

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der Universität Wien, Vorstand  
Prof. Dr. O. Pötzl.)

## Über den Lactoflavingehalt des Zentralnervensystems und seine Bedeutung.

Von

H. Leemann und E. Pichler.

Mit 2. Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juli 1941.)

### Einleitung.

Das Lactoflavin (Lfl.) ist abgesehen von seiner eigentlichen Vitaminwirkung dadurch von besonderer Bedeutung, daß es ebenso wie das Vitamin B 1 im Körper zum Aufbau von Fermenten dient. Da diese für den Ablauf bestimmter Oxydationsvorgänge im Gewebe notwendig sind, werden sie wegen ihrer gelbgrünen Farbe als gelbe Oxydationsfermente bezeichnet, von denen bis jetzt 5 bekannt sind. Das wichtigste dieser gelben Oxydationsfermente ist das eigentliche gelbe Atmungsferment von *Warburg* und *Christian*. Dieses besteht aus einer eiweißartigen Trägersubstanz (Globulin) und einer Wirkungsgruppe, die mit Lfl.-Phosphorsäure identisch ist. Die Wirkung im Organismus beruht darauf, daß es reversibel reduziert und oxydiert werden kann (reversibles Redoxsystem). Es ist für die Gewebsatmung von wesentlicher Bedeutung und ist überall im tierischen Organismus vorhanden.

Unter physiologischen Bedingungen spielt im Gewebe die sog. Hämin- oder Eisenatmung die Hauptrolle. Die Gewebsatmung ist nach *Warburg* eine Eisenkatalyse an den Oberflächen der Zellen. Durch spektroskopische Untersuchungen hat es sich gezeigt, daß das sauerstoffübertragende Ferment als Wirkungsgruppe ein Hämin enthält. Die Sauerstoffatmung beruht nun im wesentlichen darauf, daß durch molekularen Sauerstoff das Fermenthämin mit seinem zweiwertigen Eisen in das Fermenthämin mit dreiwertigem Eisen umgewandelt wird, worauf sofort wieder eine Reduktion erfolgt. Der so übertragene Sauerstoff wird aber nicht gleich an das Gewebe weitergeleitet, sondern gelangt erst nach einer komplizierten Übertragung über das System der Cytochrome an das Substrat, bis die endgültige Oxydation der Zellnährstoffe erfolgt. Wird nun dieses System Atmungsferment-Cytochrome durch Blausäure oder Kohlenmonoxyd vergiftet, so wird die Atmung keineswegs vollständig gehemmt. Der nach Vergiftung übrig bleibende sog. cyanresistente Teil der Atmung wird, wie wir heute wissen, im wesentlichen durch das gelbe Ferment aufrecht erhalten. Der Wirkungsbereich des gelben Fermentes ist unter rein physiologischen Bedingungen ein beschränkter; es nimmt nur die Übertragung des Wasserstoffs von einer Dehydro-

zur anderen vor, und zwar durch Reoxydation ihres Dihydropyridinanteiles. Kommt es aber zu einer Schädigung der Eisenatmung, dann überträgt das gelbe Ferment den aufgenommenen Wasserstoff direkt auf den molekularen Sauerstoff und wirkt so als terminales Atmungsferment, so daß unter diesen Umständen *Warburgs* Bezeichnung des gelben Atmungsfermentes als „zweites Atmungsferment“ zurecht besteht. Wir sehen also, daß im wesentlichen zwei Atmungssysteme bei den Oxydationsvorgängen beteiligt sind; unter physiologischen Verhältnissen dominiert die sog. Hauptatmung, die durch das eisenhaltige Häminsystem katalysiert wird; wird dies durch *HCN* oder *CO* ausgeschaltet, so tritt eine zweite, die sog. Flavinatmung in Funktion, um gleichsam eine Ersatzatmung aufrecht zu erhalten.

Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit dem im Gewebe, und zwar im Gehirn befindlichen Lactoflavin und dessen Bedeutung. Gerade Untersuchungen an diesem Organ mit seinen Teilen verschiedener und zum Großteil wohl bekannter Funktion mußten von Interesse sein und versprachen Aufschlüsse auch über ungeklärte Fragen pathophysiologischer Art. Es werden zuerst biochemische Befunde zur Frage der Bedeutung des Lactoflavins im Gewebsstoffwechsel beigebracht, dann die Verteilung des Lactoflavins im menschlichen und tierischen Gehirn und ihre Beziehungen zur Flavinatmung untersucht. Nach einem Beitrag zum genaueren Mechanismus der Flavinatmung des Gehirngewebes wird auch kurz über die Möglichkeiten der therapeutischen Anwendung des Lfl. zu sprechen sein. Da das Gehirn-Lfl. seine Aufgabe nur erfüllen kann, wenn es innerhalb gewisser Grenzen konstant bleibt, wird seine Beeinflussbarkeit von verschiedenen Bedingungen im Tierexperiment und weiter seine Abhängigkeit von Erkrankungen des Gehirns geprüft. Auf Grund der biochemischen Beziehungen zwischen Eisen- und Gewebsatmung einerseits, Lfl. und Cyanresistentem Atmungsrest andererseits, wird ein Vergleich zwischen dem Eisen- und Lfl.-Gehalt der einzelnen Gehirnteile angestellt, wobei auch die Verhältnisse beim Kind und beim Tier berücksichtigt und Rückschlüsse auf die Bedeutung der Eisen- und Flavinatmung gezogen werden. Daran reiht sich die Erörterung der Bedeutung des Gehirn-Lfl. für jene Vorgänge im Gehirn, die mit einem Sauerstoffentzug einhergehen, wobei versucht wird, die Veränderungen des extrapyramidalen Systems bei Störungen der Gewebsatmung vom biochemischen Gesichtspunkt zu erklären. Anhangsweise wird über Versuche berichtet, das Lfl. im Gehirn mikroskopisch zur Darstellung zu bringen, wobei man sich seiner Eigenschaft zu fluoreszieren bedienen kann.

#### **Der Lactoflavingehalt des Z.N.S. und seine Beziehungen zur eisenfreien = cyanresistenten Gewebsatmung.**

Eigene Untersuchungen setzten bei folgender Frage an: Wenn diese cyanresistente Restatmung tatsächlich von dem im Gewebe vorhandenen

gelben Ferment abhängig sein soll, so müßte es gelingen, durch künstlichen Zusatz von Lfl. diese cyanresistente Atmung zu steigern. Es bleibt dahingestellt, ob die Phosphorylierung und Bindung an Eiweiß hierfür erforderlich ist. In Versuchen, die der eine von uns (P.) 1937 angestellt hat, wurde der Sauerstoffverbrauch von überlebendem tierischem Hirngewebe, gemessen am Warburgschen Atmungsapparat unter dem Einfluß von Lfl. geprüft. Wird der Sauerstoffverbrauch von zerschnittenem Hirngewebe der Ratte gemessen und dann Lfl. zugesetzt, so findet sich niemals eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches. Suspendiertes Hirngewebe atmet also unter relativ günstigen Bedingungen, so daß das Eisensystem den Sauerstoffverbrauch des Gewebes vollkommen aufrecht erhält. Wird nun aber das Gewebe mit Blausäure vergiftet, wobei der Sauerstoffverbrauch natürlich auf einen Bruchteil des früheren herabsinkt und setzt man dann Lfl. zu, so erfährt diese cyanresistente Restatmung eine wesentliche Verstärkung.

Eine zweite eigene Untersuchungsreihe betraf die Verteilung des Lfl. im Gehirn. Wir gingen hier in Fortführung der eben mitgeteilten Untersuchungen von einer chemischen Fragestellung aus. Wenn tatsächlich die Restatmung zum Großteil durch das überall im tierischen Organismus vorhandene gelbe Atmungsferment aufrecht erhalten wird, so wäre zu fordern, daß eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Restatmung und dem Flavingehalt besteht. Zur Beantwortung dieser Frage mußten zuerst exakte Bestimmungen von Lfl. im Gehirn vorgenommen werden. Es kam uns aber darauf an, nicht Pauschalbestimmungen im Gehirn oder im Grau und Weiß vorzunehmen wie dies bisher geschah (Gourévitch, Theodor Wagner-Jauregg u. a.), sondern wir wollten den Lfl.-Gehalt in allen wesentlichen Teilen des Gehirns bestimmen. Ein zweiter Grund dieser Untersuchungen bestand darin, daß nach dem oben Gesagten Beziehungen zwischen dem Lfl.-Gehalt und dem Eisengehalt einzelner Hirnpartien, der durch die Untersuchungen von Spatz genau bekannt ist, zu erwarten waren. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden bereits ausführlich mitgeteilt (Leemann und Pichler); sie sollen aber in diesem Zusammenhang noch einmal kurz angeführt werden. Über die Methode, über die Zustandsform des Lfl. im Gehirn (etwa ein Fünftel ist freies Lfl., das übrige gebunden) und andere Einzelfragen gibt die zitierte Arbeit nähere Auskunft.

Der Lfl.-Gehalt der einzelnen *Gehirnteile* des Menschen beträgt einige  $\gamma$  bezogen auf g Feuchtigkeit. Der niedrigste gefundene Wert betrug 1,47  $\gamma$ /g im Großhirnmark, der höchste 4,75  $\gamma$ /g im Striatum. Die Werte im gleichen Hirnteil bei den verschiedenen untersuchten Normalgehirnen zeigen eine verhältnismäßig geringe Streuung. Man kann aber unschwer die Versuchsergebnisse auch untereinander vergleichen und Durchschnittswerte errechnen, wenn man in jedem Versuch den höchsten in einem Gehirnteil gefundenen Wert 100% gleich-

setzt und den Wert der anderen Proben prozentuell darauf bezieht. Trotz gewisser geringfügiger Unterschiede in den absoluten und prozentuellen Verhältniszahlen zwischen den einzelnen Gehirnen zeigt sich eine durchgängige Konstanz der Reihung, wenn man die einzelnen Gehirnteile nach ihrem Lfl.-Gehalt ordnet; auch kommt die Höhe des Lfl.-Gehaltes im arithmetischen Mittel der prozentuellen Verhältniszahlen ohne Verfälschung zum Ausdruck. Die Reihung der einzelnen Gehirnteile nach der Höhe des Lfl.-Gehaltes lautet:

Striatum (100%), Nucleus ruber + Substantia nigra, (isoliert), (99%), Nucleus dentatus cerebelli (97%), Globus pallidus (91,6%), Thalamus (89%), Medulla oblongata (72,8%), Mittelhirn als Ganzes (70%), Großhirnrinde (67,5%), Großhirnmark (44,2%), Kleinhirnmark (44%).

Wie man sieht, besteht eine größere Differenz im Lfl.-Gehalt zwischen Thalamus und Medulla oblongata, ferner zwischen Rinde und Mark, so daß sich 3 Gruppen von annähernd gleicher Konzentration herausstellen lassen:

1. Striatum, Nucleus ruber + Substantia nigra, Nucleus dentatus cerebelli, Globus pallidus, Thalamus.

2. Medulla oblongata, Mittelhirn als Ganzes, Großhirn- und Kleinhirnrinde.

3. Großhirn- und Kleinhirnmark.

Der Lfl.-Gehalt der Großhirnrinde ist in allen Teilen der Großhirnoberfläche der gleiche. Die Kleinhirnrinde unterscheidet sich nicht von der Großhirnrinde.

Noch unveröffentlicht sind Untersuchungen über den Lfl.-Gehalt des gesunden *Rückenmarks*. Es wurden die einzelnen Rückenmarksabschnitte getrennt untersucht, aber keine wesentlichen Unterschiede festgestellt (siehe Tabelle 1). Das Halsmark enthält in allen 3 Versuchen am meisten Lfl., das Lendenmark in 2 Versuchen etwas mehr als

Tabelle 1. Lactoflavingehalt einzelner Rückenmarksabschnitte in  $\gamma/g$  Feuchtgewicht.  
(Die prozentuellen Verhältniszahlen sind fettgedruckt.)

Versuchs-Nr.		Halsmark	Brustmark	Lendenmark
42a	normal	2,80 100	2,62 93	2,70 96
44a	normal	2,85 100	2,65 93	2,62 92
44b	normal	2,85 100	2,30 81	2,55 90
42b	funiculäre Myelose	2,67 100	2,48 93	2,65 99
41	Tabes dorsalis	2,80 100	2,42 86	2,50 89
26	chronische Poliomyelitis	—	3,1	—

das Brustmark. Es ist anzunehmen, daß für den größeren Lfl.-Gehalt des Hals- und Lendenmarks die stärkere Entwicklung der grauen Substanz in diesen Rückenmarksabschnitten maßgebend ist. Die absolute Höhe des Lfl.-Gehaltes im Rückenmark entspricht der der zweiten Gruppe der Gehirnteile (Medulla oblongata, Mittelhirn, Großhirnrinde).

Der Vollständigkeit halber wurden auch im *Liquor* quantitative Bestimmungen durchgeführt, und zwar nach der Anreicherungs-methode mit Bleisulfid. (Methode von *Emmerie*.) Es wurden 6mal Mengen von ungefähr 40 ccm von lumbalem Liquor untersucht; der Liquor wurde gewonnen bei Encephalographien, die bei verschiedenen Epileptikern vorgenommen wurden. Es war in keiner Probe, nicht einmal spurenweise, Lfl. nachweisbar. Dieses Ergebnis nimmt nicht wunder, weil bekanntlich auch Blut nur äußerst geringfügige Mengen von Lfl. enthält. Im Gegensatz zum Gewebe sind also die Körperflüssigkeiten Blut und Liquor sehr Lfl.-arm bzw. überhaupt frei von Lfl.

Nachdem die Lfl.-Verteilung im menschlichen Gehirn festgestellt war, gingen wir, unserem Plan entsprechend, dazu über, Versuche zur Bestimmung der cyanresistenten Restatmung im *Warburg*schen Atmungsapparat anzustellen. Dazu konnten naturgemäß nur frische, also Tiergehirne verwendet werden. Wir untersuchten zerschnittenes Hirngewebe von Meerschweinchen aus den wichtigsten Hirnteilen. Wegen der Kleinheit der Dimensionen konnten natürlich nicht alle Hirnpartien, die beim Menschen auf Lfl. untersucht wurden, geprüft werden. Betrachtet man zuerst den absoluten Sauerstoffbedarf vor der Cyanvergiftung, also die Größe der Hauptatmung, so ergibt sich folgendes: Das Striopallidum hat immer den größten Sauerstoffbedarf; in gleicher Höhe bewegt sich der Thalamus; dann folgt der Reihe nach Medulla oblongata, Mittelhirn und Rinde, während die Marksubstanz wieder an letzter Stelle aufscheint. Für unsere engere Fragestellung maßgebend war aber die Höhe der cyanresistenten Atmung. Berechnet man das Verhältnis Restatmung in Prozent der Hauptatmung, so ergibt sich, daß die Restatmung im Gehirn ungefähr ein Zehntel der Hauptatmung ausmacht, was auch mit den von anderen Autoren ermittelten Werten übereinstimmt. Obwohl die Hauptatmung im Striopallidum an und für sich hoch ist, war auch die Restatmung in Prozent der Hauptatmung größer als in allen anderen Hirnteilen. Dann folgt konstant in allen Versuchen der Reihe nach Thalamus und Großhirnrinde, Medulla oblongata, Mittelhirn und endlich Großhirnmark. Beim Vergleich mit dem Lfl.-Gehalt erweist sich so die Höhe der Restatmung beim Tier als direkt proportional dem Lfl.-Gehalt in den entsprechenden Gehirnteilen des Menschen.

Betrachtet man aber das Verhältnis Medulla oblongata : Großhirnrinde, dann scheint allerdings ein von der sonstigen guten Übereinstimmung abweichendes Verhalten vorzuliegen. Die Medulla oblongata ist

nämlich beim Menschen Lfl.-reicher als die Großhirnrinde, die Restatmung beim Tier ist aber in der Großhirnrinde höher. Zur Aufklärung dieses scheinbaren Widerspruchs führten wir beim Meerschweinchen in diesen Hirnabschnitten Lfl.-Bestimmungen durch, da wir es für möglich hielten, daß bei diesem Tier diesbezüglich andere Verhältnisse vorliegen als beim Menschen. Es zeigte sich, daß die Großhirnrinde beim Meerschweinchen tatsächlich Lfl.-reicher ist als der Hirnstamm. Der scheinbare Widerspruch ist daher dahingehend aufgeklärt, daß beim Nagetier die Großhirnrinde durch ihren verhältnismäßig hohen Lfl.-Gehalt aus der beim Menschen aufgestellten Reihe herausfällt. Es ist somit der Schluß berechtigt, daß *der Lfl.-Gehalt sich in den von uns untersuchten Gehirnteilen durchgängig direkt proportional der Restatmung verhält*. Die Parallelität geht soweit, daß auch annähernd richtige Rückschlüsse auf das quantitative Verhalten möglich sind.

### Beitrag zum Mechanismus der Flavinatmung des Hirngewebes.

Es folgt die Besprechung weiterer eigener Untersuchungen, die über den genaueren Mechanismus der Flavinatmung im ZNS. Aufschluß geben dürften. Wenn das Lfl. für das Stoffwechselgeschehen des in seiner physiologischen Atmung geschädigten Hirngewebes wirklich von so großer Bedeutung ist, so müßte man, bei entsprechender Abänderung oder Entziehung des durch Lfl. oxydierbaren Substrates auch eine Änderung der Atmung erwarten. Auf Grund chemischer Untersuchungen war anzunehmen, daß das Flavinenzym bei Schädigung der Hauptatmung Brennstoffe aus der Zuckergruppe verbrennt. Wir machten nun Atmungsversuche in der früher besprochenen Anordnung, ließen aber in der Suspensionsflüssigkeit die Glucose weg. Dabei zeigte sich, daß die Restatmung schon nach kurzer Zeit, und zwar nach 10 Min., in allen Proben erlischt. Dies mußte erhärtet werden an einfachen Ansätzen, wobei gleiches Ausgangsmaterial suspendiert in glucosehaltiger und glucosefreier physiologischer Kochsalzlösung geprüft wurde. Auch der Einfluß von Phosphatzusatz (Phosphatpuffer nach *Sörensen* von pH 7,6 mol/100 in der Endverdünnung) wurde untersucht. Es zeigte sich, daß die Hauptatmung (R) ohne und mit Glucosezusatz in gleichem Ausmaß abläuft; die Anwesenheit von Glucose spielt also dabei keine Rolle. Nach Blausäurevergiftung ist aber die Atmung ( $R_{CN}$ ) *ohne* Glucose in der Suspensionsflüssigkeit viel geringer und erlischt viel früher als in den Ansätzen *mit* Glucosezusatz, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht. Dies wird besonders deutlich, wenn man die Verhältnisse kurvenmäßig darstellt (s. Abb. Kurve 1). Phosphatzusatz bewirkt nur eine geringe Steigerung gegenüber den Proben ohne Phosphat.

Da bei Mangel an Glucose als Substrat keine Restatmung oder eine solche nur für kurze Zeit möglich ist, war anzunehmen, daß *die cyan-*

*resistente Restatmung im Gehirn sich im wesentlichen der Glucose als Verbrennungssubstrat bedient.* Daß dies für das ZNS. in dem der Stoffwechsel

Tabelle 2. Gewebsatmung von Gehirngewebe vor und nach Vergiftung mit KCN bei verschiedenen Ansätzen.

R bzw. R<sub>CN</sub> bedeutet  $\frac{\text{cmm O}_2}{100 \text{ mg Feuchtgewicht. 60 Min.}}$  vor bzw. nach Cyanvergiftung. Die fettgedruckten Zahlen bedeuten  $\frac{R}{R_{CN}}$  in Prozent.  
Die Zahlen in Klammern bedeuten Dauer der Restatmung in Minuten, wenn diese vor Beendigung der Versuchsperiode (60 Min.) erlosch.

		Versuchs-Nr.					Mittelwert
		17	18	21a	25	28	
NaCl	R . . .		113	90		166	3,2
	R <sub>CN</sub> . .	3,7 (35)	3,6 (20)	1,2 (20)		8,5 (30)	
	% . . .		3,2	1,3		5,1	
NaCl + Phosphat	R . . .		118		178	153	5,0
	R <sub>CN</sub> . .	4,2	4,9 (30)		9,4 (40)	8,4 (30)	
	% . . .		4,2		5,3	5,5	
NaCl + Glucose	R . . .		113	89	195	163	10,1
	R <sub>CN</sub> . .	11	—	5,8	25	17,8	
	% . . .		—	6,6	12,8	10,9	
NaCl + Phosphat + Glucose	R . . .		114		204	148	12,5
	R <sub>CN</sub> . .	11	15,2		24	18,2	
	% . . .		13,3		11,8	12,3	

im wesentlichen ein Zuckerstoffwechsel ist, von besonderer Bedeutung sein muß, liegt auf der Hand. Auf Grund fremder<sup>1</sup> und eigener Unter-

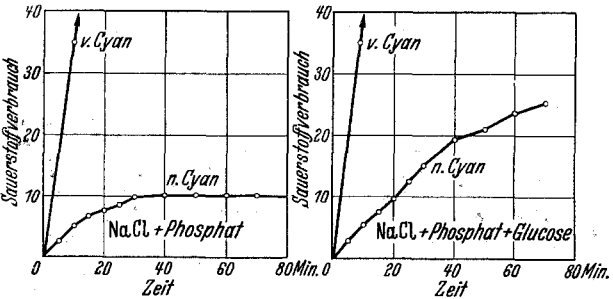


Abb. 1. Sauerstoffverbrauch vor und nach Cyanvergiftung (Vers.-Nr. 25).

suchungen ergibt sich somit kurz zusammengefaßt folgendes Bild von der Funktion des gelben Atmungsfermentes: Bei intakter Hauptatmung fungiert das überall vorhandene Flavinenzym trotz seiner Fähigkeit mit

<sup>1</sup> Siehe Oppenheimers Handbuch der Fermente, Suppl. Bd. II, 1939.

Sauerstoff direkt zu reagieren, fast gar nicht als terminales Atmungsferment, sondern beinahe nur als Zwischenkatalysator. Tatsächlich dominiert dann nach Warburg das Häminsystem. Im Kohlehydratstoffwechsel greift es nur in den anoxybiontischen Vorbereitungsstoffwechsel ein, wobei es gewisse Zuckerabbaustoffe oxydiert. Umgekehrt treten bei geschädigtem Häminsystem zur Aufrechterhaltung der an sich stark herabgesetzten Atmung Prozesse hervor, die bei der Hauptatmung unterdrückt sind, und zwar vor allem solche, die durch das Flavinferment katalysiert werden. Das gelbe Ferment fungiert dann als terminales Atmungsferment, überträgt also Wasserstoff direkt auf molekularen Sauerstoff. Dabei oxydiert es ausschließlich Brennstoffe

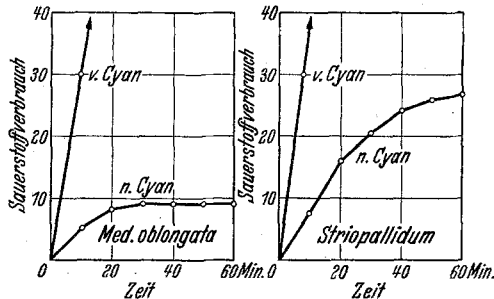


Abb. 2. Sauerstoffverbrauch der Medulla oblongata vor und nach Cyanvergiftung bei 0,005% Glucose (Vers.-Nr. 19 h).

der Zuckergruppe. Der Vorgang ist wahrscheinlich der, daß sonst eingehaltene komplizierte Reaktionsketten übersprungen werden und die zahlreichen oxybiontischen Zwischenstufen gleichsam auf wenige Stufen zusammenschrumpfen.

Nachdem wir die Abhängigkeit der Restatmung vom verfügbaren Zucker untersucht hatten, fragten wir uns, welche Beziehungen zur Flavinkonzentration im Gewebe bestehen. In früher besprochenen Versuchen wurde bereits gezeigt, daß der jeweilige Lfl.-Gehalt im Gewebe die Höhe der Restatmung bestimmt. Auf Grund der festgestellten Bedeutung der Glucose für die Restatmung war nun anzunehmen, daß die Abhängigkeit der Restatmung (vom Lfl.-Gehalt) bei geringer verfügbarer Glucosemenge noch deutlicher in Erscheinung treten würde. Wir meinten also, daß bei sehr geringen Glucosekonzentrationen Hirnproben, die von vornherein einen stärkeren Lfl.-Gehalt haben, länger atmen würden als Lfl.-arme. Tatsächlich stellt bei einer Suspension in 0,005% Glucose die Lfl.-arme Medulla oblongata des Meerschweinchens ihre an und für sich geringe Restatmung schon nach 20 Min. vollkommen ein, während das Lfl.-reichere Striopalidum während der ganzen Versuchsperiode (60 Min.) weiter atmet (siehe Abb. Kurve 2, als Beispiel von 3 gleichartigen Versuchen). Die Differenzen in der Restatmung,



wie sie bei Suspension in überschüssiger Glucose bei den einzelnen Gehirnteilen in Abhängigkeit von ihrem Lfl.-Gehalt beobachtet werden, sind somit bei minimalen Glucosekonzentrationen noch wesentlich deutlicher zu beobachten.

### Therapeutische Möglichkeiten.

Es ist also ein gewisses Maß von Lfl. und Glucose im Gewebe die notwendige Voraussetzung für eine gut funktionierende Restatmung. Ob dieses ausreichende Maß von Lfl. im Gewebe präformiert ist oder künstlich von außen zugeführt wird, ist anscheinend gleichgültig, wie wir dies in unseren eingangs besprochenen Versuchen gezeigt haben. Es scheint uns damit die Grundlage und die Berechtigung für ein therapeutisches Vorgehen gegeben zu sein. Dies kommt einmal in Frage bei CO-Vergiftungen, bei denen Lfl. zusammen mit größeren Mengen von Glucose angewendet werden sollte. Wir stellten uns aber auch vor, daß Lfl. aktivierend auf eine Atmung einwirken müßte, die nicht durch CO herabgesetzt ist, sondern durch krankhafte Prozesse, die mit einer Störung der Struktur einhergehen. Versucht man durch Verreiben von Tiergehirnen eine solche Zerstörung der Struktur experimentell nachzuahmen, so wirkt Lfl. in jedem Fall fördernd auf die absolut natürlich sehr geringe Gewebsatmung ein (*Fleischmann* und *Pichler*). Wegen der starken Verringerung der Sauerstoffaufnahme und der Erhöhung derselben nach Lfl.-Zusatz war anzunehmen, daß also auch bei einer Schädigung der Zellstruktur in erster Linie der Blausäure empfindliche Anteil des Atmungssystems blockiert wird. Es ist denkbar, daß die Hirnteile, die infolge Zirkulationsstörung relativ anoxämisch und daher funktionsuntüchtig sind, durch Lfl. eine Verbesserung ihres oxydativen Zellstoffwechsels und damit ihrer Funktion erfahren. Es könnte also im kranken Gehirngewebe Zufuhr von Lfl. als Hilfskatalysator der Zellatmung den Ausfall in Oxydation und Funktion wenigstens zum Teil ersetzen. Dabei dürfte dem Lfl. als physiologischem Katalysator gegenüber anderen körperfremden Katalysatoren eine besondere Bedeutung zukommen. Diese theoretisch mögliche Indikation des Lfl. ist in der klinischen Neurologie noch so gut wie gar nicht ausgebaut. Die bisher von uns durchgeführten therapeutischen Versuche lassen noch kein abschließendes Urteil zu. Wesentlich besser ausgebaut ist die Indikation des Lfl. in der inneren Medizin. Morbus Addison, Lebercirrhose, Herzkrankheiten mit Stauungserscheinungen und andere Erkrankungen zeigen nach *Albrich* und *Beigelböck* auf Lfl.-Medikation Besserung des klinischen Bildes, so daß die Autoren bei Berücksichtigung ihrer tierexperimentellen Untersuchungen dem Lfl. eine Schutzfunktion für die Parenchymzelle, ja darüber hinaus sogar eine Steigerung normaler Zellfunktionen zuschreiben.

### Untersuchungen über die Konstanz des Gehirnlactoflavins.

Die Ergebnisse der quantitativen Lfl.-Untersuchungen normaler menschlicher Gehirne wie auch die später zu besprechenden Resultate bei kranken Gehirnen lassen keine wesentliche Streuung erkennen, so daß man annehmen darf, der Lfl.-Gehalt im Gehirn werde unter verschiedensten Bedingungen relativ konstant erhalten. Da nun etwaige stärkere Schwankungen der Lfl.-Konzentration dessen Funktion im Gewebstoffwechsel in Frage stellen würden, wurde experimentell das Verhalten des Gehirn-Lfl. untersucht bei Bedingungen, unter denen noch am ehesten eine Verringerung oder Vermehrung zu erwarten war. Als solche kommen in Betracht einerseits Lfl.-freie Ernährung und andererseits künstliche Zufuhr zum Lfl.

Zu diesem Zweck wurde eine Gruppe von Meerschweinchen durch 2 Monate Vitamin B 2 frei ernährt <sup>1</sup>, eine zweite Gruppe ebenso ernährt, nur wurde 3 Tage vor der Tötung täglich 1 mg Lfl.-Phosphorsäure <sup>2</sup> injiziert, eine dritte Gruppe, die als Kontrolle diente, erhielt das übliche Futter. Die gleichnamigen Gehirnteile einer Gruppe wurde, damit eine zur Bestimmung notwendige Menge zur Verfügung stand, jeweils zu einer Probe vereinigt. Das Ergebnis, über das Tabelle 3 Aufschluß gibt, läßt

Tabelle 3. Lactoflavin-Gehalt von Meerschweinengehirnen nach Lactoflavin-freier Ernährung und Lactoflavin-Speicherung in  $\gamma/g$ .

Versuchs-Nr. 31	Großhirnrinde und Mark	Kleinhirn	Stammganglien	Hirnstamm
Kontrolltiere (4) . . . .	2,5	2,45	2,95	2,62
Lactoflavinfrei ernährte Tiere (6) . . . . .	2,55	2,5	3,1	2,5
Lactoflavinfrei ernährte Tiere durch 3 Tage mit Lactoflavin angereichert (4). . . . .	2,2	2,4	2,9	2,3

keine wesentlichen Unterschiede im Lfl.-Gehalt des Gehirns bei den einzelnen Gruppen erkennen. Die Lfl.-frei ernährten Tiere zeigen praktisch die gleichen Werte wie die Kontrolltiere; die mit Lfl.-gespeicherten weisen überraschenderweise einen Lfl.-Gehalt auf, der in allen Gehirnteilen sogar ein wenig geringer ist als bei den Lfl.-frei ernährten Tieren. Diese Differenz hätten wir vernachlässigt, wenn nicht von anderer Seite (s. *Beiglböck*) darüber berichtet worden wäre, daß auch bei anderen

<sup>1</sup> Die Kost bestand aus Reis oder Graupen, die vorher 4 Stunden lang gekocht wurden; zugelegt wurde Lfl.-freies Grünfutter, z. B. Schnittlauch, Porree, Futterrüben usw.

<sup>2</sup> Wir danken der Firma Bayer für die freundliche Überlassung der Präparate.

Vitaminen die Speicherung nur bis zu einem gewissen Grad der Anreicherung in den inneren Organen betrieben werden kann und daß dann aber eine deutliche Abnahme des Vitamingehalts erfolgt. *Beiglböck*, der dieses anscheinend paradoxe Verhalten auch für das Vitamin B 2 an der Leber nachgewiesen hat, meint, daß das Vitamin dann im Körper zerstört oder daß es in eine Speicherform übergeführt wird, die dem Nachweis entgeht. Über die Speicherungsfähigkeit des Gehirns für Lfl. liegen auch Ergebnisse der direkten mikroskopischen Beobachtung mit Hilfe des Fluoreszenzverfahrens vor. *Hirth* und *Wimmer* fanden nach Lfl.-Zufuhr eine starke Anreicherung des Lfl. in dem Reticuloendothel der parenchymatösen Organe. Auffällig ist dabei nur, daß die Organe Lunge und Milz, die normal weniger Lfl. als das Gehirn enthalten, nach künstlicher Zufuhr von Lfl. diesen Stoff dann in größerer Menge enthalten als das Gehirn, was also einer geringeren Speicherungsfähigkeit des Gehirns für Lfl. entsprechen würde.

Da bekanntlich auch beim Tod infolge Vitamin B 2-Avitaminose die Organe, besonders die Leber, noch beträchtliche Mengen von Lfl. enthalten, und da auch bei Vitamin B 2-loser Kost das Gehirn-Lfl. nicht vermindert ist, kann man 2 Formen von Lfl. unterscheiden: 1. ein nicht mehr reduzierbares und zäh festgehaltenes „Organlactoflavin“ und 2. ein „Vorrats- oder Depotlactoflavin“.

Ohne auf das oben beschriebene, scheinbar paradoxe Verhalten des chemisch untersuchten Organ-Lfl. nach künstlicher Speicherung einzugehen, kann man sagen, daß sowohl die eigenen chemischen Untersuchungen wie die fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen von *Hirt* und *Wimmer* dagegen sprechen, daß eine nennenswerte Speicherung von Lfl. im Gehirn stattfindet, und weiter — was für unsere Fragestellung wichtig ist — daß eine längerdauernde Lfl.-freie Ernährung keine Verminderung des Gehirn-Lfl. im Gefolge hat. *Das Gehirn erhält also seinen Lfl.-Gehalt konstant.*

Es war noch zu untersuchen, ob nicht kurzdauernde Veränderungen, wie z. B. *HCN*- oder *CO*-Vergiftung, die ja mit einer stärkeren Beanspruchung des Flavinsystems im Gewebe einhergehen, eine Veränderung des Lfl.-Gehaltes mit sich bringen. Nach Versuchen von *Pett* steigt in der Hefe bei *HCN*-Vergiftung, also bei Inkrafttreten der eigentlichen Flavinatmung der Flavingehalt an. In unseren Versuchen wurden, um eine längerdauernde Vergiftung zu erreichen, 4 Kaninchen durch einige Tage subletale Dosen von *KCN* verabreicht und die Dosis gesteigert, bis der Tod eintrat. Der Lfl.-Gehalt der einzelnen Gehirnteile ist aber gleich den von Kontrolltieren (siehe unsere erste Arbeit, Tabelle 6).

Aus diesen Versuchsreihen sowie den nun folgenden Befunden muß geschlossen werden, daß *unter pathologischen Bedingungen nicht mit einer solchen quantitativen Veränderung des Lfl.-Gehaltes des Gehirns zu*

*rechnen ist, daß sie die Aufrechterhaltung der Funktion des Lfl. in Frage stellen würde.*

### Lactoflavingehalt bei Erkrankungen des menschlichen Gehirns.

Es wurden im ganzen 9 Gehirne untersucht. Über die einzelnen Diagnosen und die Ergebnisse gibt die Tabelle 4 Aufschluß. Bei dem ersten in der Tabelle angeführten Fall (Nr. 4), einer Myasthenie, sind die

Tabelle 4. Lactoflavingehalt bei Erkrankungen des Großhirns,

Ver- suchs- Nr.	Diagnose	Striatum	Glob. pallidus
4	Myasthenie, leichte Hirnschwellung, Atemlähmung	2,5 100	
26	Bronchus-Ca. mit Metastasen im Kleinhirn, Atemlähmung	2,9 100	
32	Leuchtgasvergiftung	4,1 100	4,3 105
33	Leuchtgasvergiftung	4,2 100	3,9 93
34	Akute Psychose, Hirnschwellung	4,1 100	
35	Delirium acutum, Hirnschwellung	3,5 100	
36	Chronische Poliomyelitis, Atemlähmung	3,72 100	
37	Schizophrenie (paranoide Verlaufsform)	3,4 100	
45	Katatonie, Hirnschwellung	3,6 100	
Streuung und Prozent-Mittelwerte von Nr. 32—37 und 45		3,4—4,1 100	3,9—4,3 99

Streuung und Prozent-Mittelwert bei gesunden Gehirnen	3,51—4,75 100	<sup>zum</sup> 3,4—4,6 91,6
--	------------------	-----------------------------------

Lfl.-Werte am niedrigsten von allen bisher untersuchten Gehirnen. Da die Patientin an einer Atemlähmung zugrundeging und das Gehirn eine mäßige Schwellung aufwies, war daran zu denken, daß eines dieser beiden Momente die Ursache dieser abnorm niedrigen Werte war. In einem weiteren Fall, einem Bronchuscarcinom mit einer Metastase im Kleinhirn, der an einer zentralen Atemlähmung infolge einer akut auftretenden Hirnschwellung mit Verquellung der Cisterna cerebellomedullaris und Druck auf die Medulla oblongata ad exitum kam, war ebenfalls der

Lactoflavingehalt äußerst gering. Dieser Fall kann aber aus folgenden Gründen nicht zur Klärung der Frage, ob eine präterminale Asphyxie eine Lfl.-Verminderung des Gewebes zur Folge hat, herangezogen werden: Die sehr große Metastase im Marklager des Kleinhirns hatte einen Lfl.-Gehalt, der den sonst in der weißen Substanz gefundenen Wert nicht nur weit überschreitet, sondern der sogar noch wesentlich höher war, als der des Striatums dieses Gehirns. *Leemann* fand in einer ausgedehnten

Psychosen und Vergiftungen in  $\gamma/g$ .

Nucleus dentatus	Thalamus	Medulla oblong.	Großhirnrinde	Großhirnmark
2,5 100		1,7 68		
Metastase 3,9 134		2,7 93		1,4 48
4,1 100	3,9 95	2,9 71	2,7 66	2,0 49
3,9 93	3,7 88	2,82 67	2,25 53	2,1 50
		3,25 79	2,5 61	2,0 49
		2,4 69	2,0 57	1,9 54
		3,0 81	2,48 67	1,95 52
			2,3 68	1,88 55
			(Durchschnitt)	
	3,2 89		2,5 69	1,78 49
3,9—4,1 97	3,2—3,9 91	2,4—3,25 71	2,0—2,7 63	1,78—2,1 51

## Vergleich.

3,85 99	3,4—3,48 89	2,15—3,35 72,8	2,4—2,8 67,5	1,47—1,90 44,2
------------	----------------	-------------------	-----------------	-------------------

Untersuchungsreihe, daß das Krebsgewebe einen abnorm hohen Lfl.-Gehalt aufweist, während das betreffende Muttergewebe viel weniger Lfl. enthält als normal. Das Krebsgewebe zieht also gleichsam auf Kosten des umliegenden Gewebes Lfl. an sich. Das in dem Fall Nr. 26 beobachtete Verhalten entspricht also ganz dem bei Carcinomen der Brust- und Bauchorgane. Diese Tatsache ist nach *Leemann* ein Ausdruck der vermehrten Zellneubildung. Es wäre aber durchaus denkbar, daß auch der veränderte Stoffwechsel im Tumorgewebe entsprechend den *Warburgs*chen

Befunden die Ursache des veränderten Lfl.-Gehalts ist. Bei einem 3. Fall, einer chronischen Poliomyelitis (Nr. 36), der ebenfalls an einer zentralen Atemlähmung starb, ist der Lfl.-Gehalt des Gehirns normal. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die Asphyxie die Ursache des verringerten Lfl.-Gehaltes bei dem erstzitierten Fall von Myasthenie ist.

3 weitere Fälle mit Schwellung des Gehirns, und zwar 2 akute Psychosen und 1 Katatonie (Nr. 34, 35, 45), zeigten ein durchaus normales Verhalten des Gehirn-Lfl. Da auch die Hirnswellung nicht zu einer Verminderung des Gehirn-Lfl. führt, ist der niedrige Lfl.-Gehalt des Falles von Myasthenie vorläufig unaufgeklärt.

2 Fälle von Leuchtgasvergiftung zeigten durchaus normale Werte, wobei daran erinnert sei, daß auch bei den tierexperimentellen Untersuchungen eine langsame Vergiftung mit Blausäure den Lfl.-Gehalt des Gehirns nicht verändern konnte. Auch ein Fall von Schizophrenie (paranoide Verlaufsform) zeigt Lfl.-Werte innerhalb der bei gesunden Gehirnen gefundenen Grenzen. Die von einzelnen Rindenpartien dieses Gehirns entnommenen Proben aus dem Stirnlappen, der Zentralregion, dem Parietal- und Temporallappen zeigen identische Werte (2,23, 2,30, 2,32, 2,28  $\gamma/g$ ). Wenn man von den beiden erstgenannten Fällen absieht, wichen die untersuchten Gehirne nicht in nennenswerter Weise von den bei den Normalgehirnen gefundenen Lfl.-Konzentrationen ab, wie aus dem Vergleich der bei beiden Serien gefundenen Maximal- und Minimalwerten, sowie den prozentuellen Mittelwerten eindeutig hervorgeht.

Auch das Lfl. im Rückenmark bei den 3 untersuchten Fällen von Rückenmarkskrankheiten entspricht dem normalen Gehalt (siehe Tabelle 1 unten). Wenn auch das bisher untersuchte Material noch kein abschließendes Urteil zuläßt, so spricht es doch in dem Sinn, daß *auch Erkrankungen des ZNS. dessen Lfl. nicht beeinflussen* und daß jeder Teil des ZNS. den ihm eigentümlichen Lfl.-Gehalt quantitativ unverändert festhält.

### Vergleich zwischen Lactoflavin- und Eisengehalt des Gehirns.

Da es möglich schien, daß sich auf Grund der früher erörterten stoffwechselbiologischen Gesichtspunkte Beziehungen zu einem anderen Stoff im Gehirn, nämlich dem Eisen, ergeben würden, erschien es zweckmäßig, den Lfl.-Gehalt der einzelnen Teile mit ihrem Eisengehalt zu vergleichen, der durch die histochemischen Untersuchungen von *Spatz* genau bekannt ist.

In der Tabelle 5 sind die einzelnen Gehirnteile nach der Höhe des Eisen- bzw. Lfl.-Gehalts geordnet. In der 1. und 2. Spalte findet sich eine Reihung der einzelnen Gehirnteile, nach der Höhe des Eisen- bzw. Lfl.-Gehalts geordnet. In der 3. und 4. Spalte findet sich eine Reihung

der einzelnen Gehirnteile nach der von uns erhobenen Größe der Hauptatmung und der cyanresistenten Restatmung. Die Reihung nach dem Eisengehalt erfolgt nach der von *Spatz* beobachteten Intensität der Eisenreaktion an der unfixierten Hirnscheibe bei makroskopischer Betrachtung. Diejenigen Hirnteile, in denen eine Lfl.-Bestimmung wegen

Tabelle 5.

Eisengehalt (histochemisch nach <i>Spatz</i> )	Lactoflavingehalt	Hauptatmung (Eisenatmung beim Tier)	Restatmung (Flavinatmung beim Tier)
I Glob. pallidus Subst. nigra	I Striatum		
IIa Nucl. ruber Nucl. dentatus	Nucl. ruber + Subst. nigra (isoliert) Nucl. dentatus	Striopallidum	Striopallidum
IIb Striatum	Glob. pallidus Thalamus	Thalamus	Thalamus
III Thalamus Großhirn- und Kleinhirnrinde Vierhügelplatte Brücke und Medulla obl. (Haube)	II Medulla obl. Mittelhirn (als Ganzes) Großhirn- und Kleinhirnrinde	Medulla obl. Mittelhirn Großhirnrinde	Großhirnrinde Medulla obl. Mittelhirn
	III Großhirn- und Kleinhirn- mark	Großhirnmark	Kleinhirnmark

ihrer Kleinheit nicht durchführbar war, sind in der Spalte „Eisengehalt“ weggelassen. Die Aufstellung von 3 Gruppen in der Spalte „Lactoflavingehalt“ erschien gerechtfertigt durch die Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen (siehe S. 268).

Betrachtet man die Tabelle, so fällt vor allem auf, daß die Zentren des extrapyramidalen Systems nicht nur ein Maximum an Eisen aufweisen, sondern auch an Lfl. Die Zentren der 1. und 2. Gruppe nach *Spatz* entsprechen unserer 1. Gruppe, also den am Lfl.-reichsten Gebilden; zu diesen gehört allerdings auch der Thalamus. Der quantitativ größte Teil des extrapyramidalen Systems, nämlich das Striopallidum, hat nach unseren Untersuchungen am Nagetiergehirn auch den weitaus größten Sauerstoffbedarf vor und nach Cyanvergiftung (Hauptatmung und Restatmung). Auf diesen Punkt werden wir später zu sprechen kommen.

Überblickt man das Verhältnis in den übrigen Gehirnteilen, so ergibt sich folgendes: Die in ihrem Lfl.-Gehalt nur unwesentlich differierenden Teile unserer 2. Gruppe entsprechen den Zentren der 3. Gruppe nach *Spatz* mit Ausschluß des Thalamus. Die weiße Substanz ist am ärmsten

an Lfl. und fast vollkommen frei an histochemisch nachweisbarem Eisen. *Die Parallelität im Eisen und Lfl.-Gehalt ist also eine weitgehende.* Diese Parallelität bezieht sich auf die Aufeinanderfolge; bei der Aufstellung quantitativer Relationen würde sich ein Unterschied insofern ergeben, als im Eisengehalt der einzelnen Hirnteile größere Unterschiede bestehen als im Lfl.-Gehalt. Während das Striatum 2—2 $\frac{1}{2}$ mal soviel Lfl. enthält als die Marksubstanz, ist sein Eisengehalt nach einer Angabe von *Tingey* 3—5mal so groß als der der Rinde, wobei aber noch zu berücksichtigen ist, daß es noch eisenärmere Gehirnteile gibt als die Rinde.

*Beziehungen zwischen dem Eisengehalt und der Hauptatmung*, also der Höhe des Sauerstoffbedarfs der einzelnen Gehirnteile im *Warburg*-schen Atmungsapparat ist auf Grund der *Warburg*-schen Untersuchungen anzunehmen. Es ist ja die Hauptatmung nichts anderes als die durch das Häminsystern katalysierte Gewebsatmung. Solche Beziehungen bestehen, da im eisenreichen Striopallidum ein Maximum, im Großhirnmark mit fast negativer Eisenreaktion ein Minimum von Sauerstoffbedarf besteht und die Gruppe Medulla oblongata, Mittelhirn und Rinde mit fast identischen Werten, im wesentlichen den Zentren 3. Ordnung nach *Spatz* entsprechend, dazwischenliegt. Es wird — wenn hier Rückschlüsse von den Verhältnissen beim Tier auf die des Menschen zulässig sind — dadurch eine Bestätigung geliefert, zu der vor allem von *Spatz* ausgesprochenen Annahme, daß dem Gehirneisen eine Rolle bei der Zellatmung zukommt und daß die Zentren, welche sich durch einen besonders hohen Eisengehalt auszeichnen, auch der Ort besonders intensiver Oxydationsprozesse sind. Als Betätigung für diesen Sachverhalt hat auch die von *Huszak* festgestellte Verteilung des Cytochroms im Gehirne zu gelten, dessen Rolle bei der Eisenatmung bereits angedeutet wurde. Es findet sich z. B. besonders stark in den „zentralen grauen Kernen“, vor allem in der Substantia nigra, gar nicht in der weißen Substanz. Dieser Befund ist hier insofern von Wichtigkeit, als nach *Keilin* ein Parallelismus zwischen dem Gehalt an Cytochrom (und Indophenoloxydase) einerseits und Aktivität der Zellatmung andererseits besteht. Auf die Frage, ob das histochemisch nachweisbare Eisen tatsächlich „Funktionseisen“ ist, wollen wir hier nicht näher eingehen; siehe diesbezüglich *Spatz*<sup>1</sup> und die Befunde von *Tingey*, nach dem der Ausfall der chemischen Bestimmung derjenigen Eisenfraktion, die nicht an Hämatin gebunden ist, stets in Übereinstimmung gefunden wurde mit dem Ausfall der histochemischen Eisenreaktion. Übrigens sprechen ja auch unsere Befunde dafür, daß es sich bei dem histochemisch faßbaren Eisen um „Funktionseisen“ handelt.

*Zwischen der Konzentration des Gehirn-Lfl. und der Höhe der Restatmung* besteht auch bezüglich der quantitativen Verhältnisse eine

<sup>1</sup> *Spatz, H.*: Z. Neur. 77, 376 (1922).



weitgehende Parallelität; diese Frage war das Hauptthema unserer ersten Arbeit und wurde auch auf S. 269—270 dieser Arbeit kurz abgehandelt.

Beim *Vergleich zwischen den Eisen- und Lfl.-reichen Gehirnteilen* finden sich gewisse *Abweichungen* von der sonst bestehenden Parallelität, die vermerkt zu werden verdienen; der Globus pallidus steht bekanntlich bezüglich des Eisenreichtums an der Spitze, während das Striatum der eisenärmste Teil der 2. Gruppe nach *Spatz* ist. Das Striatum erweist sich im Gegensatz dazu am Lfl.-reichsten, während der Globus pallidus durchschnittlich um fast 10% weniger Lfl. enthält. Weiter verdient hervorgehoben zu werden, daß der Thalamus, von *Spatz* in die 3. Gruppe eingereiht, mit zu den Lfl.-reichsten Gehirnteilen gehört.

### Über Gehirnlactoflavin und Gehirneisen während der phylogenetischen und ontogenetischen Entwicklung.

Eine besondere Besprechung muß dem Vergleich zwischen den Verhältnissen bei menschlichen und tierischen Gehirnen gewidmet werden. Bereits in unserer ersten Arbeit konnten wir ein abweichendes Verhalten im Lfl.-Gehalt des Hirnstammes und der Großhirnrinde beim Menschen und Nagetier feststellen; die Großhirnrinde ist nämlich beim Nagetier Lfl.-reicher als der Hirnstamm, während beim Menschen das Verhältnis umgekehrt ist. Es hält also der Lfl.-Gehalt der Großhirnrinde gleichsam mit der mächtigen Entwicklung derselben beim Menschen nicht Schritt. In gewissem Ausmaß scheint dies auch für das Eisen zu gelten; nach *Spatz* weist die Rinde, die beim Menschen in die eisenhaltigen Zentren 3. Ordnung gehört, bei den von ihm untersuchten höheren Säugern eine gleich intensive Reaktion auf wie die Zentren der 2. Ordnung. Danach wäre zu schließen, daß die Rinde beim Tier — abgesehen davon, daß die Reaktionen viel schwächer ausfallen als beim Menschen — verhältnismäßig eisenreicher ist als beim Menschen. Es hat also den Anschein, als ob die Rinde mit zunehmender Differenzierung in der aufsteigenden Säugetierreihe beim Vergleich mit anderen Gehirnteilen verhältnismäßig an Lfl. und scheinbar auch an Eisen verarmt.

Dies gibt Anlaß, den Eisen- und Lfl.-Gehalt des gesamten Gehirns beim Menschen und bei *Tieren* — soweit wir darüber Kenntnis haben — einer vergleichenden Betrachtung zu unterziehen. Nach *Spatz* ist die *Eisenreaktion* bei der Maus negativ, beim Kaninchen fast negativ, bei den höheren Säugern ist die Eisenreaktion viel schwächer als beim menschlichen Gehirn und tritt viel langsamer ein. Der Eisengehalt ist also bei dem Säugergehirn überhaupt nicht nachweisbar oder viel geringer als beim menschlichen.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bezüglich des *Lfl.-Gehaltes*. Nach eigenen Untersuchungen ist der Lfl.-Gehalt des Gehirns von Nagetieren kaum geringer als beim Menschen. Gehen wir tief hinunter in der

Tier- und Pflanzenreihe so finden wir Lfl. nicht nur in jeder Zelle des Pflanzen- und Tierreichs vor, sondern treffen sogar einzelne Lebewesen, bei denen die gesamte Atmung cyanresistent ist, also mit Hilfe des gelben Fermentes erfolgt. *Warburg* hat dies zuerst bei der Alge *Chlorella* gefunden, und nennt diesen Atemtypus, der sich dann bei vielen Einzellern, aber auch bei Paramäcien, Planarien, bei Bandwürmern usw. nachweisen ließ, den Chlorellatypus.

Betrachten wir daraufhin die Verhältnisse im Verlauf der menschlichen *Ontogenese*. In Gehirnen von Feten ist die *Eisenreaktion* nach *Spatz* negativ. Erst bei Kindern von einem halben Jahr ist der Globus pallidus positiv, dann folgt die Substantia nigra und erst später die übrigen Zentren in einer Reihenfolge, die der Intensität ihrer endgültigen Reaktion entspricht.

*Lfl.*-Untersuchungen von fetalen Gehirnen wurden von uns nicht durchgeführt. In der Tabelle 6 finden sich aber Bestimmungen von den

Tabelle 6. Lactoflavin in  $\gamma/g$  in einzelnen Gehirnteilen bei Säuglingen und bei älteren Personen.

Versuchs-Nr.	Alter	Striatum	Pallidum	Nucl. ruber + Subst. nigra	Medulla oblong.	Großhirn- rinde	Großhirn- mark
46c	4 Wochen 3 Wochen 14 Wochen	4,1 100	3,6 88	3,2 78	2,75 67	2,5 61	1,85 45
46a	63 Jahre	4,55 100	3,5 87	3,4 85	3,0 65	2,98 66	1,81 40
46b	75 Jahre	3,5 100			3,1 89	2,74 78	1,7 49

Zum Vergleich:

Streuung und Prozent- Durchschnittswert bei mittlerem Lebensalter	3,51—4,75 100	3,4—4,6 91,6	3,85 99	2,15—3,35 72,8	2,40—2,80 67,5	1,47—1,90 44,2
---	------------------	-----------------	------------	-------------------	-------------------	-------------------

wichtigsten Gehirnteilen bei 3 Säuglingen von 3—14 Wochen, und zum Vergleich die Werte von 2 Gehirnen älterer Personen. Dazu haben wir noch die Streuung bei Gehirnen mittleren Lebensalters angeführt. Es ergibt sich, daß der absolute Lfl.-Gehalt beim Säugling mit allen Proben in den Streuungsbereich der bei Personen mittleren Lebensalters gewonnenen Werte hineinfällt; nur der Nucleus ruber und die Substantia nigra ist bei den Säuglingsgehirnen etwas Lfl.-ärmer als beim Erwachsenen. Die Verhältnisse bei älteren Personen sind übrigens die gleichen wie bei Personen mittleren Lebensalters. Wichtig ist, daß das Gehirn des Säuglings im wesentlichen den gleichen Lfl.-Gehalt aufweist wie das des Erwachsenen.

Überblickt man diese Tatsachen, so ergibt sich, daß das Lfl. in Form des gelben Fermentes schon bei niederen Tieren und Pflanzen vorhanden ist und dort für den Stoffwechsel wenigstens teilweise eine wesentlich größere Bedeutung hat als beim Menschen. Auch in der ontogenetischen Entwicklung ist es im Gehirn des Menschen in den ersten Lebenswochen schon in der gleichen Menge nachweisbar wie beim Erwachsenen. Im Gegensatz dazu ist das Eisen erst bei höheren Säugern im Gehirn im stärkeren Ausmaß vorhanden; auch in der menschlichen Ontogenese findet es sich erst im Verlauf der ersten Lebensjahre. Bei Berücksichtigung dieser Tatsachen kommt man zur Vermutung, daß das Flavinsystem älter ist als das Eisensystem und daß entsprechend dem quantitativen Verhalten das Eisensystem gegenüber dem Flavinsystem auch stoffwechselbiologisch erst im Verlauf der phylogenetischen und ontogenetischen Entwicklung immer mehr an Bedeutung hervortritt, um schließlich beim Menschen nach der Pubertät in der Gewebsatmung eine dominierende Rolle zu spielen. Wenn auch zu wenig Material für Schlußfolgerungen allgemeiner Natur zur Verfügung steht, so spricht doch schon der Vergleich zwischen den Verhältnissen beim Nagetier und Menschen in dieser Richtung.

#### Lactoflavin und extrapyramidales System.

Gehen wir nun zu einem Punkt über, der auch für die klinische Neurologie von Bedeutung ist. Wir sahen, daß das extrapyramidale System nicht nur über den höchsten Eisengehalt, sondern auch über den höchsten Lfl.-Gehalt verfügt. Durch diesen Befund ist der „spezifische Chemismus“ des extrapyramidalen Systems um eine weitere Eigenschaft bereichert. Der Lfl.-Reichtum stellt neben dem Eisenreichtum, dem Auftreten von Pseudokalk und Pallidumfett (*Spatz*) eine weitere Eigentümlichkeit des besonderen Stoffwechsels dieses Systems dar. Wenn wir versuchen, uns über die Bedeutung dieses Befundes eine Vorstellung zu machen, so liegt es nahe, den Befund heranzuziehen, daß nämlich das extrapyramidale System auch das größte Sauerstoffbedürfnis hat. Wenn *Spatz* annahm, daß der Eisenreichtum des extrapyramidalen Systems dadurch zu erklären ist, daß das Gewebe das Eisen zur Aufrechterhaltung seiner Funktion nötig hat, so gilt das gleiche wohl auch für das Lfl. Die auf Grund der früher besprochenen biochemischen Befunde nächstliegende Vermutung ist: das extrapyramidale System ist nicht nur bei physiologischen Bedingungen in seinen oxydativen Vorgängen durch seinen Eisenreichtum gut gesichert, sondern es ist auch bei Ausschaltung der Eisenatmung durch CO und HCN oder andere Schädlichkeiten von allen Gehirnteilen infolge seines Lfl.-Reichtums am ehesten in der Lage, die Gewebsatmung und damit die Funktion des Gewebes aufrecht zu erhalten. Man hat zunächst den Eindruck, daß hier, wie öfters im tierischen Organismus,

eine Art doppelter Sicherung zur Aufrechterhaltung einer Ersatzfunktion bereitgestellt ist.

Wir sehen nun aber, daß gerade diese anscheinend doppelt gesicherten Gehirnteile sich als besonders vulnerabel erweisen gegen Gifte, die die Eisenatmung blockieren, und darüber hinaus gegen Sauerstoffmangel überhaupt. Wir verweisen auf die Pallidumnekrose bei CO- und auch bei Cyanvergiftung (*Edelmann*), Gifte, deren starke Affinität zu Eisen durch die *Warburg*schen Untersuchungen ins einzelne klargestellt wurde, ferner an die Herde nach Strangulation (symmetrische Erweichung des Striatum und Pallidum nach *H. Deutsch*, die symmetrische Gewebnekrose im Striatum nach *Gamper* und *Stiefeler*). Wenn *Spatz* sagt, es sei verständlich, daß die Gebilde mit lebhaftem Oxydationsstoffwechsel — ihr Eisenreichtum ist dafür ein Indikator — durch Vergiftungen, die mit einer Störung der inneren Atmung einhergehen, am meisten leiden, so ergibt sich für die angeführten Veränderungen, daß sich der hohe Lfl.-Gehalt mit seinen Folgen für den Stoffwechsel hier nicht als doppelte Sicherung auswirkt. Nach unseren Befunden war ja anzunehmen, daß das Pallidum auf Grund seines Lfl.-Reichtums auch bei Blockierung der normalen Gewebsatmung gut versorgt ist. Da sich aber diese gute Vorsorge anscheinend als nicht wirksam erweist, so muß geschlossen werden, daß *entweder* diese auf Grund unserer Untersuchungen angenommene gute Vorsorge überhaupt nur eine scheinbare ist, also von einer doppelten Sicherung nicht gesprochen werden kann, *oder* daß es bei der Pallidumerweichung nach Co-Vergiftung auf die Stoffwechseleigentümlichkeiten des Pallidum überhaupt nicht ankommt. Dann wäre die Stoffwechseltheorie falsch und es wären zur Erklärung der Pallidumerweichung nach CO ausschließlich andere Momente, vor allem solche vasculärer Natur heranzuziehen (der von *Kolisko* nachgewiesene ungünstige Verlauf der das Pallidum versorgenden basalen Gefäße oder wahrscheinlicher die von *Hiller* behauptete dürftige Capillarisation des Pallidum und die schwere Funktionsschädigung der Gefäße durch die toxische CO-Wirkung u. a.).

Eine andere, wie wir glauben, richtigere Stellungnahme ergibt sich aber, wenn man eine in der allerletzten Zeit erschienene Arbeit von *Scholz* einerseits und die früher schon vertretene Auffassung berücksichtigt, daß nämlich das Flavinsystem beim Menschen an Bedeutung gegenüber dem Eisensystem zurücktritt. Dadurch ist es möglich, eine biochemische Erklärung zu finden nicht nur für die Ausfälle im extrapyramidalen System bei Sauerstoffentzug, sondern auch für einen bis jetzt ungeklärten Tierbefund *A. Meyers*, daß nämlich die Pallidumnekrose experimentell wohl beim höheren Säugetier, z. B. beim Hund, nicht aber beim Nagetier erzeugt werden kann. *W. Scholz* hat bei einem Fall Ausfälle in den Zentren des extrapyramidalen Systems beobachtet, bei dem eine Mitwirkung von Kreislaufstörungen sicher ausgeschlossen

werden konnte. Es handelt sich um einen Fall von Morbus coeruleus, der mit 18 Jahren ad exitum kam, und symmetrische Ausfälle im Pallidum, Nucleus dentatus cerebelli, Corpus Luysi, in der unteren Olive und im Striatum (nach dem Grad des Betroffenseins geordnet) aufwies. Diese Ausfälle bestanden in einfacher und numerischer Atrophie des Ganglienzellbestandes und in einer Verminderung der Markfasern mit entsprechender Gliafasersklerose. Das Wesentliche ist, daß hier allein der Einfluß chronischen Sauerstoffmangels (mangelhafte Arterialisierung des Blutes und dadurch bedingter relativer Sauerstoffmangel im arteriellen Blut und in den Geweben) gleichsam in einem reinen Experiment studiert werden konnte. *Scholz* zieht den Schluß, daß tatsächlich eine elektive Erkrankungsbereitschaft bestimmter Kerngebiete, die in der Konstitution des nervösen Parenchyms begründet ist, im Sinne der Pathoklisenlehre besteht; und weiter, daß der Faktor, der die spezielle Pathoklise des Pallidum bei der CO-Vergiftung bedingt, der Mangel an Sauerstoff ist.

Da durch diese Untersuchungen von morphologischer Seite her die stoffwechselbedingte Anfälligkeit bestimmter topistischer Einheiten sichergestellt erscheint, muß doch den Stoffwechseleigentümlichkeiten dieser Gebilde eine maßgebende Bedeutung zukommen. Wenn wir uns neuerlich die Frage vorlegen, warum das Lfl. in diesen Fällen versagt, dann müssen wir uns vorstellen, daß zwar eine durch den hohen Lfl.-Gehalt bedingte bessere Sicherung der Gewebsatmung gegeben ist, daß sich aber diese Sicherung bei besonderen Ansprüchen als nicht ausreichend erweist. Bei diesem Versagen scheinen uns folgende Momente von Bedeutung zu sein: Wir fanden, daß (beim Nagetier geprüft) das Striopallidum den größten Sauerstoffbedarf von allen Gehirnteilen aufweist. Machen wir nun die Annahme, daß das histochemisch nachweisbare Eisen ein Indikator für den Sauerstoffbedarf des betreffenden Gewebes ist, so muß beim Menschen das Striopallidum entsprechend seinem hohen Eisengehalt einen noch viel höheren Sauerstoffbedarf haben als das Striopallidum beim Nagetier. Vergleichen wir damit die Tatsache, daß der Lfl.-Gehalt beim Menschen kaum höher ist als beim Nagetier, so ergibt sich für den Menschen ein Mißverhältnis zuungunsten des Lfl. Das bereits beschriebene Zurücktreten des Lfl. gegenüber dem Eisensystem im Verlauf der ontogenetischen und phylogenetischen Entwicklung würde sich dann so auswirken, daß beim Nagetier das Flavinsystem nach Ausschaltung des Eisensystems infolge der relativ hohen Lfl.-Konzentration quantitativ in der Lage ist, im relativ wenig sauerstoffbedürftigen Striopallidum eine Ersatzatmung aufrecht zu erhalten, während beim Menschen die verhältnismäßig geringfügige Lfl.-Konzentration sich den wesentlich höheren Sauerstoffansprüchen gegenüber als insuffizient erweist. Das Flavinsystem wirkt sich also nach dieser Annahme beim Nagetiergehirn noch als doppelte Sicherung

aus, beim menschlichen Gehirn aber nicht mehr. Man könnte somit das Gehirn-Lfl. beim Menschen gleichsam als stoffwechselbiologisches Rudiment auffassen. Diese Deduktion gewinnt sehr an Wahrscheinlichkeit, wenn man berücksichtigt, daß nach *A. Meyer* die Pallidumnekrose nach CO-Vergiftung beim Menschen und beim Carnivoren regelmäßig auftritt, beim Nager (Kaninchen und Meerschweinchen) aber nicht!

Man kann diese Hypothese noch weiter treiben und versuchen, damit die Frage zu beantworten, warum sich gerade das Pallidum als besonders vulnerabel erweist. Dies gilt für die CO- und Blausäurevergiftung und für den Fall von Morbus coeruleus von *Scholz*, weniger aber für die Strangulation, da im Fall von *Gamper* und *Stiefler* das Striatum am stärksten betroffen war, im Fall von *H. Deutsch* das Pallidum und das Striatum. Wenn wir wieder die Annahme machen, daß der histochemisch nachweisbare besonders große Eisenreichtum des Pallidum auch auf ein Maximum von Sauerstoffbedarf hinweist, so stoßen wir bei Betrachtung des Lfl.-Gehaltes der betreffenden Teile auf die Tatsache, daß nicht das Pallidum, sondern das Striatum am Lfl.-reichsten ist. Wenn wir uns auch hüten müssen, aus der konstanten, aber doch geringfügigen Differenz weitgehende Schlußfolgerungen zu ziehen, so wäre es doch denkbar, daß das eisenreichere aber Lfl.-ärmere Pallidum eben wegen dieser Stoffwechseleigentümlichkeiten vulnerabler ist als das eisenärmere aber Lfl.-reichere Striatum.

#### Versuch des fluoroskopischen Nachweises von Gehirnlactoflavin.

Zum Schluß soll noch kurz über Untersuchungen berichtet werden, die sich mit der Frage befaßten, ob sich Beziehungen herstellen lassen zwischen Gehirn-Lfl. und bekannten histologischen Strukturen. Der Ausgangspunkt dafür war die bekannte Tatsache, daß Lfl. die Eigenschaft hat, auch in minimalen Konzentrationen grüngelb zu fluorescieren, so daß die Aussicht bestand, Lfl. im Gewebe fluoreszenzmikroskopisch nachzuweisen. Wir gingen in der Weise vor, daß wir möglichst rasch nach dem Tode menschlichen Gehirnen Lfl.-reiche Gehirnteile entnahmen, sie für einige Tage in Formalin legten und dann Gefrierschnitte unter dem Fluoreszenzmikroskop ungefärbt untersuchten. Tatsächlich fanden sich im Pallidum und Striatum hellgelb bis goldgelb fluoreszierende Gebilde. Sie waren angeordnet teils intracellulär, vorwiegend in den Ganglienzellen in Form von eng aneinanderliegenden kleinen Granula, die den Kern frei ließen und im Hellfeld gelb gefärbt waren, teils intercellulär in Form von kleinen Schollen und Körnchen, die diffus im Gewebe verstreut sind. Diese fluoreszierenden Gebilde finden sich nach unseren Untersuchungen nicht nur im Striopallidum (im Pallidum mehr als im Striatum), sondern auch im Thalamus, in der Großhirnrinde, in den Kernen des Hirnstamms und in der Zona reticulata der Substantia nigra. Besonders schön sind sie zu sehen in den Zellen des Nucleus dentatus cerebelli und in der unteren Olive, worauf bereits *R. Exner* aufmerksam gemacht hat. Es handelt sich dabei höchstwahrscheinlich neben anderen lipoiden Substanzen vor allem um das sogenannte Abnutzungspigment oder gelbe Pigment (Lipofuscin), dessen gelbe Eigen-

fluoreszenz bereits *Hamperl* beschrieben hat. Abgesehen von morphologischen Eigentümlichkeiten spricht nicht nur die Tatsache, daß sich die Eigenfluoreszenz besonders schön im höheren Lebensalter vorfindet, dafür, daß es sich um das Abnutzungspigment handelt, sondern auch die Verteilung, die ganz der des gelben Pigmentes entspricht, über die wir durch die Untersuchungen von *Spatz* genau informiert sind.

Es war nun die Frage zu beantworten, ob diese fluorescierenden Gebilde etwas mit Lfl. zu tun haben oder nicht. Wir haben, um dies klarzustellen, die frischen Hirnblöcke einer Vorbehandlung unterzogen, und zwar einige mit Methanol zwecks Extraktion der Flavine, andere mit Natriumhydrosulfit, um durch Reduktion die Flavine in farblose Verbindungen umzuwandeln. Die davon angefertigten Hirnschnitte zeigten aber genau die gleiche Fluoreszenz wie entsprechende Kontrollen. Beweisend schien uns folgendes: Wie bereits erwähnt, ist der Lfl.-Gehalt von Säuglingsgehirnen kaum geringer als der von Erwachsenen. Säuglingsgehirne enthalten aber bekanntlich noch kein gelbes Pigment. Wenn die beobachteten fluorescierenden Gebilde etwas mit Lfl. zu tun haben, so müßte man sie auch im Säuglingsgehirn vorfinden. Bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung ergab sich aber, daß Schnitte von Säuglingsgehirnen so gut wie keine Eigenfluoreszenz aufweisen. Damit ist uns sehr wahrscheinlich, daß die an Gefrierschnitten von menschlichen Gehirnen Erwachsener und älterer Personen beobachtete Eigenfluoreszenz nicht auf den Lfl.-Gehalt der fluorescierenden Gebilde zurückzuführen ist.

Damit soll aber nicht die Möglichkeit der fluoroskopischen Darstellung des Gewebs-Lfl. im Gehirn überhaupt geleugnet werden. *Hirt* und *Wimmer* arbeiteten mit dem Auflichtverfahren am lebenden Tier und wollen dabei in den einzelnen Organen mehrere Zustandsformen des Lfl. gefunden haben: 1. das freie Lactoflavin, das sehr labil ist und das sich bei unserer Methode naturgemäß dem Nachweis entzieht, 2. komplexe Verbindungen von Lfl., die sich teils in Form von Tröpfchen in den Zellen des reticuloendothelialen Systems, teils in den Parenchymzellen selbst vorfinden. Deutlich waren diese fluorescierenden Gebilde aber nur nach Anreicherung mit Lfl. zu beobachten. Auch wir haben analoge Versuche an Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit Lfl. und Lfl.-Phosphorsäure angestellt, haben aber an den Gefrierschnitten außer einer verstärkten diffusen Grünfluoreszenz keine umschriebenen fluorescierenden Gebilde nachweisen können. Wir konnten also die Befunde von *Hirt* und *Wimmer* in diesem Punkte nicht bestätigen, wobei allerdings zu sagen ist, daß uns das von ihnen zur Anfärbung verwendete „Spezialtrypaflavin“ nicht zur Verfügung stand. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen, die fortgesetzt werden sollen, läßt sich vorläufig folgendes sagen: Das freie Lfl. ist viel zu labil, als daß man es nach dem Tode noch fluoroskopisch nachweisen könnte; damit entzieht sich etwa

$\frac{1}{5}$  des Gesamt-Lfl. dem Nachweis. Das gebundene Lfl. scheint sich, wenigstens beim Menschen, ohne Vorbehandlung fluoreszenzmikroskopisch nicht nachweisen zu lassen; vielleicht ist dieses gebundene Gewebs-Lfl. — ähnlich wie dies *Spatz* für komplexe Eisenverbindungen annimmt — „maskiert“, d. h. es entzieht sich dem fluoroskopischen Nachweis genau so, wie sich die komplexen Eisenverbindungen dem histochemischen Nachweis entziehen.

Außer der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung kommen für den mikroskopischen Nachweis des Gehirn-Lfl. noch histochemische Methoden am Mikrotomschnitt in Frage. Diesbezügliche Versuche haben aber bis jetzt noch zu keinem verwertbaren Resultat geführt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Quantitative chemische Bestimmungen des Lactoflavingehaltes einzelner menschlicher Gehirnteile ergaben ein Maximum von Lfl. im Striatum; dann folgte der Größe nach Nucleus ruber und Substantia nigra (isoliert), Nucleus dentatus cerebelli, Globus pallidus, Thalamus Medulla oblongata, Mittelhirn (als Ganzes), Großhirnrinde, Großhirnmark, Kleinhirnmark. Mit Hilfe manometrischer Untersuchungen am *Warburgs*chen Atmungsapparat wurde der Sauerstoffbedarf vor und nach Cyanvergiftung untersucht. Die Höhe der cyanresistenten Restatmung verhält sich direkt proportional zum Lfl.-Gehalt.

2. Der Lfl.-Gehalt in den einzelnen Abschnitten des menschlichen Rückenmarks weist nur geringe Unterschiede auf. Der menschliche Liquor ist frei von Lfl.

3. Die durch das Flavinenzym katalysierte Restatmung ist im Gegensatz zur Hauptatmung nur bei Anwesenheit von Glucose möglich. Eine bestimmte Konzentration von Lfl. im Gewebe und eine gewisse Menge von verfügbarer Glucose sind daher notwendige Voraussetzungen für die Restatmung. Diese kann durch Zusatz von Lfl. gesteigert werden.

4. Die durch Lfl. gegebenen therapeutischen Möglichkeiten, soweit sie sich aus den erhobenen Befunden ergeben, werden besprochen.

5. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Lfl.-freier Ernährung und mit Lfl.-Speicherung, sowie Versuche mit Blausäurevergiftung zeigen, daß der Lfl.-Gehalt des Gehirns konstant erhalten wird.

6. Carcinomgewebe ist sehr Lfl.-reich, während das umliegende Gehirngewebe weniger Lfl. enthält als normal. Die übrigen untersuchten pathologisch veränderten Gehirne zeigen keinen von der Norm abweichenden Lfl.-Gehalt.

7. Der Lfl.-Gehalt des Gehirns der Nagetiere und des Säuglings ist kaum geringer als der des erwachsenen Menschen. Da beim Tier und beim Kind das Gehirn kein Eisen oder viel weniger enthält als beim Erwachsenen, wird (auch mit Rücksicht auf andere Befunde) angenommen,



daß das Flavinsystem phylogenetisch und ontogenetisch älter ist als das Eisensystem.

8. Beim Vergleich zwischen Lfl.- und Eisengehalt des Gehirnes ergibt sich eine weitgehende Parallelität. Diese erstreckt sich auch auf die „Eisenatmung“ und „Flavinatmung“ der betreffenden Gehirnteile.

9. Der Lfl.-Reichtum des extrapyramidalen Systems stellt mit dem Eisenreichtum eine weitere Stoffwechseleigentümlichkeit dieses Systems dar. In Übereinstimmung mit der Tatsache, daß das eisenhaltige Atmungsferment die gewöhnliche cyanempfindliche Gewebsatmung katalysiert, findet sich entsprechend der Annahme von *Spatz* im extrapyramidalen System ein Maximum von Eisen und Sauerstoffbedarf des Gewebes (geprüft am Striopallidum des Nagetieres). Entsprechend der gefundenen Relation zwischen Lfl.-Gehalt und der durch das Flavinenzym katalysierten cyanresistenten Restatmung findet sich hier auch ein Maximum von Lfl. und Restatmung. Es ist daher anzunehmen, daß im extrapyramidalen System, insbesondere im Striopallidum nach Cyan- oder CO-Vergiftung der hohe Lfl.-Gehalt für die Aufrechterhaltung einer „Ersatzatmung“ von Bedeutung ist.

10. Die große Vulnerabilität der Zentren mit hohem Eisengehalt, besonders des Pallidum bei Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Gewebsatmung einhergehen, wird mit Rücksicht auf ihren Lfl.-Reichtum diskutiert. Als Ursache wird schließlich ein Mißverhältnis zwischen dem hohen Sauerstoffbedarf dieses Gewebes und dem im Verhältnis dazu geringen Lfl.-Gehalt angenommen.

11. Ein fluoreszenzmikroskopischer Nachweis des Lfl. im Gehirngewebe ist bis jetzt nicht gelungen. Beziehungen zum Lipofuscin, das fluoreszenzmikroskopisch gut darstellbar ist, bestehen nicht.

---

### Schrifttum.

- Albrich* u. *Beiglböck*: Wien. Arch. inn. Med. **34**, 145 (1940). — *Beiglböck, W.*: Wien. Arch. inn. Med. **35**, 95 (1941). — *Edelmann*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **72**, 259 (1921). — *Exner, R.*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1932**. — *Fleischmann* u. *Pichler*: Klin. Wschr. **1938 I**, 314. — *Gamper* u. *Stiefeler*: Arch. f. Psychiatr. **106**, 744 (1937). — *Gourévitch, A.*: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **19**, 527 (1927). — *Hamperl*: Virchows Arch. **292**, 1 (1934). — *Hiller*: Z. Neur. **93**, 594 (1924). — *Hirt* u. *Wimmer*: Klin. Wschr. **1940 I**, 123. — *Husjak, St.*: Biochem. Z. **298**, 137 (1938). — *Keilin*: Zit. nach *Husjak*. — *Leemann, H.*: Diss. im Druck. — *Leemann* u. *Pichler*: Klin. Wschr. **1941 I**, 36. — *Meyer, A.*: Z. Neur. **139**, 422 (1932). — *Oppenheimer*: Die Fermente, Suppl.-Bd. II. 1939. — *Scholz, W.*: Z. Neur. **171**, 426 (1941). — *Spatz, H.*: Z. Neur. **77**, 261 (1922); **78**, 641 (1922). — *Tingey, A. H.*: J. ment. Sci. **84**, 980 (1938). — *Wagner-Jauregg, Th.*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, S. 1211. — *Wimmer, K.*: Verh. anat. Ges. **1939**. Anat. Anz. **88**, Erg., 62 (1939).
-