

zufolge die intensiven Alterationen in den Organen, die nach Dotterfütterung sich einstellen, aller Wahrscheinlichkeit nicht durch Lezithinaufspeicherung hervorgerufen werden.

Beharrt man nun bei der Annahme, daß die in den Organen des Kaninchens nach Dotterfütterung vorgefundene Alterationen dennoch durch die Lipoide des Dotters verursacht werden, so sieht man sich veranlaßt, diesen schädigenden Einfluß den andern Lipoiden des Dotters zuzuschreiben, am ehesten dann, angesichts der beträchtlichen Ablagerung von Cholesterin-Estern in den Organen, dem Cholesterin des Dotters¹⁾.

L i t e r a t u r.

A. I. Ignatowsky, Alterationen in den parenchymatösen Organen und in der Aorta der Kaninchen unter dem Einflusse des tierischen Eiweißes. Nachr. d. Kais. Milit.-Med. Akad. Bd. 17, 1908. (Russisch.) — A. M. Starokadomsky, Zur Frage der experimentellen Arteriosklerose. Diss. St. Petersburg, 1909. (Russisch.) — N. W. Stukley, Über Alterationen der Kaninchenaorta unter dem Einflusse der forzierten Fütterung mit tierischer Nahrung. Diss. St. Petersburg, 1910. (Russisch.) — S. S. Chalatoff, Über Alterationen der Kaninchenleber bei tierischer Kost. Charkower Med. Ztschr. 1912. (Russisch.) — Derselbe, Über das Verhalten der Leber gegenüber verschiedenen Arten von Speisefett. Virch. Arch. Bd. 207, 1912. — N. S. Umikoff, Zur Biologie des Phosphors. Diss. St. Petersburg, 1895. (Russisch.) — Parke, zit. nach S. Hammarstens Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Ausg. der russ. Übersetzung, 1905. — L. Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beitr. Bd. 47, 1910. — R. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — Aschoff und Adami, zit. nach der erwähnten Arbeit Aschoffs. — A. Dietrich, Eine Differenzialfärbung der fettartigen Substanzen. Ztbl. f. allg. Path. 1910. S. 465.

XI.

Lipoide Nervenzellpigment und die Altersfrage.

Von

M. Mühlmann, Balachany (Baku).

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Gestützt auf eine Reihe von Tatsachen aus der Entwicklung und dem Wachstum des Organismus bin ich²⁾ zum Schluß gekommen, daß die Wachstumsperioden desselben, die Aufeinanderfolge des jungen, mittleren und höheren Alters durch Wachstumsgesetze bewirkt werden, welche mit den Ernährungsumständen der

¹⁾ Diese Schlußfolgerung wird in der letzten Zeit durch die experimentelle Untersuchung (Anitschkow u. Chalatow, Ctbl. f. allg. Pathol. 1913, N 1) an Kaninchen, denen reines Cholesterin per os einverlebt wurde, bestätigt.

²⁾ Über die Ursache des Alterns. Wiesbaden 1900.

Teile in Zusammenhang stehen. Die Inkongruenz des Wachstums der Masse des Körpers, welches im Kubus geschieht, mit dem Wachstum der von ihr ausnutzbaren Nahrungsmenge, welches nur im Quadrat geschehen kann, da dieselbe von der im Quadrat wachsenden Oberfläche des Körpers aufgenommen wird, bewirkt ein ungleichmäßiges Wachstum verschiedener Teile des Organismus: einige wachsen stärker, andere langsamer, einige wachsen fortwährend, die andern lassen nach und bilden sich zurück. Progressive und regressive Vorgänge gehen Hand in Hand, zuerst überwiegen die ersteren, zuletzt die letzteren, aber beide lassen sich bis zum normalen Tode an Altersschwäche beobachten. Was die Organe und Organbestandteile anbetrifft, welche früher, welche später dem Wachstum oder der Rückbildung ausgesetzt sind, so hängt dies von verschiedenen physikalischen und chemischen Umständen ab, bei welchen ein Umstand sich prädominierend zeigt, der beim einzelligen Organismus evident, beim mehrzelligen weniger evident, aber nicht um so weniger sich nachweisen läßt, nämlich die Entfernung des Organs oder seiner Bestandteile von der ernährenden Oberfläche des Körpers. Es lassen sich zwar in manchen Zellen Kanäle nachweisen, welche das Ernährungsmaterial auch bis in die innersten Teile derselben bringen, wie dies z. B. die Trophospongien in den Nervenzellen, aber abgesehen davon, daß diese Bildungen noch bis jetzt einen Streitpunkt darstellen, ob sie nicht etwa Kunstprodukte sind, ist leicht einzusehen, daß auch vermittelst solcher Kanäle eine gleichmäßige Ernährung aller Zellteile aus rein physikalischen Gründen unmöglich ist. Gelegentlich der Untersuchung des Wachstums verschiedener Bestandteile der Nervenzelle muß ich¹⁾ ihre Größe in verschiedenen Altersperioden beim Rindembryo. Ich stelle die Durchschnittsmaße hier zusammen:

| Monatsalter | Größe des Embryo in cm | Querschnitt der Zelle mm | Querschnitt des Kerns mm | Querschnitt des Nukleoli mm |
|-------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 2 | 5 | 0,0095 | 0,007 | 0,0014 |
| 3 | 14 | 0,014 | 0,0085 | 0,0025 |
| 4 | 30 | 0,015 | 0,009 | 0,003 |
| 8 | 70 | 0,03 | 0,013 | 0,004 |
| Erwachsener | — | 0,08 | 0,017 | 0,005 |

Wir sehen hieraus, daß in derselben Zeit, als der Zellquerschnitt, also vorwiegend das Protoplasma, sich um 8 mal vergrößert, der Kern sich um 2,4 mal vergrößert: die peripherischen Teile wachsen also stärker als die zentralen. Daß das Kernkörperchen sich in derselben Zeit um 3,5 mal vergrößert, spricht nicht gegen dieses Gesetz, da bei jungen Embryonen mehrere Nukleolen vorhanden sind: in Wirklichkeit muß also die Vergrößerung der Nukleole beim Wachstum geringer geschätzt werden, als aus dieser Zusammenstellung geschlossen werden kann.

Messungen der Größe und des Gewichtes verschiedener Organe im Laufe des Wachstums, welche von zahlreichen Forschern und mir ausgeführt wurden, ergaben,

¹⁾ Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 79, 1912.

daß nicht alle Organe zu derselben Wachstumsperiode des Organismus ihre maximale Größe erreichen, unter anderem erwies sich, daß die nervösen Organe (Hirn, Auge) am ehesten ihr Wachstum einstellen, die Gedärme, die Lungen, das Herz und die Gefäße am längsten wachsen, und da diese Organe die ernährende Oberfläche des Körpers bewerkstelligen, während das Zentralnervensystem weiter davon liegt, so glaubte ich in diesen Verhältnissen eine Analogie zu den Verhältnissen beim einzelligen Organismus sehen zu dürfen¹⁾. Die Hypothese darf aber die Tatsache nicht verschleieren, daß das Gehirn am ehesten, etwa im Pubertätsalter oder bald darauf sein Wachstum einstellt²⁾ und mikroskopisch schon viel früher degenerative Erscheinungen zeigt. Der degenerative Charakter der im Greisenalter längst konstatierten Pigmentablagerung in den Nervenzellen, welche ich im Zusammenhange mit der Alterstheorie in den Vordergrund der Alterserscheinungen stellte³⁾, ist später auch von R i b b e r t⁴⁾ anerkannt worden.

Bei der Darlegung seiner Alterstheorie, wonach die Alterserscheinungen durch eine Intoxikation des Körpers mit Fäulnisprodukten der Darmbakterien hervorgerufen werden, wendet sich M e t s c h n i k o f f⁵⁾ gegen den Zusammenhang zwischen der Altersschwäche und den Pigmentablagerungen in den Nervenzellen. Er führt gegen mich erstens die Tatsache vor, daß auch bei Greisen viel funktionsfähiges Protoplasma in der Nervenzelle übrig bleibt, zweitens daß bei einigen Tieren: beim Papagei, bei weißen Mäusen⁶⁾, bei Räderieren und Ephemeren kein Pigment in den Nervenzellen vorhanden sei. Ich will mich bei der ersten Erwiderung nicht aufhalten, weil es sich hierbei wohl um ein Mißverständnis handelt: ich spreche nirgends von einer völligen Vernichtung des Zellprotoplasmas bei Greisen, sondern von einer mit dem zunehmenden Alter steigenden Abnahme des funktionsfähigen Protoplasmas, welches in manchen Zellen zu einem geringen Saum um den Pigmenthaufen reduziert wird³⁾. Viel wichtiger ist die zweite Erwiderung.

Es ist jetzt eine feststehende Tatsache, daß das Pigment der Nervenzellen ebenso wie die autochthonen Pigmente der meisten Zellen des Organismus lipoide Natur sind. Die lipoide Eigenschaft des Nervenzellpigmentes wurde von mir bereits in den ersten diesbezüglichen Arbeiten betont, und ich sprach deshalb stets von F e t t - p i g m e n t. Dazu bewegte mich ganz besonders die Tatsache, daß die Pigmentkörner bei ihrer Entwicklung keine Pigmenteigenschaften zeigen, sondern zuerst als farblose Fettkörner auftreten; beim Menschen werden sie an den motorischen Vorderhornzellen erst im zweiten Lebensdezennium deutlich pigmentiert, bei kleinen

¹⁾ Näheres in Biol. Ztbl. Bd. 21, 1901.

²⁾ Das Altern und der physiologische Tod. Jena 1910.

³⁾ Verh. d. Deutsch. Path. Ges. Bd. 3, 1900 und Arch. f. mikr. Anat. 1901.

⁴⁾ Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908.

⁵⁾ Études optimistes. Paris 1907. Ich zitiere nach der russischen Ausgabe. Moskau 1909.

⁶⁾ Bezuglich der Abwesenheit des Nervenpigments bei weißen Mäusen äußert sich M e t s c h n i k o f f in einem Populärartikel einer Moskauer Tageszeitung „Russkoje Slovo“ vom 18. Dezember 1911, welcher „Das Alter als chronische Infektionskrankheit“ betitelt ist. Die bez. Quelle in einer wissenschaftlichen Zeitschrift konnte ich nicht finden.

Wirbeltieren¹⁾ ist eine gelbe Beifärbung nur in ihrem höheren Alter konstatierbar. Der fettige Charakter des Nervenpigmentes ist für seine biologische Verwertung von großer Bedeutung. Es wird ihm von den meisten die Bedeutung eines Abbauproduktes zugeschrieben; es lassen sich aber auch Stimmen hören, wonach es den Wert eines Aufbauproduktes haben soll. Ich habe mich schon mehrfach dahin geäußert, daß es allem Anschein nach der pathologischen Fettmetamorphose an die Seite gestellt werden kann.

Am wichtigsten ist aber die Erkenntnis der lipoiden Natur des Nervenpigmentes beim Suchen desselben. Die Pigmentkörper erreichen beim erwachsenen Menschen und großen Wirbeltieren eine solche Größe, daß sie besonders auch dank ihrer natürlichen gelbbraunen Farbe leicht aufzufinden sind. Aber schwieriger ist das Aufsuchen derselben bei jüngeren Individuen und kleinen Tieren. Bei Kindern in den ersten 5 Jahren und bei kleinen Wirbeltieren sowie bei Embryonen großer Wirbeltiere fehlt, wie gesagt, den Körnern überhaupt jedes Zeichen des Pigmentes. Sie sind farblos, manchmal in sehr geringer Anzahl im Protoplasma zerstreut, dabei sind sie sehr klein — weshalb sie im ungefärbten Präparat kaum oder gar nicht zu sehen sind. Um sie zu finden, müssen künstliche Mittel angewandt werden, am besten die Durchtränkung des Präparates mit Osmiumsäure. Man muß dabei zwei Arten von Fettkörnern unterscheiden: solche des Protoplasmas — *Liposomen*, welche von der Osmiumsäure total schwarz werden, und Körner des Kernkörperchens — *Lipoidosomen*²⁾, welche durch die Osmiumsäureeinwirkung nur peripherisch schwarz werden, zentral aber hellglänzend bleiben. Die Lipoidosomen haben ein mehr kristallinisches Aussehen und lassen sich in der Nukleole nur bis etwa dem 30—35. Lebensjahre beobachten, während die Liposomen sich während des ganzen Lebens im Protoplasma der Nervenzelle befinden, im Greisenalter nur an einigen Zellen verschwindend und braunes Pigment hinterlassend. Da die Pigmentkörper des Erwachsenen gefärbte Liposomen darstellen, so wäre sie als *Chromoliposomen* zu bezeichnen. Die Bezeichnung Pigment hat den Nachteil, daß er die gelbe oder braune Färbung der Körner in den Vordergrund stellt, was nicht richtig ist, weil die Farbe nicht immer daran vorhanden ist. Wenn man Pigmentkörper in den Nervenzellen aufsuchen will, darf man sich nicht damit begnügen, nach natürlich gefärbten Körnern zu forschen, man muß auch daran denken, daß sie in ihrer Grundform als Liposomen auftreten können. *Metschnikoff*, *Mesnil* und *Weinberg*³⁾ begnügten sich mit dem Suchen von pigmentierten Körnchen in den Nervenzellen des alten Papageis, und *Metschnikoff*⁴⁾ der weißen Maus, und die Regelmäßigkeit der Erscheinung wird abgelehnt, weil dort kein Pigment gefunden wurde. Man würde vielleicht zu

¹⁾ Anat. Anz. Bd. 19, 1901.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 202, 1910, S. 155.

³⁾ *Metschnikoff, Mesnil et Weinberg*, La viellesse des perroquets. Annales de l'institut Pasteur I, 16, 1902.

⁴⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 58, 1901.

anderem Ergebnis gekommen sein, wenn meiner Bezeichnung Fettpigment mehr Aufmerksamkeit geschenkt und beim Suchen der Nervenpigmente Osmiumsäurebehandlung angewandt worden wäre.

Ich gebe hier Mikrophotogramme von Nervenzellen weißer Mäuse ab, welche mit *Flemin* scher Lösung behandelt waren. Das Alter der dazu getöteten weißen Maus ist mir unbekannt.

Im Schnitte des frischen, unbehandelten Rückenmarkes ließ sich nichts von Pigment nachweisen. Der Schnitt des *Flemin* schen Präparates ergibt in den Zellen der Vorderhörner des Rückenmarkes (Textfig. 1) zahlreiche minime Liposomen, die bei starker Vergrößerung des Mikroskopes deutlich sichtbar sind. Ebenso gut sind solche Körner in den Spinalganglienzellen,

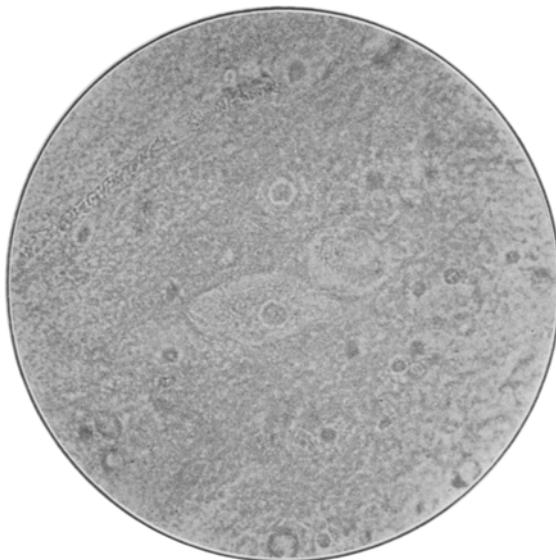


Fig. 1. Aus dem Vorderhorn des Rückenmarkes einer weißen Maus. Vergr. 500 fach.

in den sympathischen Ganglienzellen (Textfig. 2), in den Pyramidenzellen des Großhirns nachweisbar.

Ich konnte leider keinen alten Papagei zur Untersuchung bekommen. Es wurde von mir ein junger, angeblich 12 Jahre alter, untersucht. In den Rückenmarkszellen konnten auch bei der Osmiumsäurebehandlung keine Liposomen gefunden werden, wohl aber waren Lipidosomen da. Dagegen waren in den *Purkinje* schen Zellen des Kleinhirns zahlreiche Liposomen vorhanden (Textfig. 3 und 4), was nach der Analogie mit den Befunden bei andern Tieren denken läßt, daß beim alten Papagei Liposomen ebenso gut in andern Nervenzellen gefunden werden können.

Die Tatsache der im Tierreich sehr verbreiteten Veränderung der Nervenzellen, welche ich als Altersentartung deute, bleibt unerschüttert. Aber wenn Liposomen in dem einen oder dem andern Falle nicht gefunden würden, wird dadurch die physikalische Alterstheorie nicht ruiniert. Die Liposomen sind nur eine Formerscheinung der Altersatrophie, welche an den Nervenzellen gefunden wurde. Das Altern kommt aber nicht allein davon zustande. Es ist ein Ergebnis von Faktoren, welche oben angedeutet wurden, deren Existenz durch den Befund ver-

schiedenartiger atrophischer Vorgänge leichter erklärt, aber nicht zustande gebracht wird. Die atrophischen Altersvorgänge an den Nervenzellen bestehen nicht allein aus der Lipoidosomen- und Liposomenbildung. Weitere Studien¹⁾ zeigten, daß im embryonalen Wachstum der Nervenzellen schon bevor die Lipoidosomenbildung wahrgenommen wird, gleichzeitig mit progressiven Vorgängen regressive Erscheinungen auftreten: gleichzeitig mit der Anbildung von Nukleinmassen im Protoplasma in der Form von Nissl-Schollen eine Reduktion derselben im Kern sich nachweisen läßt; die anfangs reichlich vertretenen Nukleinbestandteile des Kernes werden auf einen schmalen Perinukleolaring beschränkt, die dabei sich

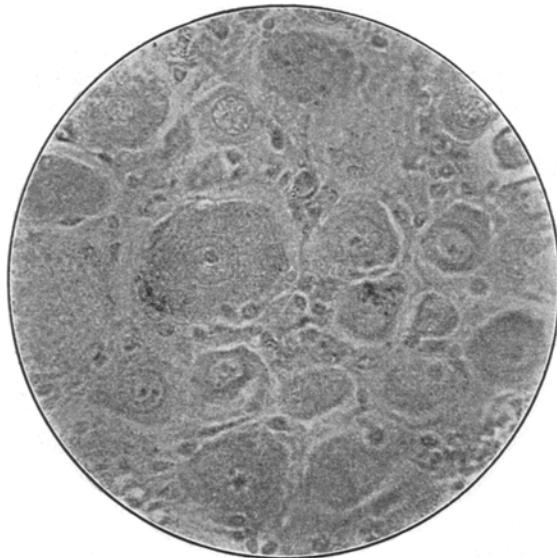


Fig. 2. Aus dem Ganglion solare einer weißen Maus. Vergr. 500 fach.

bildenden Nukleinschollen nehmen mit der Entwicklung des Organismus ab und verschwinden beim Erwachsenen ganz und gar.

In welcher Weise der nachteilige Einfluß wachsender Teile aufeinander zustandekommt, ist eine Frage, die noch vielfach erforscht werden muß. Daß dabei nicht allein mechanische, sondern vorwiegend chemische Wirkungen statthaben, ist in Anbetracht der Tatsache, daß es sich hierbei um Ernährungsstörungen handelt, selbstverständlich. Bei den Untersuchungen aller dabei in Betracht kommenden Vorgänge suchte ich stets die morphologischen Vorgänge mit chemischen, soweit sie uns bekannt sind, in Einklang zu bringen²⁾. Die mikrochemischen Untersuchungen an der wachsenden Nervenzelle³⁾ zeigten dann, daß es sich hierbei um tiefgreifende chemische Substanzwandlungen handelt, welche den Einfluß eines fermentativen Prozesses sehr wahrscheinlich machen. Das Studium der Vorgänge

¹⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 77, 1911.

²⁾ I. e.

³⁾ Arch. f. mikr. Anat. Bd. 79, 1912.

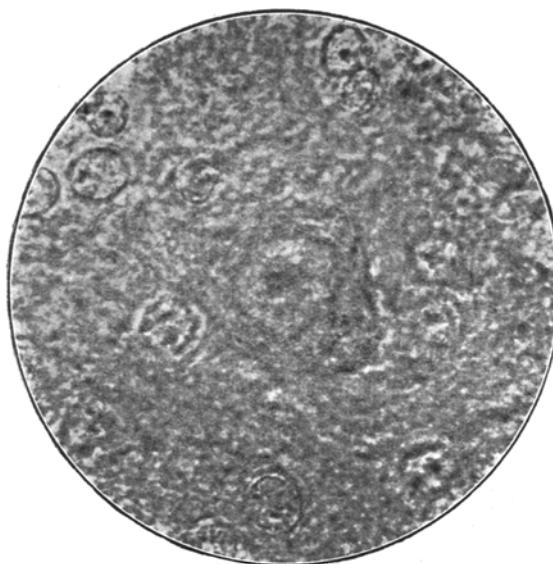


Fig. 3. Aus dem Kleinhirn eines Papageis. Vergr. 1040 fach.

beim Wachstum der Säuglinge¹⁾ gab mir Anlaß, an Intoxikation des Organismus zu denken, welche infolge physiologisch-pathologischer Prozesse stattfinden.

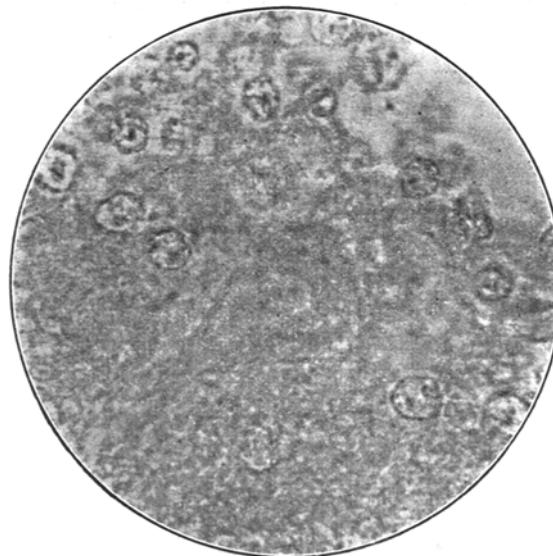


Fig. 4. Eine andere Stelle aus demselben. Dieselbe Vergrößerung.

Meine Anschauungen nähern sich demnach denjenigen, welche den physiologischen Tod als Autointoxikationstod betrachten.

¹⁾ Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 70.

Diese Intoxikationsvorgänge haben aber nichts mit denjenigen zu tun, welche nach *Metschnikoff* das Altern des Organismus hervorrufen. Daß das Altern und der physiologische Tod nicht infolge der Wirkung von Darmbakterien-giften eintreten, beweisen am besten die Tatsachen, daß den ersteren ebensogut Tiere ausgesetzt sind, welche keine oder beinahe keine Bakterien im Darme enthalten, namentlich gewisse Fledermäuse, wie es *Metschnikoff* und sein Schüler¹⁾ nachwiesen. Aus den mühevollen Untersuchungen *Metschnikoffs* treten immerhin Tatsachen hervor, die den Zusammenhang zwischen Bakterienintoxikation mit der Altersfrage in einer andern Hinsicht wahrscheinlich machen. Es ist namentlich merkwürdig, wie die Lebensdauer der Tiere mit der Größe des Dickdarmes und also dem Reichtum an Darmbakterien eine gewisse retroverse Parallelität zeigt. Die meisten Vögel, welche einen kurzen oder gar keinen Dickdarm haben, leben verhältnismäßig länger als Tiere mit langem Dickdarm. Unter den Vögeln gibt es solche, die kürzere als andere Lebensdauer haben dank der Reichhaltigkeit ihres Dickdarmes an Bakterien, deren Stoffwechselprodukte (Indol, Parakresol, Phenolverbindungen), wie die Untersuchungen aus *Metschnikoffs* Laboratorium zeigten, giftige Erscheinungen am Organismus hervorrufen. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß der Organismus sein Leben lang einer chronischen Vergiftung ausgesetzt ist, welche auf seine Langlebigkeit nicht ohne Einfluß bleibt. Sie ruft also vielleicht ein *vorzeitiges Altern* des Organismus hervor. Aber das Altern überhaupt wird nicht von der Intoxikation mit Bakteriengiften hervorgerufen. Die durchschnittlich gleiche Lebensdauer eines Organismus an verschiedenen Weltteilen, der regelmäßige Verlauf der Altersperioden, die Gleichartigkeit der Alterszustände kann nicht durch die Vielartigkeit äußerer Umstände, wozu ja auch die einwandernden Bakterien gehören, bewirkt werden. Die Ursache des physiologischen Alterns und des physiologischen Todes muß bei derselben Tierspezies dieselbe sein. Sie muß von inneren Einflüssen abhängen. Sie liegt in den Eigenschaften seiner Zelle, in ihrem Wachstumsmodus.

¹⁾ *Annales de l'institut Pasteur* Bd. 23, 1909.