Es ließ sich bereits durch diese Untersuchung in den meisten Fällen entscheiden, ob das Eisen perivascular oder frei im Nervengewebe gelagert war. Bei Blutungen, Erweichungen und Hirntumoren, d. h. in Fällen von herdförmigen Veränderungen überprüften wir mehrere ähnliche Präparate auch aus den krankhaften Gebieten. Aus sämtlichen Gehirnen, bei denen die Eisenreaktion auf diese Weise mehr oder weniger positive Resultate ergab, fixierten wir entsprechende Hirnstücke in Alkohol und nahmen mit diesen nach Paraffineinbettung *Turnbull*-Reaktion vor, indem wir als Kontrastfärbung wässrige Fuchsinlösung verwendeten. Bei der histologischen Untersuchung befaßten wir uns mit der eigenen Farbe der Eisenkörnchen nicht; diese läßt sich übrigens auch nach *Lubarsch* zur Entscheidung des Hämosiderincharakters des Pigments nicht verwenden. Bei unseren histologischen Untersuchungen stellten wir also die Gegenwart der die *Turnbull*-Reaktion ergebenden Körnchen fest, ohne Rücksicht darauf, ob diese ursprünglich eine eigene Farbe aufgewiesen hatten.

Die diffuse Reaktion untersuchten wir an Makropräparaten und bezeichneten jedes — sowohl mit Ammoniumsulfid als auch mittels *Turnbull*-Reaktion (an Quetschpräparaten und in histologischen Schnitten) nachweisbare Eisenkörnchen nach seiner Erscheinungsform als körniges bzw. scholliges Eisen, indem wir stets beachteten, ob das Pigment perivascular, in Glia- oder Nervenzellen oder außerhalb der Zellen, in der Nervensubstanz frei gelagert war.

Unser Untersuchungsmaterial rührt von 100 kontinuierlich erfolgten Sektionen her; die Verteilung nach dem Alter ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1.

Alter	0 bis 5	6 bis 10	11 bis 15	16 bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 bis 50	51 bis 55	56 bis 60	61 bis 65	66 bis 70	71 bis 75	76 bis 80	80 bis —
Zahl der Fälle . . .	13	1	2	3	6	7	7	4	8	5	10	9	9	9	4	2	1

In unserem Material kommen die verschiedensten Erkrankungen vor, von denen wir bloß die wichtigeren und häufigeren Krankheitsformen hervorheben. So ergaben die verschiedenen Carcinome 14, die septischen Erkrankungen 27, Tuberkulose 12 (darunter in 2 Fällen Tuberkulum des Nervensystems bzw. Meningoencephalitis), schwere Arteriosklerose 12 (darunter in 5 Fällen Apoplexie bzw. Commotio cerebri), Lues congenita 1, Mesoarteritis syphilitica 5 (in 2 Fällen Leptomeningitis chronica fibrosa, Ependymitis granularis und Hydrocephalus), Lungenerkrankungen 6, Cirrhosis hepatis 4, Herzfehler und Kreislaufstörungen 10, Hirnhauttumor 1 und Intermeningealblutung 2 Fälle.

Bei der Untersuchung der *Makroreaktion* ist es von besonderer Wichtigkeit, in welchen Hirngebieten das diffuse Eisen im Laufe der Entwicklung am frühesten auftritt. Nach der Feststellung von *Spatz* ist es zuerst im Globus pallidus und in der Subst. nigra, und zwar bei 6 monatigen Säuglingen nachweisbar. *Lubarsch* fand bloß im Alter von 4 Monaten sehr schwache Eisenreaktion im Globus pallidus, während er die schwache Eisenreaktion der Subst. nigra und des Putamens mit $1\frac{3}{4}$ Jahren beobachtete. Von unserem Material fallen in dieses Gebiet 15 Fälle, deren Alter sich vom Neugeborenen bis zu 12 Jahren erstreckt. Unsere Beobachtungen stimmen im allgemeinen mit den Feststellungen obiger Forscher überein, doch mit dem Unterschiede, daß wir bereits bei einem 4 Monate alten Säugling neben der blaß gelblichgrünen Farbe der Rinde die hell gräulichgrüne Farbe des Glob. pall., des Putamens und des Thalamus beobachteten, was in den Basalganglien den Beginn der diffusen Eisenreaktion bedeutet. Bei 20 monatigen Kindern sind Rinde und Nucl. caudatus blaß gelblichgrün, das Putamen ist dunkler und am dunkelsten ist der Glob. pall., der etwas bläulich verfärbt ist. Bei älteren Kindern werden die Farbenabstufungen an obenerwähnten Stellen immer dunkler, doch ist die Farbe der Rinde auch im Alter von 5 Jahren heller als bei Erwachsenen. Mit 9—12 Jahren entspricht die Eisenreaktion vollständig der der Erwachsenen. Die diffuse Eisenreaktion der Erwachsenen besteht nach *Spatz* und unseren eigenen Beobachtungen im wesentlichen darin, daß unter der Einwirkung von Ammoniumsulfid der Glob. pallidus und die Subst. nigra sich dunkel grünlichgrau verfärben, das Corpus striatum ist hell grünlichgrau, die Rindensubstanz noch heller verfärbt; einzelne Kerne des Thalamus stimmen mit der Farbe der Rinde überein, andere sind heller. Die weiße Substanz ergibt überhaupt keine diffuse Eisenreaktion, so daß die angeführten Hirnpartien sich mehr oder minder scharf abzeichnen. Unter unseren von vorgerückterem Alter herrührenden Fällen war es in 5 Fällen auffällig, daß das Putamen, das unter normalen Umständen heller ist als der Glob. pallid. und die Subst. nigra, geradeso dunkel war wie diese; in einem 78 jährigen Fall zeigte sogar außer dem Putamen auch der Nucl. caudatus eine mit dem Glob. pall. und der Subst. nigra übereinstimmende Farbenabstufung. In einem Fall war auch der ventrale Kern des Thalamus dunkler als die Rindensubstanz. Unsere diesbezügliche, 5 Fälle umfassende Beobachtung bezieht sich auf das Alter von 58—78 Jahren; es sei bemerkt, daß die Gesamtzahl unserer über 58 jährigen Fälle 29 beträgt. Da in diesen Fällen zwischen der Todesursache und der angeführten Erscheinung kein Zusammenhang nachweisbar war, ist es anzunehmen, daß die Veränderung mit dem vorgerückteren Alter zusammenhängt, dabei jedoch keine notwendige Folge desselben darstellt.

Bei krankhaften Veränderungen (Blutungen, Erweichungen) ist der

normalen diffusen Reaktion gegenüber die Abweichung zu beobachten, daß an den entsprechenden Stellen dunklere Flecke sichtbar sind. In einem Falle von frischer Gehirnblutung war um die Blutung herum kein dunkel gefärbter Ring zu sehen; es war ferner weder in der Gegend der zerstreuten Hirntuberkeln und des Hirntumors, noch im Hirntumor selbst eine auf Eisenanhäufung hinweisende Färbung zu finden.

Wir untersuchten *das körnige Eisen* an Quetschpräparaten, die teils mit Ammoniumsulfid, teils mittels *Turnbull*-Reaktion behandelt wurden, doch zeigen die durch die zwei verschiedenen Untersuchungen erzielten Resultate so geringe Abweichungen, daß ihre abgesonderte Behandlung nicht begründet ist. Unter den 100 Fällen war in den einzelnen Hirnteilen insgesamt 56 mal körniges Eisen zu beobachten. Es zeigte folgende lokale Verteilung: im Nucl. caudatus 7, im Putamen 33, im Glob. pallidus 38 und in der Subst. nigra 23 Fälle. In der Rinde und im Thalamus war körniges Eisen in keinem Falle zu finden. Die Verteilung nach dem Alter ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 2.

Alter	0 bis 10	11 bis 15	16 bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 bis 50	51 bis 55	56 bis 60	61 bis 65	66 bis 70	71 bis 75	76 bis 80	80 bis —
Zahl der Fälle	0	1	2	5	2	2	2	3	4	5	8	7	8	4	2	1

Aus der Tabelle ergibt sich, daß unter 10 Jahren keine Eisenkörnchen nachweisbar waren. Unser jüngster positiver Fall war 13 Jahre alt. Bis zum 25. Jahr waren Eisenkörnchen sozusagen nur in Spuren zu finden; mit zunehmendem Alter nahm jedoch ihre Menge immer mehr zu. In höherem Alter konnten wir sie in einer sehr großen Zahl der Fälle nachweisen; von den 34 über 56 jährigen Fällen lagen 30 mal ziemlich viele Eisenkörnchen vor.

An den Quetschpräparaten gibt es drei Erscheinungsformen des Eisens: perivaskuläres Eisen, im Nervengewebe befindliches scholliges Eisen und die Imbibition der Gefäßwand. Von diesen kommen die ersten zwei ungefähr gleich häufig vor, während die Durchtränkung mit Eisen im ganzen nur in 6 Fällen zu beobachten war. Das perivaskuläre Eisen (s. Abb. 1) ist fein- oder grobkörniger und befindet sich in den perivaskulären Lücken, ferner in den adventitiellen Bindegewebelementen. Das freie Eisen ist (s. Abb. 2) meistens grobkörnig bzw. schollig und seine Zugehörigkeit zu den zelligen Elementen läßt sich nicht feststellen. Bei der Imbibition (s. Abb. 3) sind sämtliche Gefäßwandschichten lamellär mit Eisen durchtränkt. An den Quetschpräparaten waren zuweilen in perivaskulären Lücken oder in zelligen Elementen braune Körnchen zu finden, die gerade auf Grund ihrer von der Farbe des Eisensulfids abweichenden Farbenabstufung sich nicht als Eisen erwiesen.

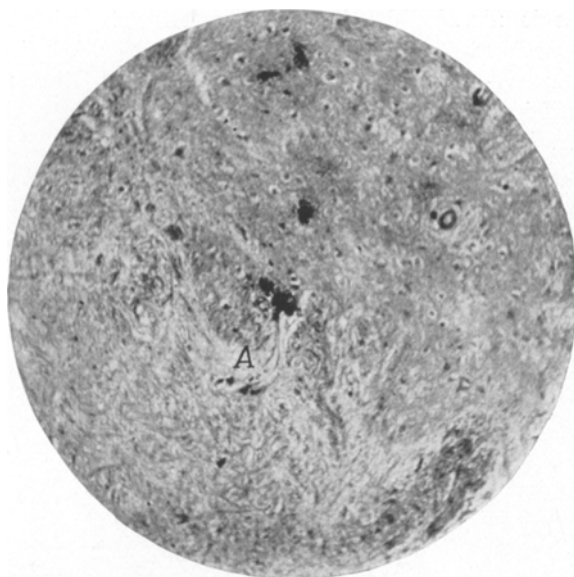


Abb. 1. Mikrophotogramm, Zeiß Obj. C. Turnbellsche Reaktion am Paraffinschnitt. Striatum. Bei „A“ ist ein kleines Gefäß zu sehen, dessen perivaskuläre Lücken Eischollen enthalten.

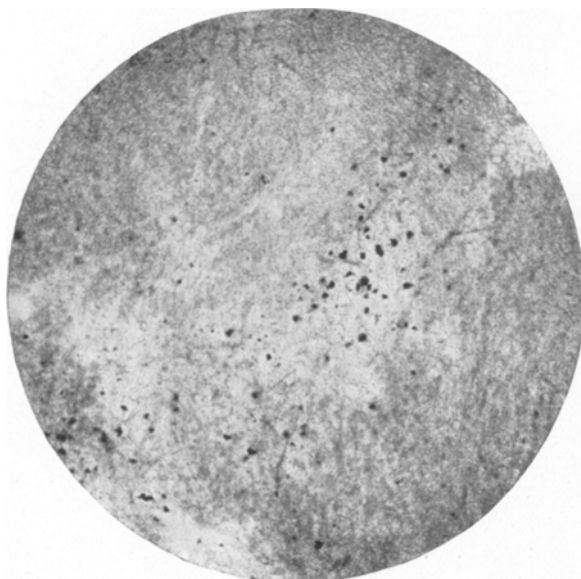


Abb. 2. Mikrophotogramm, Zeiß Obj. C. Ammonsulfid-Reaktion am frischen Gehirn. Striatum. Es sind in der Nervensubstanz „freie“, d. h. von den Gefäßen unabhängige grobkörnige Eischollen zu sehen.

In den mit *Turnbull*-Reaktion behandelten Schnitten war außer den früher erwähnten Formen des Eisens — die hierbei geradeso zu beobachten waren — auch in Glia- und Endothelzellen Eisen nachweisbar. Beide waren feinkörnig und im Plasma der zelligen Elemente ersichtlich. In einzelnen Fällen ließ sich der Mikrogliacharakter der Gliazellen entschieden feststellen; in zwei Fällen waren die Eisenkörnchen in den sich an die Nervenzelle anschmiegenden Gliazellen (Satellitenzellen) enthalten. In capillaren Endothelzellen fanden sich in vier Fällen Eisenkörnchen. Die Form der Eisenkörnchen ist sehr mannigfaltig: von den feinen Körnchen der Gliazellen bis zu den groben Eisenschollen, deren

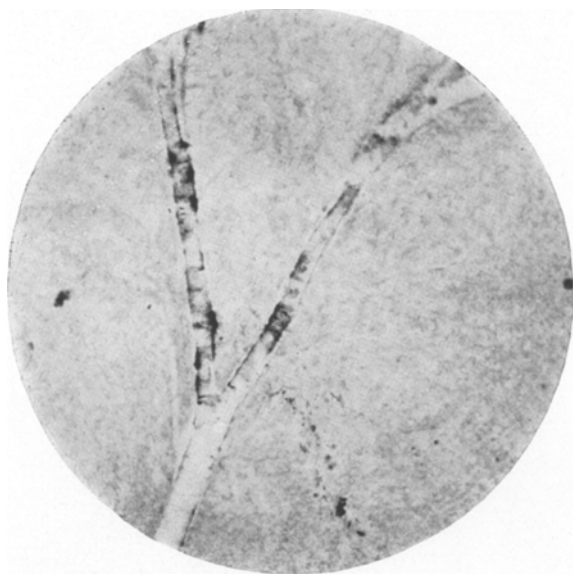


Abb. 3. Mikrophotogramm. Zeiß Obj. C. Ammonsulfid-Reaktion am frischen Gehirn. Globus pallidus. „V“ artig verzweigtes Gefäß, dessen Wand mit Eisen imbibiert ist.

Verbindung mit den Zellen nicht mehr beobachtet werden kann, gibt es eine große Zahl von Übergänge. Das Verhältnis der groben Eisenschollen zu den Gefäßen kam auch in unseren *Turnbull*-Schnitten nicht zum Ausdruck. In drei Fällen zeigte ein Teil der Corpora amylacea blaue bzw. violette Farbe, während ein anderer Teil nur die rote Farbe des Fuchsin annahm.

Von obigen Beobachtungen abweichend fanden wir im Anschluß an pathologische Veränderungen auch in der Rinde und im Thalamus Eisenkörnchen; so z. B. in Erweichungs- und Blutungsherden und in ihrer Umgebung. Das Eisen war zumeist in Körnerzellen eingeschlossen; in einem Falle waren auch die in der Nähe des Blutungsherdes befindlichen Glia- und Nervenzellen voller Eisenkörnchen. In einem Er-

weichungsherd sowie um eine frische Blutung herum ergab die histologische Untersuchung negatives Resultat.

Bei der Übersicht unserer Untersuchungen können wir feststellen, daß wir bezüglich des lokalen Vorkommens des körnigen Eisens mit den Beobachtungen von *Spatz* und *Odefey* übereinstimmen, insofern wir gleichfalls im Globus pallidus, im Putamen, in der Subst. nigra und im Nucl. caudatus körniges Eisen fanden; dagegen können wir *Odefeys* Feststellung, wonach in der Rinde in 15,4% Eisenpigment nachweisbar ist, nicht annehmen. *In der Rindensubstanz sowie im Thalamus konnten wir — abgesehen von den Erweichungs- und Blutungsherden — in keinem einzigen Falle Eisen nachweisen.* Es ist erwähnenswert, daß das körnige Eisen am ehesten an solchen Stellen zu beobachten ist, welche die stärkste und am frühesten auftretende diffuse Makro-eisenreaktion ergeben. *Odefey* konnte auch bei einem 8 und einem 10 monatigen Säugling sowie bei einem Kinde zwischen 5 und 10 Jahren körniges Eisenpigment nachweisen, doch führt er dessen Lokalisation nicht an. Die Abweichung, wonach wir unter 10 Jahren in keinem Falle Eisen nachweisen konnten, läßt sich vielleicht damit erklären, daß in den vorerwähnten zwei Fällen von *Odefey* die Säuglinge an Keuchhusten gestorben waren, bei welcher Krankheit capillare Gehirnblutungen vorkommen, auf welche die Gegenwart des Eisens zurückgeführt werden kann.

Nach *Spatz* lokalisiert sich das körnige Eisen in den meisten Fällen in der Nähe der Gefäße und ist entweder in Zellen eingeschlossen oder außerhalb der Zellen zu sehen. Dasselbe stellten wir nur von derjenigen Erscheinungsform des Eisens fest, die wir perivaskuläres Eisen nennen, doch kann die von uns als körniges bzw. scholliges Eisen bezeichnete Form mit den Gefäßen in keinerlei Verbindung gebracht werden. Diese Eisenablagerung ist manchmal im Plasma der Gliazellen ersichtlich, doch bildet sie meistens grobe Schollen, deren Zusammenhang mit den Zellen nicht nachweisbar ist, so daß die Eisenschollen im Nervengewebe frei zu liegen scheinen. *Spatz* fand in den nicht pigmentierten Nervenzellen des Glob. pallidus und der Subst. nigra verhältnismäßig häufig feine Eisenkörnchen, die wir nur sehr selten und in geringer Anzahl beobachten konnten. Demgegenüber wies *Spatz* in der Umgebung der Blutungen im Inneren der Nervenzellen niemals Eisen nach, wogegen in einem unserer Fälle in der Gegend der Blutung sowohl die Makro- und Mikrogliaelemente als auch die Nervenzellen zahlreiche Eisenkörnchen enthielten.

Auf Grund unseres Untersuchungsmaterials können wir behaupten, daß von der grauen Substanz bloß die Rinde und der Thalamus diejenigen Stellen darstellen, die niemals Eisenkörnchen enthalten. Daraus folgt gleichzeitig, daß, wenn man die Gegenwart der Eisenkörnchen zur Diagnosestellung der P. p. verwenden will, nur die Untersuchung der genannten Stellen maßgebend sein kann. Neben einem Fall von Lues congenita sind in unserem Untersuchungsmaterial auch 5 Fälle

von Mesoartitis syphilitica vorgekommen; von den letzteren war in 2 Fällen bei der Sektion chronische fibröse Leptomeningitis, Ependymitis granularis und Hydrocephalus zu beobachten. Dabei enthielten bloß die Basalganglien Eisen, während die Untersuchung von Rinde und Thalamus auch in diesen Fällen negatives Resultat ergab. Da diese Fälle weder klinisch noch pathologisch-anatomisch der P. p. entsprechen, betrachten wir diese Feststellung als einen neueren Beweis dafür, daß die perivaskulären Eisenablagerungen der Rinde und des Thalamus nur bei einer Erscheinungsform der Syphilis, namentlich bei der P. p. anzutreffen sind; somit läßt sich ihr Nachweis (insofern nämlich die Schlafkrankheit ausgeschlossen werden kann) zur Diagnosestellung der P. p. verwenden.

Zusammenfassung.

Als Grundlage unserer Untersuchungen dienten 100 normale bzw. nicht paralytische Gehirne.

Die *diffuse Makro-eisenreaktion* war zuerst bei einem 4 Monate alten Säugling zu beobachten; im Alter von 9—12 Jahren war die Makroreaktion der der Erwachsenen vollständig gleich. Bei älteren Individuen stimmt die Farbenreaktion des Nucl. caudatus, seltener die des Thalamus mit der dunklen Farbenabstufung des Glob. pallidus und der Subst. nigra überein. In der Umgebung von Blutungs- und Erweichungsherden ist auch mittels Makroreaktion eine für Eisen charakteristische Verfärbung zu finden.

Die Untersuchung des *körnigen Eisens* erfolgte an Quetschpräparaten und in Paraffinschnitten (bei letzteren mittels *Turnbull-Reaktion*). Das körnige Eisen war in 56% nachweisbar, und zwar im Nucl. caudatus 7 mal, im Putamen 32 mal, im Globus pallid. 38 mal und in der Subst. nigra 23 mal. In der Rinde und im Thalamus war körniges Eisen in keinem Falle anzutreffen. Bezüglich des Lebensalters gelangten wir zu folgender Feststellung: Unter 13 Jahren ist das körnige Eisen überhaupt nicht zu finden, zwischen 13 und 25 Jahren findet es sich nur in Spuren. Demgegenüber ist in vorgerücktem Alter (über 56 Jahren) die Gegenwart bedeutender Menge von Eisenkörnchen sehr häufig.

Die Eisenkörnchen erscheinen in verschiedener Form und sind am häufigsten an Gliazellen und Bindegewebelemente gebunden; in seltenen Fällen (in der Umgebung von Blutungen) kommen sie auch im Inneren der Nervenzellen vor. Eine besondere Gruppe des körnigen Eisens bilden die mit den zelligen Elementen in keinem Zusammenhang stehenden „freien“ Eisenschollen.

Zur Untersuchung der P. p. scheinen Rinde und Thalamus geeignet zu sein, da an diesen Stellen das Eisen in den übrigen Erscheinungsformen der Syphilis nicht nachgewiesen werden kann.