

# Virchows Lehre von den Degenerationen (passiven Vorgängen) und ihre Weiterentwicklung.

Von  
**L. Aschoff,**  
Freiburg.

*(Eingegangen am 22. Juli 1921.)*

Unter passiven Vorgängen versteht Virchow „solche Veränderungen der Elemente, wobei sie infolge äußerer ungünstiger Bedingungen sofort entweder bloß Einbuße an Wirkungsfähigkeit erleiden oder vollständig zugrunde gehen, in welchem Falle natürlich ein Substanzverlust, ein Defekt, eine Verminderung der Summe der Körperbestandteile entsteht. Beide Reihen von passiven Vorgängen zusammengenommen, diejenigen, welche sich durch Schwächung zu erkennen geben, und diejenigen, welche mit vollständigem Untergang der Teile endigen, bilden das Hauptgebiet der sog. Degenerationen, obwohl, wie wir späterhin noch genauer betrachten müssen, auch in der Reihe der aktiven Prozesse ein großer Teil desjenigen unterzubringen ist, was man degenerativ nennt“.

Der Begriff der „Degeneration“ ist nicht von Virchow eingeführt, sondern von ihm übernommen und nur schärfer abgegrenzt worden. Man verstand unter Degeneration die Entartung, die Minderwertigkeit der Gewebe, der Organe. Diese Degeneration, z. B. des Herzmuskels, konnte sowohl durch aktive Prozesse (interstitielle Wucherung des Fettgewebes) wie durch passive Prozesse (Verfettung der Muskelfasern selbst) hervorgerufen sein. Die Degeneration war also ursprünglich ein rein funktioneller Begriff, der aber gleichzeitig die Nutrition mitumfaßte. „Der alte Begriff der fettigen Degeneration hatte den Sinn, daß man dabei an eine immer steigende Veränderung der Art dachte, daß zuletzt an die Stelle ganzer Organteile reines Fett träte.“ Virchow war es, der mit aller Strenge auf die drei grundverschiedenen Vorgänge hinwies, die „einer solchen fettigen Degeneration“ zugrunde liegen können, die Fettgewebswucherung, die fettige Infiltration und die fettige Degeneration „im engeren Sinne des Wortes“. Diese letztere ist dadurch ausgezeichnet, daß die Zellen dabei ihren Untergang finden. Es handelt sich also um eine Nekrobiose mit Schwächung bzw. Aufhebung der Funktion. Virchow nennt daher diese Art der Verfettung auch die „nekrobiotische“ und identifiziert sie mit der fettigen Degeneration. Damit wird der Begriff der Degeneration im Gegensatz zu früher ein formalzellulärer, aber auch einseitiger, indem er nun ausschließlich für

passive Prozesse reserviert wird. Die Infiltrationen sind von den Degenerationen dadurch unterschieden, daß sie keine Funktionsstörungen zur Folge haben sollen.

Die Unmöglichkeit, im einzelnen Falle immer sicher zu entscheiden, ob eine fettige Degeneration „im strengen Sinne des Wortes“ oder eine Infiltration vorlag, veranlaßte Virchow den kein Werturteil enthaltenden Ausdruck der „fettigen Metamorphosen“ zu gebrauchen, obwohl er ihn selbst meist mit fettiger Degeneration identifizierte, d. h. eine wirkliche Umwandlung der protoplasmatischen Eiweißkörper in Fettkörper darunter verstand, die mit einer Funktionsschwächung der Zellen verbunden war.

Die Frage, ob sich die von Virchow benützten bzw. von ihm schärfer gefaßten Worte der passiven Vorgänge, der Degeneration, der Metamorphose noch heute im gleichen Sinne verwenden lassen, wird am besten am Schlusse unserer Erörterung zu beantworten sein. Wir wenden uns den einzelnen Formen der Degenerationen zu und beginnen mit der auch von Virchow an die Spitze gestellten

„Fettigen Degeneration“.

In den einleitenden Worten ist bereits darauf hingewiesen, daß Virchow drei Hauptformen der „Fettmetamorphose“ unterscheidet: die stärkere Füllung oder Anbildung von Fettzellen aus Bindegewebszellen, die Fettinfiltration bzw. Fettretention und endlich die fettige Nekrobiose (nekrobiotische Fettmetamorphose).

Virchow bringt für alle drei Arten mehrfache Beispiele, für die erste die Fettgewebswucherung im Herzmuskel, für die zweite die transitorische Füllung der Darmepithelien und der Leberzellen mit Fett. Die erste Form ist eindeutig. Es handelt sich um einen aktiven aufbauenden Prozeß der Zelle. Schwieriger liegt schon das Problem der fettigen Infiltration. Das Fett stammt nach Virchow von außen, wird in fertiger Form der Zelle zugeführt. Man kann durch Fütterung von Fett diesen Zustand künstlich herbeiführen. Wie freilich das Fett dabei in die Zellen gelangt, vermag Virchow nicht zu sagen. Die Epithelien der Darmschleimhaut, an denen man die Fettresorption besonders schön verfolgen kann, „fressen“ nach ihm das Fett. Das Fett muß ganz fein emulgiert sein, um überhaupt aufgenommen werden zu können. Wirkliche Stomata an den saumtragenden Darmepithelien sind ihm nicht sichergestellt. Die Leberzellen sollen in ganz der gleichen Weise das Fett aufnehmen. Erst tritt es in Gestalt feinsten Tröpfchen im Zelleib auf, die dann zu größeren Tropfen zusammenfließen. Vorwiegend liegt das Fett in den peripheren Läppchenbezirken, seltener in den zentralen. Virchow hält es für möglich, daß es sich hier um die letzten Zeichen einer totalen Läppchenverfettung handelt, bei welcher die peripheren Abschnitte das Fett schon wieder abgegeben haben.

Bei dieser Gelegenheit erwähnt er den intermediären Fettstoffwechsel, bei dem das Fett vom Darm in das Blut, vom Blut in die Leber, von der Leber in die Galle und dann durch epitheliale Resorption in den Gallenwegen wieder in den Lymph- und Blutgefäßen zum rechten Herzen gelangt! Von der zentralen fettigen Infiltration trennt er scharf die bei der Muskatnußleber und sonst vorkommende nekrobiotische fettige Atrophie der Läppchenzentren. Wichtig für die fettige Infiltration ist das Erhaltenbleiben der spezifischen Funktion der Zellen, z. B. der Gallenbildung in der Fettleber.

Noch ungeklärter liegen die Verhältnisse bei der dritten Art der Fettmetamorphose, der fettigen Degeneration im strengeren Sinne, der nekrobiotischen Verfettung. Als Beispiele zählt Virchow auf die Talgbildung, die Milchbildung, die Bildung der Körnchenkugeln (Gluges Entzündungskugeln), die Verfettung des Lungenepithels bei der chronischen katarrhalischen Pneumonie, die Corpus luteum-Bildung des Eierstocks, die Verfettung der Hornhaut beim Gerontoxon, die Verfettung der Nierenepithelien, der Muskeln, der Arterienintima, wobei er die oberflächliche Verfettung und fettige Usur von der in der Tiefe beginnenden atheromatösen Verfettung und atheromatösen Geschwürsbildung unterscheidet. Das wichtigste bei der fettigen Degeneration im engeren Sinne ist die Nekrobiose, der schließliche Zelluntergang. Auch morphologisch soll die Degeneration wichtige Kennzeichen an sich tragen. Das Fett tritt in Form feinsten Körnchen und Tröpfchen auf, die nicht oder nur selten zu größeren Tropfen zusammenfließen, während bei der Infiltration von Anfang an ungleich große, sehr bald zu großen Tropfen verschmelzende Fetteinlagerungen entstehen. Freilich findet sich diese scharfe morphologische Unterscheidung nur in den frühesten Darstellungen, nicht mehr in der Cellularpathologie, wo ausdrücklich bei der fettigen Infiltration der Leber auf den feinkörnigen Beginn derselben hingewiesen wird, wenn es auch an anderer Stelle heißt, daß die einzelnen feinsten Fettkörnchen bei der fettigen Degeneration nicht zu „so großen Tropfen“ zusammenfließen, wie dies bei der Fettinfiltration der Fall ist. Man darf also Virchow diese, wie sich mehr und mehr herausstellte, irrige Unterscheidung nicht so sehr zur Last legen, da er sie selbst nicht streng aufrecht erhielt.

Eine letzte wichtige Frage war die nach der Herkunft des Fettes bei der fettigen Degeneration. Nach Virchow gab es nur drei Möglichkeiten für das Auftreten von Fett in den Zellen:

1. das Fett ist von außen in die Zellen als solches eingedrungen, infiltriert;
2. es präexistiert in dem Inhalt und ist durch irgendeinen Prozeß freigeworden;
3. es ist durch eine Metamorphose freigeworden.

Die erste Annahme wird für die fettige Degeneration von der Hand gewiesen, da sie sich morphologisch von den sicheren Infiltrationsprozessen durch ihre Feintropfigkeit trennen läßt. Bezüglich der beiden anderen Möglichkeiten erklärt Virchow, daß sie nur durch die Chemie entschieden werden könnten. Er weist auf folgende Tatsache hin. Fett kommt in unsichtbarem Zustande als fast milchige Trübung des Serums vor. Hier handelt es sich um richtige Emulsion. Aber auch das nicht milchig getrübt Serum enthält Fette. Sind auch diese nur aufgeschwemmt oder an Eiweißkörper gebunden? Virchow glaubt das letztere zum Teil bejahen zu müssen. Welche Art von Fetten bei dieser Proteinfettverbindung in Frage kommen, wird von Virchow auch diskutiert. Die Cholesterine und nicht verseifbaren Fette kommen, da sie nach ihm nicht in tropfigflüssiger Form auftreten, nicht in Betracht, ebensowenig die Neutralfette, da Infiltrationsvorgänge aus morphologischen Gründen auszuschließen sind. Also bleiben nur die Fettsäuren und die Seifen. Wenn diese Proteinsubstanzen inhärieren, so kann eine Abscheidung nur durch Überführung der sonst unlöslichen Proteinsubstanzen in lösliche Extraktivstoffe zustande kommen. Es bleiben dann Fette und Kalk zurück, deren gemeinsames Vorkommen von Virchow unter dem Begriff der atheromatösen Prozesse zusammengefaßt wird<sup>1)</sup>. Aber der etwaige Gehalt der Protein-Fettverbindungen an Fetten ist viel zu gering, um das massenhafte Auftreten von Fetttröpfchen zu erklären. Auch ein Sichtbarwerden von freien Fettsäuren oder Seifen in den Zellen aus nur dem Blut zugeführten Fettsäuren und Seifen, die meist aus zersetzten Nahrungsfetten stammen sollen, lehnt Virchow ab, da er eine Spaltung der Fette und einen Wiederaufbau im Organismus nicht anerkennt, sondern an eine Resorption emulgierter Fette glaubt. So bleibt nur eine Umwandlung der Proteinkörper in Fette übrig (fettige Metamorphose im engeren Sinne). Als Beweis dafür führt Virchow die Zersetzung des Cholesterins in Cholesterinsäure an. Letztere entsteht aber auch aus Cholidansäure, einem Zersetzungsprodukt der Galle. Cholesterin wird nicht fertig dem Körper zugeführt, da in der Pflanze kein Cholesterin vorhanden sei. Also muß es aus stickstoffhaltigen Körpern gebildet werden! (Das verwandte Phytosterin ist ihm nicht bekannt.) Ich bemerke ausdrücklich,

---

<sup>1)</sup> Ich möchte hier auf diese weite Fassung des atheromatösen Begriffes durch Virchow hinweisen, weil auch wir davon Nutzen haben können. Ich bezeichne schon lange die senile Degeneration der Knorpelgrundsubstanz, der Cornea, der Nierenpapille ebenso als Atheromatose wie die gleichartigen Veränderungen der Arterienintima. Unter Atheromatose sind alle mit lipoiden Niederschlagsbildungen an den Gerüstsubstanzen einhergehenden, vielfach von sekundärer Verkalkung verfolgten Abnutzungsprozesse der Gerüstsubstanzen zu verstehen, gleichgültig, wo sich diese befinden.

daß in der „Cellularpathologie“ die Frage der Herkunft des Fettes aus Eiweißkörpern nicht diskutiert, diese Art der Verfettung also nicht als Merkmal der fettigen Degeneration bezeichnet wird. Es ist deswegen nicht richtig, für eine fettige Degeneration im Sinne Virchows die Entstehung der Fette aus Eiweißkörpern zu fordern. Virchow hat in seiner Cellularpathologie diese Forderung nicht aufrecht erhalten, die Herkunft des Fettes ganz offengelassen, freilich seine alte Anschauung auch nicht widerrufen.

Wie weit lassen sich jetzt diese Virchowschen Anschauungen über die Fettmetamorphose in der heutigen Lehre von der pathologischen Verfettung wiedererkennen?

Es wird sich das am leichtesten darstellen lassen, wenn man einige Hauptwerke oder wichtige Erörterungen der späteren Zeit zum Vergleiche heranzieht. Von Recklinghausen hat 25 Jahre nach dem ersten Erscheinen der Cellularpathologie in seinem bekannten Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung auch die Frage der Verfettung mit der ihm eigenen mustergültigen Sorgfalt abgehandelt. Er schließt sich noch ganz der Virchowschen Einteilung in fettige Infiltration (ohne Funktionsverlust) und fettige Degeneration (mit Funktionsverlust) an. Bei letzterer soll auch nach v. Recklinghausen eine Umwandlung der organisierten Substanz selbst in Fett stattfinden, bei der Fettinfiltration liegt eine sekundäre Fettablagerung ohne oder nach einem der Verfettung vorausgegangenen Funktionsverlust vor. Die fettige Infiltration kann in starker Entwicklung des Fettgewebes oder in starker Anhäufung von Fetttropfen in den Parenchymzellen selbst ihren Ausdruck finden. Auch in den einzelnen Beispielen folgt v. Recklinghausen noch den grundlegenden Virchowschen Ausführungen. Aber in einem wichtigen Punkte glaubt er die Virchowschen Kriterien zwischen Infiltration und Degeneration ablehnen zu müssen. Er leugnet die Möglichkeit, rein morphologisch nach der klein- oder großtropfigen Form der Fetteinlagerung die Entscheidung treffen zu können. Er verlangt den wirklichen Nachweis der Funktionsschädigung. Er zeigt, daß manches, was Virchow als degenerative Fettablagerung geschildert hat, ebenso gut oder mit mehr Recht als infiltrative zu benennen ist (bestimmte Arten von Körnchenkügelchen, Verfettung der Alveolarepithelien bei Milchaspiration usw.). Bezüglich der Herkunft des Fettes bei der Degeneration diskutiert er die Möglichkeit der Entstehung aus Kohlenhydraten (Hinweis auf die Produktion von Wachs seitens der nur mit Zucker gefütterten Bienen) sowie aus Eiweiß (Hinweis auf die Leichenwachsbildung usw.). Was die Ätiologie betrifft, so hat man für das Auftreten der fettigen Infiltration und fettigen Degeneration die mangelhafte Verbrennung von Fetten bei ungenügender Sauerstoffzufuhr verantwortlich gemacht. Allerdings

weist v. Recklinghausen auf die großen Unterschiede hin, die bei perniziöser Anämie und anderer mit mangelhafter Blutbildung einhergehender Kachexie bestehen. Also kann die mangelhafte Bildung roter Blutkörperchen bei der perniziösen Anämie nicht die wirkliche Ursache der Verfettungen sein. An Stelle der Anämie setzte man den Sauerstoffmangel oder umgekehrt die erhöhte Oxydation (besonders bei Metallgiften), welche einen schnelleren Verfall der protoplasmatischen Substanz mit Zurückbleiben der Fette bedingen sollten. Endlich wurde auch an die Wirkung übermäßiger  $\text{CO}_2$ -Spannung gedacht, wofür v. Recklinghausen selbst an überlebendem Blut, welches er in Gemischen von O und  $\text{CO}_2$  hielt, Beweise beibringen zu können glaubte. Wie die  $\text{CO}_2$  wirkt, bleibt offen; entweder Abspaltung von Fetten aus Eiweißfettverbindungen oder Freimachung von Fettsäuren aus Seifen, so daß letztere von dem Protoplasma der Zelle durch eine Verbindung mit dem in ihm vorhandenen Glycerin wieder zu neutralem Fett vereinigt werden. Daß aus Seifen Fette gebildet werden können, beweisen v. Recklinghausens Versuche mit Fröschen in Seifenlösung. v. Recklinghausen betont auch ausdrücklich, daß bei schwerer Verfettung der parenchymatösen Organe das Fett aus dem Unterhautzellgewebe bzw. dem Knochenmark schwindet, d. h. er kennt den Fetttransport. Eine endgültige Entscheidung über die Herkunft der Fette in den einzelnen Fällen lehnt er ab, bis die künstliche Herstellung der Fette aus den Albuminaten durch eine rein chemische Prozedur gelungen ist.

In den nächsten Jahrzehnten sehen wir neue Fortschritte durch die histologischen Untersuchungen Altmanns über die granuläre Bildung der Fette im Zelleibe, sowie durch die chemischen Untersuchungen über die Spaltung der Fette im Darmkanal und den synthetischen Aufbau derselben im Tierkörper angebahnt. Eine recht gute Darstellung der damaligen Kenntnisse gibt uns Lukjanow in seiner 1891 erschienenen Allgemeinen Pathologie der Zelle. Hier wird besonders die Frage der Umwandlung der Eiweißkörper in Fette erörtert und alle Beweise aus der Literatur beigebracht. Gleichzeitig aber betont, auf wie schwachen Füßen alle diese Beweise wegen der ungenügenden Kenntnisse des ganzen Fettstoffwechsels und der einzelnen Fettarten stehen. Es erübrigt sich, hier alle diese „Beweise“ anzuführen. Zweifellos enthalten sie einen richtigen Kern. Die Altmannschen und Krehlschen Untersuchungen zeigen, daß die Aufnahme des Fettes bei der Fettinfiltration nicht in der direkten Aufnahme von gelöstem Fett besteht, wie Virchow noch annahm, sondern in der Aufnahme von Fettsäuren und Seifen (in Bestätigung der v. Recklinghausenschen Versuche), die erst in der Zelle synthetisch zu Neutralfetten aufgebaut werden. Der scharfe morphologische Gegensatz zwischen fettiger Degeneration und Infiltration läßt sich auf Grund der Granulalehre noch weniger wie

früher aufrecht erhalten. Das ätiologische Studium schreitet über die Wissensgrenzen der 80er Jahre kaum hinaus. Nur der Einfluß erhöhter Temperatur wird eifrig studiert, der Versuch, alle Formen der Verfettung auf einen bestimmten Faktor zurückzuführen, scheitert.

Im Jahre 1903, also ein halbes Jahrhundert nach der ersten grundlegenden Veröffentlichung Virchows über die Fettmetamorphose im ersten Bande seines Archivs, erstatten in Kassel auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft Kraus von klinischer Seite, Ribbert von pathologisch-anatomischer Seite ihre Referate über Fettdegeneration und Fettinfiltration bzw. über die Morphologie der Verfettung und ihre Verwertung für die Frage nach der Herkunft des Fettes. Beide Referate bedeuten sozusagen den Todesstoß für die Lehre von der fettigen Degeneration im strengen Sinne Virchows. Beide Referate lehnen eine Entstehung der Fette durch Umwandlung der Eiweißkörper in einem für die Verfettung der Zellen irgendwie in Betracht kommendem Maße ab. Zweifellos ist der tierische Organismus zur Spaltung von Kohlenhydraten bis zur Milchsäure und zum Aufbau von höheren Fettsäuren aus den Spaltungsprodukten fähig. Man spricht von Kohlenhydratfett, aber es tritt quantitativ neben dem Nahrungsfett ganz zurück. Wie weit es sich an der pathologischen Fettwanderung beteiligt, ist zweifelhaft. An eine celluläre Genese des Fettes aus Kohlenhydraten bei der Verfettung wird nicht gedacht, noch weniger an eine solche aus Proteinen. Die dafür angeführten Beweise, meist morphologischer Natur, werden abgelehnt. Dafür treten die beiden anderen von Virchow diskutierten Möglichkeiten der Fettmetamorphose um so stärker in den Vordergrund, die Fettinfiltration und die Fettphanerose, d. h. das Sichtbarwerden vorher unsichtbaren Fettes in der Zelle. Letzteres wird besonders eifrig diskutiert, nachdem Eugen Albrecht den Begriff der tropfigen Entmischung auch für das morphologische Sichtbarwerden tropfiger Einlagerungen in biologischen Systemen eingeführt hat. Die verschiedene Tropfengröße fettiger Emulsion, die Abspaltung von Fetten aus fettähnlichen Körpern, die osmotischen Quellungen lipoidumhüllter Granulationen können sonst sichtbare Fette sichtbar werden lassen. Für eine solche Phanerose scheinen die chemischen Untersuchungen Rosenfelds zu sprechen, der nachweisen konnte, daß stark verfettete Organe oft weniger Fett enthielten als nicht verfettete. Gleiches ergaben die Versuche von Orgler bezüglich des Nachweises von Fett in Organen mit „doppelt brechenden Fettsubstanzen“. Auch hier wird die Autolyse für das Sichtbarwerden der fettähnlichen Substanzen verantwortlich gemacht.

Aber neben der Fettphanerose spielt der Fetttransport als Quelle der Verfettung eine große Rolle. Auch hier sind es die Arbeiten von

Rosenfeld und Kraus, welche die große Bedeutung der Fettmobilität unter dem Einfluß bestimmter Vergiftungen, zumal des Phosphors und die Verschleppung der Fette in andere Organe (Leber, Herzmuskel, Niere) endgültig feststellen, nachdem schon physiologische Vorbilder auf solche Fettwanderungen hingewiesen hatten.

Die Schwierigkeiten der Unterscheidung von Fettphanerose, sei es durch Entstehung von Fett aus den abgebauten Komponenten der Lecithine oder durch Sichtbarwerden von Neutralfetten in molekularphysikalisch dekonstituierten Zellen und Fettinfiltration durch Transport, lassen Kraus den Vorschlag wiederholen, nur noch von Fettmetamorphosen zu sprechen, allerdings nicht im engeren Sinne der Virchowschen Nomenklatur.

Aber Kraus betont, daß die Fettphanerose, die neben der Fettinfiltration durch Transport eine wichtige Rolle spielt, jedenfalls von einer Störung der Zellstruktur abhängig und mit einer Einbuße an funktioneller Leistung verknüpft ist. So behält Virchow mit der Betonung des passiven Charakters der Verfettung Recht, zumal auch für die Fettinfiltration, z. B. die nach P.-Vergiftung, die Schädigung der vom Fetttransport heimgesuchten Zellen nicht ausgeschlossen werden kann.

Ribberts Anschauungen gehen nach der gleichen Richtung. Auch er sieht als Hauptquelle der bei der Verfettung auftretenden Substanzen einmal die präexistierenden Zellipoide, das andere Mal das von auswärts der Zelle zugeführte Fett an. Er glaubt für beide Arten von Verfettungen, also auch für manche früher als Infiltration aufgefaßte Formen, den degenerativen Charakter feststellen zu sollen. Nach ihm ist die kleintropfige Verfettung charakteristisch für die fettige Degeneration, weil stets sonstige Läsionen der Zellen (Nierenepithelien, Herzmuskelfasern), auch der Kerne nachzuweisen sind. Freilich geht auch aus Ribberts Ausführungen nicht ganz klar hervor, ob er damit stets eine primäre Schädigung der Zelle versteht, welche die Verfettung erst zur Folge hat, oder ob die Verfettung erst die Funktionsstörung bedingt. Beides ist streng auseinanderzuhalten.

So erhielt nach diesen Referaten die Virchowsche Lehre der fettigen Degeneration ein neues Gewand. Nach wie vor betonte man den „degenerativen“ Charakter, glaubte aber von den drei Virchowschen Typen der Fettentstehung die von ihm besonders hervorgehobene Bildung aus Proteinen (eigentliche Metamorphose) zugunsten der Fettphanerose aus Zellipoiden und der Fettinfiltration durch Fetttransport wesentlich einschränken zu müssen.

Unklar blieb die Bedeutung des Wortes „Degeneration“. Handelt es sich dabei wirklich stets um passive Vorgänge im Sinne einer mehr oder weniger nachweisbaren Störung der physikalisch-chemischen Zell-



struktur, welche mit einer Einbuße der Wirkungsfähigkeit verknüpft ist? Waren in der Tat die Mehrzahl der früheren Fettinfiltrationen, die Virchow noch als aktive Prozesse aufgefaßt hatte, im Sinne Ribberts als „degenerative“ oder, wie wir richtiger sagen müßten, als passive Vorgänge aufzufassen? Ribbert glaubt auf Grund der histologischen Bilder diese Frage bejahen zu sollen. Aber schon in Kassel erhob sich energischer Widerspruch gegen eine solche Deutung. Die granuläre Synthese des Fettes war keineswegs für einen „passiven“ oder „degenerativen“ Vorgang charakteristisch, sondern fand sich auch bei den physiologischen Fettinfiltrationen. Ein großer Teil der Zellverfettungen, die Ribbert als „degenerativ“, d. h. „passiv“, ansah, hatte schon v. Recklinghausen als aktiv gekennzeichnet. An der bestehenden Unklarheit trug die ungenügende Definition der Worte „passiv“ und „degenerativ“ eine große Schuld. Sie sind nicht gleichbedeutend. Eine Krebszelle, die sich rücksichtslos vermehrt, d. h. aktive Prozesse ablaufen läßt, ist doch in unseren Augen „degeneriert“. Unter „degeneriert“ verstehen wir im biologischen Sinne die Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Zellen für den Organismus, gleichgültig, ob dabei gewisse Teilfunktionen, wie die des Wachstums, erhöht sind. Unter passiven Vorgängen verstehen wir alle diejenigen, die zu einer reinen Einschränkung einer oder mehrerer Teilfunktionen der Zelle selbst führen. Von dem biologischen Begriff der Degeneration ist der morphologische, wie ihn Virchow in mehreren Werken formuliert, als ein Umwandlungsprozeß der Zelle selbst zu trennen.

So leiten diese Kasseler Referate zu der letzten Periode der Erforschung der fettigen „Metamorphose“ über. Die Wiederauffindung der doppelt brechenden Lipide durch Kayserling und Orgler, die bessere chemische Definierung derselben durch Adami und den Verf., Panzer, Pringsheim führen zu der Erkenntnis, daß neben den Glycerinfetten auch die Cholesterinfette eine selbständige Rolle im gesamten Fettstoffwechsel spielen. Ihre mikroskopische Differenzierung, sowie die histologische Nachweisbarkeit der übrigen Lipide gelingt mit Hilfe der von Kawamura, Lorrain-Smith, Dietrich, Ciaccio usw. angegebenen Methoden. Die chemische Isolierung der Cholesterine und der Cholesterinester wird erst durch die Windausche Digitoninmethode in eine brauchbare Form gebracht und führt eine ganz neue Ära der Lipidforschung herauf. Auch die komplizierten Lipide werden durch die chemischen Untersuchungen der neuen Zeit (Bang) genauer gesichtet. Die unklaren Begriffe wie Myelin, Protagon verschwinden allmählich aus der Literatur.

Diese Verbesserung der chemischen und morphologischen Nachweismethoden der Lipide führen vor allem zu dem einen Ergebnis, daß ein großer Teil der bisherigen Untersuchungen, die anscheinend keine

Vermehrung des chemisch nachweisbaren Fettes bei morphologisch ausgesprochenster Verfettung beweisen, nicht stichhaltig waren, weil die Verschiedenheit der in Betracht kommenden Lipotide nicht genügend berücksichtigt war. Genauere Untersuchungen von Landsteiner und Mucha, Löhlein, Dietrich, sowie diejenigen von Windaus zeigten einwandfrei, daß gerade die Neutralfette bei gewöhnlicher Verfettung, die Cholesterinester bei den Verfettungen mit doppeltbrechenden Fetten dem morphologischen Bilde ganz entsprechend vermehrt waren. So erwies sich ein großer Teil der Fettmetamorphosen, die man noch in Kassel als Beweis für eine „Fettphanerose“ angesehen hatte, als echte Infiltrationen. Auch ließ sich durch die künstliche Fütterung mit Cholesterinfetten sehr leicht der infiltrative Vorgang der früher als „degenerativ“ oder „passiv“ bezeichneten Prozesse, z. B. der Atheromatose der Aorta, der Verfettung der Nebennierenrinde, der Verfettung des reticuloendothelialen Apparates aufzeigen. So entstand die Lehre von dem „Cholesterinfettstoffwechsel“, der vor allem von deutschen, englischen und französischen Autoren weiter entwickelt wurde (Hueck u. Wacker, Landau und Mitarbeiter, Dorée u. Gardner, Chauffard und seine Schule). Für die Fettspeicherung in den Zellen und den Fettschwund wird vorwiegend das Verhältnis des Fettgehalts in den Zellen zu dem Fettgehalt des vorbeiströmenden Blutes verantwortlich gemacht. Die Geschwindigkeit der Blutströmung spielt dabei als der das Verhältnis stets wieder ändernde Faktor eine entscheidende Rolle (Ricker).

Gegenüber diesen infiltrativen Vorgängen treten, wie sich leicht zeigen ließ, die Fälle, in denen eine Verfettung auf eine Dekonstitution der physikalisch-chemischen Zellstruktur im Sinne von Albrecht und Kraus zurückgeführt werden konnte, ganz zurück. Eigentlich blieb nur die autolytische oder postmortale „Myelinbildung“, d. h. das Auftreten stark quellbarer komplizierter Phosphatide unter Spaltung der Kernsubstanz, übrig. Man wird diese Art der Verfettung am besten als „fettige Dekomposition“ den „Fettinfiltrationen“ gegenüberstellen. Diese letzteren beherrschen jetzt so gut wie allein das Feld. Die Quelle für die intravital auftretenden Verfettungen liegt also nicht innerhalb, sondern außerhalb der Zellen. So gut wie stets liegt eine „Fettspeicherung“ vor. Ob diese Fette von weither auf dem Blutwege aus mobilisierten Fettlagern der Haut zugeführt werden, wie bei der Phosphorvergiftung, oder durch lokale Hyperämien regionär gehäuft auftreten, ob sie übermäßiger Fettnahrung entstammen oder dem lokalen Zerfall fetthaltiger Gewebe, das bleibt für den Vorgang der Infiltration oder Fettspeicherung ganz gleichgültig. In allen diesen Fällen liegt eine Fettspeicherung aus extracellulären Ursachen vor, die man als Fettspeicherung durch Fetttransport, durch Fettmast, durch Fettresorption, durch Fettsekretion

usw. bezeichnen kann. Die Ursache der vermehrten Fettspeicherung kann aber auch in der Zelle selbst liegen, sei es, daß sie besondere Avidität für Fett besitzt, wie in der Schwangerschaft (Fettsucht — aktiver Vorgang), sei es, daß sie in ihrer Vitalität geschädigt ist, das aufgenommene Fett nicht verarbeiten kann (degenerative Infiltration — passiver Vorgang). Diese letzte Form der Verfettung spielt nach der heutigen Ansicht nur eine geringe Rolle gegenüber den einfachen Infiltrationen.

Mit dem Ausdruck „degenerative Fettinfiltration“ oder „degenerative Verfettung“ (Dietrich) ist der große Unterschied gegenüber der alten Virchowschen Auffassung am besten gekennzeichnet. Wir sprechen nicht mehr von fettiger Degeneration, weil dieser Ausdruck mißverständlich ist. Eine Entstehung der Fette aus den Proteinen, wie sie hierbei nach Virchow vorliegen soll, wird abgelehnt. Ein Sichtbarwerden von Fetten, wie es Virchow schon in Erwägung zog und Albrecht und Kraus für wesentlich hielten, spielt bei diesen vitalen oder nekrobiotischen Vorgängen ebenfalls keine entscheidende Rolle. Das Fett ist infiltrativ entstanden, nicht aus irgend etwas „degeneriert“. Wohl aber ist die Zelle vital geschwächt, verbrennt das Fett schlechter, speichert es, weil sie degeneriert ist (degenerative Speicherung).

Diese verschiedene Prägung des Begriffes „Degeneration“, sowie die Unklarheit über die Verwendung des Wortes „passiv“ läßt es wünschenswert erscheinen, an ihre Stelle weniger mißverständliche Namen treten zu lassen. Da bietet sich das alte Wort der „Fettmetamorphose“ dar. Leider ist auch dieses durch die ihm von Virchow gegebene engere Fassung verschiedenen Deutungen ausgesetzt. So bleibt nur ein letztes übrig, der pathologische Fettgehalt, die Verfettung. Dieser Name sagt nichts anderes aus, als daß es sich um einen affektiven Vorgang, um eine Störung des „Fettstoffwechsels“ handelt. Daher sollten auch diese ganzen Fragen unter der Überschrift „Pathologie des Fettstoffwechsels“ abgehandelt werden.

Diese Störungen des Fettstoffwechsels können einmal darin beruhen, daß den Zellen zuviel Fett angeboten wird (extracellulär bedingte Verfettung). Hierbei ist das Zelleben an sich nicht verändert. Die Zelle arbeitet in normaler Weise, paßt sich nur dem erhöhten Angebot an. Vom Standpunkt des Zellebens aus betrachtet eine neutrale oder einfache Fettspeicherung. Ein andermal kommt die Verfettung aus intracellulären Ursachen zustande. Die Zelle besitzt eine erhöhte Avidität für das Fett (aktive oder progressive Fettspeicherung) oder sie ist vital geschädigt („passive“ oder „nekrobiotische“ oder „degenerative“ oder „regressive“ Fettspeicherung). Die „fettige Dekomposition“ bildet als ein rein postmortaler Vorgang nur ein bescheidenes Anhangskapitel der Pathologie des Stoffwechsels.

So hat die Forschung immer wieder ihren Standpunkt gewechselt. Von der Lehre Virchows scheint nichts übrig geblieben. Und doch verdanken wir ihm mehr als allen seinen Nachfolgern, nämlich die klare Erfassung des Problems und die erschöpfende Diskussion aller Möglichkeiten seiner Lösung, die er in einer geradezu revolutionären Stellungnahme gegen eingewurzelte falsche Überlieferungen durchzuführen verstand. Wer die Pathologie des Fettstoffwechsels gründlich studieren will, muß mit Virchow beginnen. Die Zeichen der Zeit weisen darauf hin, daß wir mehr, als wir jetzt ahnen, zu seinem Begriff der fettigen Degeneration — wenn auch nur für die formale Genese des Fettes im Gesamtorganismus — zurückkehren werden. Denn schon hebt eine neue physiologische Forschungsperiode an, welche die Umwandelbarkeit der Kohlenhydrate und der Eiweißkörper in Fette uns viel verständlicher und faßbarer erscheinen läßt als früher (Neuberg, Knoop<sup>1)</sup>). Wer weiß, wie schnell auch die pathologische Forschung dadurch zu einer neuen Stellungsänderung gezwungen wird!

### Amyloide Degeneration.

Ein zweites Kapitel der passiven Vorgänge, welches Virchow von Anfang an mit Vorliebe behandelte, war das der speckigen oder, wie er es lieber nannte, der wachsiges bzw. amyloiden Entartung. Diese hatte bereits zu Virchows Zeiten ihre eigene Geschichte. Der für die „eigentlichen Gebilde im Zentralnervensystem“ (Purkinje) geprägte Ausdruck „Corpora amylacea“ (R. Wagner) war ein rein morphologischer und sollte nur die Ähnlichkeit der Körperchen mit der Stärke in der Art der konzentrischen Schichtung zum Ausdruck bringen. Virchow war es, der im Jahre 1854 die mikrochemische Reaktion der Blaufärbung der Corpora amylacea durch Jod + Schwefelsäure bei der Suche nach stärkeartigen Substanzen am Menschen entdeckte und damit die chemische Forschung dieser Corpuscula einleitete. Diese Reaktion galt als charakteristisch für die Cellulose. So glaubte Virchow diese Körperchen des Ependyms als richtige „Cellulosekörperchen“ anzusprechen und von den übrigen Corpora amylacea im Sinne Purkinjes und R. Wagners, z. B. den Corpora arenacea, welche die Cellulosereaktion nicht gaben, trennen zu können. Besonders wichtig schien Virchow eine im selben Jahre gemachte Beobachtung an einer sogenannten Speckmilz, wo nur die Malpighischen Körperchen „speckig“

<sup>1)</sup> Anm. Man vergleiche die Ausführungen in der Arbeit von Neuberg u. Arnstein (Biochem. Zeitschr. **117**, 269, 1921). „Bisher vermißt man eine genaue Durchführung dieser Dreiteilung in lipogene, proteinogene und saccharogene Abstammung (i. e. d. Buttersäure)“ usw. mit den Sätzen bei Virchow (Archiv **1**, 169, 1847). „So haben wir denn 3 Typen für die Bildung der Buttersäure: Gärung der Substanzen der Stärkereihe, Fäulnis der Substanzen der Proteinreihe, Metamorphose der Fette selbst“ usw.

entartet waren und an „gekochte Sagokörner“ (Christensen 1845) erinnerten, weshalb Virchow ihr später den Namen „Sagomilz“ gab. Erfand nämlich, daß diese früher für Kolloid gehaltene speckige Substanz, die zwar keine Schichtung aufwies, aber sonst dasselbe Gefüge (blaß, mattglänzend, weich) zeigte wie die Corp. am. des Ependyms, eine ähnliche Reaktion bei Jod + Schwefelsäure zeigte wie die Corpora amylacea. Er glaubte sich daher berechtigt, von einer „Cellulosemetamorphose“ der Zellen des Follikels sprechen zu dürfen. Die Frage nach der Natur der Cellulosekörperchen wurde dadurch verwickelt, daß Donders auf Grund der leichten Blaufärbung derselben durch Jod allein direkt ihre Amylumnatur behauptete, während Meckel auf Grund seiner Untersuchungen über die „Speck- bzw. Cholesterinkrankheit“ die Identität der Substanz mit Cholesterin betonte, weil sie, wie das Cholesterin mit Jod + Schwefelsäure nicht bläulich, sondern violett würde. Virchow hält dem entgegen, daß die Substanz mit Jod allein wohl graubläulich, aber niemals wie die echte Stärke lichtblau gefärbt würde. Es konnte also wohl eine amyllumähnliche Substanz, aber kein Amylum sein. Meckel gegenüber hebt er hervor, daß das Cholesterin nach Meckels eigenen Angaben bei Jod + Schwefelsäure nur auf kurze Zeit violett, dann für längere Zeit tiefblau bis smaragdgrün gefärbt werde, während die „cellulose“-ähnliche Substanz, wie die Cellulose selbst, nur vorübergehend einen blauen, vorwiegend einen violetten Farbenton zeige. Auch fehlt dem Cholesterin die direkte Färbbarkeit mit Jod. Cholesterin ist in Äther löslich, die Cellulosekörperchen sind es nicht. Da also die Substanz kein Cholesterin ist, andererseits verwandte Züge mit dem Amylum und der Cellulose zeigt, ohne mit einer dieser Substanzen identisch zu sein, schlägt Virchow für die Substanz den Namen „Amyloid“ vor. Ob diese „Stärkesubstanz“ aus dem Cholesterin hervorgehen kann, läßt Virchow offen. An eine Metamorphose aus anderen tierischen Körpern glaubt auch er. Das bemerkenswerte war, daß diese amyloide Substanz vorwiegend auf die Organe der Bauchhöhle beschränkt war.

In seiner Cellularpathologie unterscheidet Virchow genau diejenigen Körper, die sich mit Jod färben lassen. Da ist zunächst das von Bernard nachgewiesene Glykogen oder Zoamylon, das so leicht in Zucker übergeht. Von ihm ist die morphologisch der Stärke viel näherstehende Substanz abzutrennen, die ihre besten Vertreter in den Corpora amylacea des Nervensystems hat. Ihnen reiht er die Corpora amylacea der Prostata und der Lunge an. Auf die Bedeutung der Prostatakörperchen als Konkretionen, auf die verschiedene Färbbarkeit und das vielfach ablehnende Verhalten derselben gegenüber der Jod- und Jod- + Schwefelsäurereaktion weist Virchow nachträglich hin. Erst die positive Jod- + Schwefelsäurereaktion gibt die Möglichkeit an die Hand, die echten „Corpora amyloidea“ von den nur morphologisch charakterisierten

„Corpuscula amylacea“ zu trennen. Eine dritte Gruppe bildet die amyloide Degeneration der Gewebe selbst. Hier handelt es sich um eine richtige Durchdringung der Gewebe mit einer durch Jod allein schon, besser durch Jod + Schwefelsäure färbbaren an Cellulose oder Amylum erinnernden Substanz. Virchow glaubt hier die Umwandlung einer stickstoffhaltigen in eine stickstofffreie Substanz vor sich zu sehen. Er vergleicht den Vorgang direkt mit der „Verholzung“ der Pflanzen, wo auch seiner Meinung nach die Cellulose aus stickstoffhaltigen Körpern durch Metamorphose entsteht. „Daß das tierische Amyloid aus einer stickstoffhaltigen möglicherweise eiweißhaltigen Substanz hervorgeht, ist kaum zu bezweifeln.“ Virchow beruft sich dabei auf die Untersuchungen von Friedrich und Kekulé sowie Carl Schmidt, die den Stickstoffgehalt des Amyloids nachgewiesen hatten. Virchow glaubt, daß diese Substanz in einem unfertigen Zustande den verschiedenen Organen auf dem Blut- oder Lymphwege zugeführt werde, daß also eine Art Dyskrasie bestände. In den Organen bildet sich der alle Gewebe infiltrierende, auch die Zellen schließlich ersetzende Niederschlag. So wandeln sich die glatten Muskelfasern der kleinen Arterien direkt in Amyloid um. Auch für die parenchymatösen Organe, wie z. B. die Leber, glaubt Virchow die Amyloidinfiltration der Parenchymzellen selbst als wesentlichen Faktor der Amyloidmetamorphose ansehen zu müssen. Unter den erkrankten Organen hebt Virchow schon alle wichtigen, besonders auch die Lymphdrüsen, die Schilddrüse und Nebenniere hervor. Als Ursache der Amyloiderkrankungen führt er die Tuberkulose, die Syphilis, sowie die chronischen Erkrankungen der Knochen und die mit Nephritis verbundene Kachexie nach Scharlach an.

Was ist nun von dieser Lehre stehen geblieben? So gut wie alle wichtigen Bausteine. Auch heute noch sind wir der Meinung, daß wir Glykogeninfiltration, Bildung der Corpora amylacea und Amyloiddegeneration streng auseinanderhalten müssen. Auch heute noch sind wir überzeugt, daß der Amyloidentartung ein infiltrativer Prozeß zugrunde liegt, bei dem eine infolge dyskrasischer Zustände gebildete Substanz den Organen zugeführt wird, wo sie aus lokalen Gründen zum Niederschlag gelangt. Auch heute noch sind wir über den wahren chemischen Charakter der Amyloidsubstanz nicht endgültig aufgeklärt, wissen nur, daß sie unter dem Einfluß bestimmt bedingter, besonders phthisischer und syphilitischer Eiterung entsteht. Auch heute noch gelten die Virchow'schen morphologischen und mikrochemischen Eigenschaftsbeschreibungen der Substanz als klassisch. Wie aber selbstverständlich, hat der von Virchow in so gedungenen, aber um so tragfähigeren Pfeilern errichtete Bau nach den verschiedensten Seiten hin sehr wertvolle Ergänzungen, zum Teil auch Umbauten erfahren.

Was zunächst das Glykogen anbetrifft, so war bei der nicht ganz einfachen morphologischen Nachweisbarkeit desselben zu Virchows Zeiten an einen Ausbau der Pathologie des Glykogen- oder Kohlenhydratstoffwechsels nicht zu denken. Die Einführung der Zuckerformolösung (Neukirch) neben der Alkoholhärtung, die Darstellungsmethode nach Weigert und besonders die mit Carmin nach Best führen auch hier zu neuen Resultaten. Die weite Verbreitung des Glykogens in allen fetalen Geweben, in der mütterlichen Decidua und der Uterusmuskulatur, sein Vorkommen in allen der physiologischen Regeneration unterworfenen Geweben (bes. in der Haut, in den Schleimhäuten), in den Geschwülsten, in den Glykogenspeichern des Körpers, besonders in der Leber, die quantitative Verteilung auf die verschiedenen Organe und innerhalb derselben wird klargelegt. Der granuläre Aufbau des Glykogens, die morphologische Übereinstimmung mit den Fett-speicherungen wird aufgedeckt (Arnold), das Vorkommen von Glykogen im Kerne sichergestellt (Meixner). Verschiedenste Pathogenesen sind möglich und lassen sich wie bei der Verfettung auf extracelluläre Ursachen [allgemeine und lokale Glykogenspeicherung, Glykogen-transport (beim Diabetes?), Glykogenretention, Glykogenresorption] oder auf intracelluläre Ursachen (Glykogensucht bei der Schwangerschaft, Glykogenspeicherung in Geschwülsten) zurückführen. Eine autolytische oder postmortale Glykogenbildung, eine glykogene Dekomposition wie bei der Verfettung kommt hier nicht in Frage. Als Quelle des Glykogens gelten die von außen den Zellen zugeführten Kohlenhydratbausteine. Man spricht daher nur von einer Glykogeninfiltration, nicht von einer glykogenen Degeneration oder glykogenen Metamorphose, obwohl die neuerdings stärker betonten Prozesse der Umwandlung von Kohlenhydraten in Fette auch reversibel sein könnten, die Entstehung von Kohlenhydraten aus Fettstoffen nicht ganz ausgeschlossen ist. Doch ist es wahrscheinlicher, daß Glykogen und Fett nur räumlich sich ersetzen, wenn der eine oder andere Bestandteil des intermediären Stoffwechsels stärker gebraucht wird. Über alle diese morphologischen, histologischen, mikrochemischen und pathologisch-histologischen Fragen verdanken wir J. Arnold, Best, v. Giercke, Klestadt, Lubarsch die wichtigsten Aufklärungen. Neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die Glykogeninfiltration der Niere beim Diabetes ein reiner Speichervorgang bestimmter Kanalabschnitte ist, der ein morphologisch sichtbares Begleitsymptom der Zuckerausscheidung durch die Niere darstellt. Dabei werden die Kohlenhydrate des Blutes durch die Nierenepithelien als Glykogen ausgeschieden und gespeichert, im Harn erst zu Zucker zersetzt (Bähr und Fahr). Die Ausscheidung der Blutkohlenhydrate erfolgt in noch höherem Maße durch die Glomeruli (Loeschke).

Ebenso hat die Lehre von den Corpora amylacea weiteren Ausbau erfahren. Die Arbeit von Siegert ließ allerdings die verwirrende Fülle von Körpern, die unter diesem Namen zusammengefaßt waren und die sich nur nach ihren Farbenreaktionen schärfer in Gruppen einteilen ließen, klar erkennen. Nur wenige dieser Gruppen sind bisher ihrer chemischen Natur nach genügend erforscht. Die große Schwierigkeit der Reingewinnung der Substanz, vor allem aber die anscheinend sehr komplizierte Zusammensetzung bereiten noch heute den Forschern die großen Schwierigkeiten, über die schon Meckel bei der Analyse der eigentlichen Amyloidsubstanzen klagte. An Stelle der rein chemischen Analyse muß man sich an die mikrochemische Analyse halten. Schon Virchow hatte vergeblich versucht, durch Behandlung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oder Speichel Zucker aus ihnen darzustellen. So blieb ihre Natur, ob zur Stärkegruppe gehörend oder nicht, lange zweifelhaft. Die später aufgedeckte Reaktion des echten Amyloids der Organe verlief bei ihnen negativ und ließ ihre Abtrennung, die ja Virchow schon für nötig hielt, durchaus berechtigt erscheinen. Auch verhielten sich die echten „Corpora amylacea“ des Zentralnervensystems, der Prostata, der Lungen unter sich wieder verschieden, so daß jede Gruppe für sich weiter studiert werden mußte. Am sorgfältigsten geschah das bisher mit den Corpora amyloidea des Zentralnervensystems, über welche eine abschließende Arbeit von Stürmer vorliegt. Stürmer ging so vor, daß er künstlich Gemische von bestimmten Lipoiden und Kohlenhydraten herstellte und an ihnen die Reaktionen prüfte, die für die Corpora amyloidea des Zentralnervensystem charakteristisch sind. Dabei ergab sich, daß eine Mischung von Sphingomyelin und Phrenosin mit Fettsäuren und Spuren von Glykogen alle charakteristischen Merkmale aufweist. Also werden diese Substanzen mit aller Wahrscheinlichkeit auch an dem Aufbau der natürlichen Corpora amyloidea des Zentralnervensystems beteiligt sein. Bedenkt man, daß das ganze Gemisch noch von einem Eiweißkörper in größter Verdünnung durchtränkt sein kann, so begreift man die Schwierigkeit einer reinen chemischen Analyse. Es handelt sich nicht um eine der Stärke nahestehende Substanz, sondern um ein Lipoidgemisch, dem Kohlenhydrate und Eiweiß beigemischt sind. Nach Stürmer haben diejenigen Autoren Recht, die in den Corpora amyloidea physiologische Abbauprodukte des Zentralnervensystems, besonders seiner gangliösen Elemente, sehen. Die eigentümliche Lagerung der Corpora amyloidea ist nur eine sekundäre, durch den Transport in Richtung der Lymphströmung bedingte.

Über die Prostata- und Lungenkörperchen liegen keine ebenso eingehenden Untersuchungen wie über die des Zentralnervensystems vor. Doch weisen das Auftreten von sog. „Myelinen“ in den Alveolarepithelien, die lipoiden Einschlüsse der Drüsenepithelien der Prostata (Ka-



wamura), auf enge Beziehungen der als epitheliale Sekrete aufgefaßten geschichteten Körperchen zu den Lipoiden hin. Stürmer hebt mit Recht die Übereinstimmung im chemischen Aufbau der Corpora amyloidea des Zentralnervensystems einerseits, der Lungen und der Prostata andererseits hervor. Und doch bestehen Unterschiede, wie sie sich in der wechselnden oder negativen Färbbarkeit mit Jod + Schwefelsäure ohne weiteres erweisen lassen. Jedenfalls geht es heute nicht mehr an, alle diese Gebilde als Corpora amyloidea zu bezeichnen, da keines derselben mit der echten Amyloidbildung etwas gemein hat. Allerdings muß die Frage der etwaigen Beziehung zum Amyloid so lange in der Schwebe bleiben, bis das Amyloid selbst chemisch besser erfaßt ist. Vorläufig sollte man sich, wie auch Stürmer vorschlägt, an die morphologischen Merkmale halten und nur von Corpora amylacea, nicht von Corpora amyloidea sprechen. Am besten wäre es, wenn der Name Corpora amylacea auf die bisherigen Corpora amyloidea des Zentralnervensystems als die Konkreme des Zentralnervensystems beschränkt bliebe (und dies im Gegensatz zu den sandigen Konkrementen der Gehirnhäute, den Corpora arenacea), die Prostatabildungen als Prostatakonkremente, die Lungengebilde als Schichtungskörperchen der Lunge bezeichnet würden.

Denn es handelt sich überall um richtige Konkrementbildungen, bei deren Aufbau vorwiegend Lipide und in Spuren auch Kohlenhydrate beteiligt sind. Auch für diese „Konkremente“ wird man die Beteiligung eines Eiweißgerüsts für wahrscheinlich halten müssen.

Das eigentliche Amyloid hat ununterbrochen die Gemüter beschäftigt. Noch stehen viele Fragen zur Beantwortung aus. Zunächst erweiterte sich die Lehre vom Amyloid durch das Bekanntwerden lokaler Amyloidosen, die mit einer „Dyskrasie“ nichts zu tun hatten. Virchow hatte schon auf die Amyloidinfiltration des Knorpels hingewiesen. Die neu entdeckten Amyloidtumoren fanden sich hauptsächlich an der Conjunctiva, der Zungenwurzel, im Respirationstractus. Wie weit sie zum Teil doch mit einer Diathese im Zusammenhang stehen, wie manche lokalen Xanthome mit einer verborgenen Hypercholesterinämie, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. M. B. Schmidt macht in seinem gründlichen Referat über das Amyloid (Pathologische Gesellschaft, Berlin 1904) darauf aufmerksam, daß die lokalen Amyloidosen sich hauptsächlich an solchen Stellen finden, wo elastisches Gewebe oder Knorpelgewebe vorhanden sei. Da das Amyloid, wie sich damals herauszustellen schien, eine Kombination einer Eiweißsubstanz mit Chondroitinschwefelsäure darstellte, so war die lokale Verknüpfung mit Knorpelgewebe verständlich gemacht.

Aber wichtiger als die lokale war die allgemeine Amyloidose.

Mehrere Fragen waren hier zu beantworten. Mit der Einführung der Anilinfarbenreaktion durch Jürgens u. A. war zwar die mikro-

chemische Analyse der eigenartigen Substanz nicht wesentlich gefördert, ihr wechselndes färberisches Verhalten aber erst recht sichtbar gemacht. Es gab Amyloidablagerungen, die schon allein auf Jod, andere die auf Jod und Schwefelsäure, und endlich solche, die nur auf Methylviolett reagierten. So entwickelte sich die Vorstellung des achromatischen Amyloids (Klebs), welches man auf den Mangel bestimmter färbbarer Substanzen, z. B. der Chondroitinschwefelsäure für die Methylviolett-färbung zurückführen wollte. Man glaubte weitergehen und für jedes Amyloid eine achromatische sogenannte hyaline Vorstufe annehmen zu dürfen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß nicht jedes bindegewebige Hyalin, noch weniger die epithelialen Hyaline (Kolloide) als Vorstufe in Betracht kommen. Aber selbst mit dieser Einschränkung war die Hypothese einer regelmäßigen hyalinen Vorstufe des Amyloids nicht zu halten. Es fehlten dafür die beweiskräftigen Unterlagen. M. B. Schmidt hat die richtige Formel für diese Verhältnisse gefunden, wenn er schreibt, „erwiesen scheint mir nur, daß Hyalin und Amyloid nebeneinander unter gleichen Verhältnissen entstehen und das Amyloid durch Verlust der Reaktion zu Hyalin werden kann, und als sicher darf man gelten lassen, daß das Hyalin nicht als notwendige Phase in den Entwicklungsgang des Amyloid gehört“.

Eine zweite Frage war die der Lokalisation der allgemeinen Amyloidose. Die schon von Virchow erkannten Prädispositionsstellen konnten immer wieder als solche bestätigt werden. Zu erforschen blieb der feinere mikroskopische Vorgang. Die Bevorzugung der Muskulatur der kleineren Arterien wird betont, eine Beziehung des allgemeinen Amyloids zu den elastischen Strukturen der Gefäße abgelehnt. An den großen Arterien und an den Venen ist oft die Intima und Adventitia stärker befallen als die Media. Dabei umlagert das Amyloid die Muskelfasern (Wichmann), tritt nicht selbst in ihnen auf. Die Amyloidinfiltration ist eine streng interzelluläre (M. B. Schmidt). Die Virchowsche Annahme einer Beteiligung der Muskelfasern selbst an der amyloiden Infiltration fand keine Bestätigung. Das gleiche gilt für die amyloide Entartung der Leberzellen, der Milzzellen usw. Von einer wirklichen Imbibition mit Amyloid kann nur an den Capillärwandungen, an den Reticulumfasern der Milz, Lymphdrüsen usw., an den Tunicae propriae der Harnkanälchen die Rede sein. Sonst liegt das Amyloid in den Saftspalten zwischen den Bindegewebsfasern, kommt gelegentlich schon in den Lymphbahnen vor. „Faßt man diese Erfahrungen zusammen, so wird man sagen, daß das Amyloid abgeschieden wird in den Saftbahnen des Bindegewebes und an der Oberfläche der adenoiden Reticulumfasern unter Imbibition eines Teils der Interzellulärsubstanzen und daß es gelegentlich in die Lymphgefäße hineinreicht“ (M. B. Schmidt). Bezüglich der Herkunft des Amyloids lagen

ganz neue Tatsachen der experimentellen Forschungen vor, der es möglich gewesen war, Amyloid durch toxische Substanzen (Injektion von Eitererregern und deren Toxine, Injektion von Terpentin und anderen chemischen Substanzen, Injektion faulender Bouillon) zu erzeugen (Nowack, Lubarsch, Krawkow, Davidsohn). Diese Versuchsergebnisse stimmen mit den Erfahrungen beim Menschen überein, insofern ja gerade die chronischen echten Eiterungen, also vielfach die Mischinfektion bei Knochenphthise und Syphilis den Anlaß zur Amyloid-entartung geben. Doch wird auch auf die Bedeutung fermentativer Störungen bei chronischen Dickdarmkatarrhen hingewiesen. Eine letzte Frage, nämlich die nach dem Ursprung des Amyloids, ob im Blut fertig gebildet und den Geweben so zugeführt oder nicht, wird von M. B. Schmidt mit der These beantwortet: „Ich stelle mir unter Amyloidbildung einen fermentativen Gerinnungsprozeß vor, welcher außerhalb der Zellen in den Gewebsspalten resp. im Lymphgefäßsystem zur Abscheidung der Substanz aus den hier vorhandenen Flüssigkeiten führt.“

Aber um was für eine Substanz handelt es sich? Virchows Auffassung von der celluloseähnlichen Natur derselben schien durch die Untersuchung Friedrichs und Kekulé erschüttert. Virchow glaubte den Widerspruch mit der Annahme einer „Verholzung“ eiweißartiger Körper aufheben zu können. Später zeigte sich, daß die Untersuchungen Friedrichs und Kekulé an ungenügend gereinigtem Material vorgenommen und daher wenig zuverlässig waren. Erst die durch Modrzejewski in Nenckis Laboratorium ausgearbeitete Baryt-Methode, die von Krawkow unter Schmiedeberg wiederentdeckt wurde, erlaubte die Reindarstellung der Substanz. Nachdem bereits Oddi in den amyloidentarteten Organen Chondroitinschwefelsäure nachgewiesen hatte, konnte Krawkow die esterartige Bindung derselben für die reine Substanz nachweisen. Die Erwartung, mit Hilfe der Chondroitinschwefelsäure das Amyloidproblem lösen zu können, erfüllte sich nicht. In seiner sehr sorgfältigen Kritik aller chemischen Angaben über das Amyloid kommt Neuberg zu dem Schluß, daß den Eiweißkomponenten des Amyloids die wichtigste Rolle zufällt. Das Amyloideiweiß steht, soweit seine Spaltungsprodukte ein Urteil erlauben, dem Thymushiston am nächsten. Nach ihm stellt das Amyloid einen in Metamorphose befindlichen Eiweißkörper dar, dessen verschiedene Transformationsphasen in den verschiedenen Amyloiden erkennbar sind. Auch die Beteiligung der Chondroitinschwefelsäure steht seiner Meinung nach im Einklang mit einer solchen Metamorphose von Eiweißkörpern. Sie ist nach Neuberg und Orgler die erste in der Natur beobachtete stickstoffhaltige Säure, die in naher Beziehung zu den Zuckerarten steht. So schien das Bild der „Verhol-

zung“, welches Virchow vorschwebte, d. h. die Umwandlung von Eiweißkörpern in Körper der Stärkereihe, Gestalt zu gewinnen, wenn auch in einem ganz anderen Sinne. Man schien mit Recht von einer amyloiden Metamorphose im strengen Sinne Virchows bezüglich des Ursprungs der Substanz sprechen zu können, während umgekehrt die Art der Ablagerung im Gewebe einen rein infiltrativen Charakter hatte. Beide Bezeichnungen schienen hier ein Recht zu haben, während bei der Verfettung die „Metamorphose“ im Virchowschen Sinne abgelehnt werden mußte.

Wie weit diese Auffassung von der Chondroitinschwefelsäure zu Recht bestand, das zu prüfen, war Aufgabe der jüngsten Forschungsperiode. Die wichtigsten Befunde knüpften sich an die Namen Hanssen und Leupold. Hanssen wies nach, daß in den mechanisch isolierten Sagokörnchen der Milz keine Chondroitinschwefelsäure zu finden ist. Trotzdem fand sich die Methylviolettreaktion. Damit hatte die ganze Lehre von der Bedeutung der Chondroitinschwefelsäure für den Aufbau des Amyloids einen argen Stoß erlitten. Hier setzte nun die neueste Arbeit Leupolds aus der Schule M. B. Schmidts ein. Er konnte in sehr sorgfältiger mikrochemischer Analyse der verschiedenartig behandelten Amyloide unter gleichzeitiger Heranziehung von Versuchen über autolytische Entstehung von Amyloid feststellen, daß das Amyloid eine Eiweißgrundsubstanz hat, die überhaupt keine der bekannten Amyloidreaktionen gibt. Diese sind also an bestimmte eiweißähnliche Beimischungen (Amyloidproteine) gebunden, die verschiedener Natur sind und für die Verschiedenheit der Farbreaktionen verantwortlich sind. Die Jodreaktion ist ganz unabhängig von der Jod- und Schwefelsäurereaktion und beide wieder von der Methylviolettreaktion. Das wichtigste Ergebnis der Leupoldschen Arbeit betrifft aber die Bedeutung der gepaarten Schwefelsäuren. Da es sich beim Amyloid nicht um chemische Bindung von Proteinen mit Chondroitinschwefelsäure handelt, wie Krawkow irrtümlich angenommen, so mußte die Bedeutung der Sulfate in einer anderen Richtung gesucht werden. Da Hanssen den erhöhten Gehalt der amyloidentarteten Organe an gepaarten Schwefelsäuren aufgedeckt hatte und Leupold selbst durch Fütterung von Schwefel die Amyloidablagerung verstärken konnte, so glaubt sich letzterer zu der Auffassung berechtigt, daß die Schwefelsäure als gerinnungsfördernder Faktor die in Lösung befindliche Amyloidsubstanz innerhalb der Organe in den Gelzustand überführt. Die Schwefelsäure tritt also sozusagen an die Stelle des von M. B. Schmidt angenommenen Fermentes. Die amyloide Substanz kreist selbst im Blut, wie das Auftreten von Abwehrfermenten zeigt. Sie kommt aber nur in solchen Geweben zur Ausfällung, wo genügend Sulfate vorhanden sind. Da der Amyloidkörper bei allen möglichen Eiterungen aufzutreten scheint, die Amy-

loidablagerung aber nur in bestimmten Fällen erfolgt, so muß die Anreicherung der Sulfate in den Organen von ausschlaggebender Bedeutung sein. Für eine solche Anreicherung der Sulfate in den Organen kommt nach Leupold außer der Art der Nahrung vor allem eine gewisse Insuffizienz der Organe zur Ausscheidung der Sulfate in Betracht. Er kommt zu dem Schluß: „Zur Entwicklung von Amyloid sind drei Faktoren notwendig. Ein präformierter Eiweißkörper, gepaarte Schwefelsäuren und eine Insuffizienz des amyloiderkrankten Gewebes, die in vermehrter Menge vorhandene  $H_2SO_4$  zu eliminieren.“ Damit wäre der Virchowschen Anschauung der „Verholzung“ der proteinhaltigen Gewebe der Boden entzogen; denn das Wichtigste bleibt die Bildung der spezifischen Amyloidproteinkörper, während die Sulfate nicht als spezifische Bestandteile des Amyloids angesehen werden können.

Es bleibt also die Frage nach der Natur und der Herkunft der Amyloidproteine offen. Man hat auf experimentellem Wege versucht, die Quelle derselben genauer festzustellen. Daß es sich um eine Muttersubstanz handeln muß, die gerade bei Eiterungen auftritt, unterliegt keinem Zweifel. Ebenso wenig daß die Substanz dem menschlichen Organismus und nicht den Eitererregern selbst entstammt, da ja auch mit bekannten chemischen Körpern, deren Umwandlungsfähigkeit in Amyloid ausgeschlossen ist, wie das Terpentin, Amyloid erzeugt wird. Auch die Tatsache, daß nicht alle Tiere in gleicher Weise auf die amyloid-erzeugenden Eitererreger positiv antworten, spricht für die starke Mitbeteiligung des Körpers an dem Amyloid. Konnte man die formale Bildung derselben bisher auch nicht feststellen — einige Autoren verlegen dieselbe in die Milz als die Hauptbildungsstätte antitoxischer Körper — so hat man doch die kausale Bildung durch das Studium der Erreger, welche Amyloid erzeugen, genauer zu erfassen versucht. Im allgemeinen gelten auch heute die Virchowschen Feststellungen. Einzelne Infektionskrankheiten, wie das Hodgkinsche Granulom, ferner die Krebs- und Sarkomkrankungen der Tiere, sind neu hinzugekommen. An der Spitze stehen noch immer die gewöhnlichen Eiterungen, mit denen es auch experimentell gelang, das Amyloid zu erzeugen. Auffallend ist nun, daß bei den zahlreichen chronischen Eiterungen, die wir im Anschluß an die Schußverletzungen dieses Krieges beobachteten, Amyloidose nur sehr selten gefunden wurde. Vielmehr kettet sich die Amyloidose mit Vorliebe an die phthisischen und syphilitischen Infekte, besonders die der Knochen. Der Satz, daß chronische Eiterung als solche zur Amyloidbildung führt, besteht für den Menschen nicht ganz zu Recht. Es scheint beim Menschen mehr auf spezifische Eiterungen oder Infekte anzukommen.

Neuerdings teilt freilich Frank mit, in Fällen von menschlicher Amyloidose einen dem Friedländer-Bacillus nahestehenden Kapsel-

bacillus gezüchtet zu haben, mit dem er regelmäßig Amyloid bei den Mäusen zu erzeugen vermochte, auch ohne daß Eiterungen vorhanden waren. Diese Bacillen wirkten ebenfalls amyloiderzeugend. Er glaubt daher, eine direkte Einwirkung der Bacillen auf die Amyloidbildung annehmen zu müssen, nicht eine indirekte durch die Eiterungen, und hält es nicht für ausgeschlossen, daß Eiweißsubstanzen der Bakterien, die an der Kapselbildung beteiligt sind, in die Amyloidbildung mit eintreten.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdient noch die bereits von Virchow hervorgehobene Tatsache der schweren Zerstörbarkeit des Amyloids. Seine Resistenz gegen Fäulnis ist bekannt. Daß es, wenn auch langsamer wie andere Eiweißkörper, der Trypsin-Pepsinwirkung unterliegt, hat Neuberg am isolierten Material gezeigt. Damit ist aber die Frage, ob eine Selbstheilung im Organismus, d. h. eine Wiederauflösung des Amyloids vorkommt, nicht beantwortet. Das Amyloid soll altern und dabei seine Affinität für bestimmte Farbenreaktionen ändern. Das Amyloid kann auch durch Fremdkörperriesenzellen lokal zerstört werden, wie das besonders für die Milz beim allgemeinen Amyloid und für die lokalen Amyloide beschrieben worden ist. Aber eine Reversibilität des Amyloidfällungsprozesses wird abgelehnt. Sichere Beweise liegen, wenigstens für den Menschen, nicht vor.

So steht das von Virchow zuerst morphologisch, tinktoriell, ätiologisch schärfer abgegrenzte Bild der amyloiden Degeneration im wesentlichen noch so vor unseren Augen, wie er es vor mehr als 50 Jahren umrissen hat. Nur sehen wir heute in ihr im wesentlichen eine Störung des Eiweißstoffwechsels, welche mit der Bildung celluloseähnlicher Körper nichts zu tun hat. Wie weit neben der Störung des Eiweißstoffwechsels auch eine solche des Kohlenhydrat- und des Lipoidstoffwechsels einhergeht, wissen wir noch nicht. Jedenfalls deutet die Färbbarkeit des Milzamyloids mit Fettfarbstoffen auf eine Beteiligung von Lipoiden hin.

### Verkalkung.

Das letzte Problem, welches Virchow in dem Kapitel der Degenerationen in seiner Zellulärpathologie behandelt, ist die Verkalkung, die er direkt als kalkige Degeneration benennt. Virchow warnt vor der Verwechslung von Verkalkung und Verknöcherung. Verknöcherung ist ein aktiver, progressiver Prozeß, Verkalkung ein passiver Prozeß. Der echten Verknöcherung geht eine aktive Umformung des lebenden Gewebes zur osteoiden Substanz voraus. Entweder bildet sich gewöhnliches Bindegewebe durch Sklerosierung in osteoides Gewebe um, oder es wird durch Wucherung von Bindegewebe osteoides Gewebe gebildet. Virchow nennt diese Substanz Knochenknorpel. Er beschreibt sie besonders als Osteophyt des Schädeldachs. Von dieser Verknöcherung

trennt er die Verkalkung des gewöhnlichen Bindegewebes. Als eine charakteristische Form derselben beschreibt er schon 1855 die *Kalkmetastase* in Lungen- und Magenschleimhaut bei Erkrankungsprozessen am Knochensystem, die zu einer Einschmelzung kalkhaltigen Gewebes führen. Eine daneben bestehende Nephritis begünstigt die Retention der Kalksalze wegen verminderter Ausscheidungsfähigkeit. Virchow glaubt, daß die Kalkablagerungen gerade dort zustande kommen werden, wo auch die Zersetzungsprodukte der Harnstoffe, das kohlen-saure Ammoniak am leichtesten ausgeschieden wird, in den Lungen und im Magen. Mikroskopisch handelt es sich um feinkörnige Kalkablagerungen, die zu krystallklaren Massen zusammenfließen. Sie liegen im Zwischenraume der Magenschleimhaut, zum Teil in der dort befindlichen glatten Muskulatur, die also Virchow besser kennt, als die heutige Zeit, und im Alveolargewebe der Lungen, wo zuerst die elastischen Fasern, später auch die Bindegewebsfasern verkalken. Ob es sich um rein kohlensauen oder auch phosphorsauren Kalk handelt, läßt Virchow offen, glaubt aber, Beimischung des letzteren wegen der schwachen  $\text{CO}_2$ -Reaktion annehmen zu müssen. 1856 beschreibt Virchow auch die allgemeine Verkalkung der kleinen Hirngefäße, so daß die Schnittfläche wie ein schlecht rasierter Bart aussehe, desgleichen die Verkalkungen der Ganglienzellen der durch ein Trauma geschädigten Gehirnrinde unter einem geheilten Knocheneinbruch. Diese Kalkmetastasen erinnern ihn am meisten an den von ihm so genannten Kalkinfarkt der Nierenpapillen, bei dem es zu feinkörnigen bis scheidenförmigen Kalkablagerungen in den *Tunicae propriae* der Harnkanälchen kommt, ohne daß eine besondere Ursache dafür zu entdecken wäre.

Ferner bespricht er die Verkalkungen des Knorpels, die Kalkkörper oder Konkretionen im Gehirn und in der Prostata. Zu den „Verkalkungen“ rechnet Virchow auch die Kalkablagerungen in der Alterslinse, in den Muskelhäuten der Gefäße, wobei er die angebliche Beziehung zur Atheromatose abweisend kritisiert.

Was nun die formale Seite der Verkalkung betrifft, so handelt es sich nach Virchow um einen ähnlichen Vorgang, wie bei den geologischen Petrifikationen. „Daß die Teile, welche verkalken, eine besondere Anziehung auf die im Blut oder in den Septen vorhandenen Kalksalze ausüben müssen, läßt sich nicht abweisen.“ Es ist dies kein besonderer Lebensakt, sondern ein allgemeiner Vorgang. Auch totes Gewebe verkalkt. Er verweist auf die *Lithopaedien*, auf die Petrifikation der *Cysticerken* und der *Trichinenkapseln*, auf die Verkalkung durch *Commotio cerebri* abgestorbener Ganglienzellen, auf die Verkalkung der Thromben, die Verkreidung verkästen Gewebes. „Aus diesen Beispielen geht hervor, daß nicht jeder Teil beliebig verkalkt, sondern daß er sich dazu in besonderen Verhältnissen befinden muß. Ist er nicht

abgestorben, so muß er doch eine physiologische Schwächung erfahren haben.“ Die einfache Verkalkung ist nach Virchow im hohen Maße ein passiver Vorgang, der das Wesen und die Bedeutung der indurierenden passiven Prozesse besonders gut erläutert.

Wie stellen wir uns heute zu dem Problem? Auch hier sind Virchows Forschungen die grundlegenden geblieben. Noch heute werden seine „Fälle“ als die klassischen geführt. Immerhin sind wichtige Ergänzungen dazu gekommen. Wir hätten zu fragen nach den Orten der Verkalkung, nach dem mikrochemischen Nachweis, nach der Herkunft des Kalkes, nach der Form seiner Ablagerung, nach den Ursachen der Verkalkung. Um mit den letzteren zu beginnen, so können die Ursachen außerhalb des der Verkalkung anheimfallenden Gewebes liegen. Das dem Gewebe zufließende Blut kann besonders reich an Kalksalzen werden. Das ist einmal der Fall bei den durch Knochenkrankungen bedingten „Kalkmetastasen“, deren weitere Aufklärung wir vor allem Askanazy und Hofmeister verdanken. Überall dort, wo Säure ausgeschieden wird (Lunge, im bestimmten Streckenbereich der Magenschleimhautdrüsen, Niere, Arterienwandung) kann es infolge der ungünstigen Lösungsverhältnisse zum Niederschlag des Kalkes kommen. (Kalktransport, transportative Verkalkung.) Das andere Mal werden, wie M. B. Schmidt nachwies, infolge von Nieren- oder Lebererkrankungen die kolloidalen Mischungsverhältnisse und Suspensionsverhältnisse für den Kalk in dem Blut und in den Geweben verändert. Es kann dann gleichfalls zu einer Ausfällung des Kalkes, und zwar an den obengenannten Stellen, aber auch sonst im Körper (Herzmuskel), sogar in Lichtungen der Blutgefäße kommen. M. B. Schmidt schlägt dafür den Namen Kalkgicht vor. Er weist darauf hin, daß eine einfache Kalkretention infolge der Nephritis, wie sie Virchow annahm, nicht aufrecht zu halten ist, da der Hauptausscheider des Kalkes der Dickdarm ist. Vielfach wird Kalkmetastase und Kalkgicht vereinigt sein. Zweifellos handelt es sich um eine Dyskrasie, um eine dyskrasische Verkalkung. Eine weitere Möglichkeit der Kalkanreicherung im Blut wäre die Steigerung des Kalkgehaltes durch die Nahrung oder durch Einführung von Kalksalzen. Daß eine solche Form von „Kalkmast“ möglich ist, haben die Versuche von Tanaka gezeigt. Mehr lokaler Natur ist die Verkalkung bestimmter Gewebe, z. B. der Dura mater bei Resorptionsprozessen am Knochen (resorptive Verkalkung). Schließlich muß, wenigstens für die niederen Tiere, der Begriff der Kalksekretion aufgestellt werden. Diesen Formen von Verkalkung steht diejenige gegenüber, wo die Ursache für die Verkalkung in der Zelle gesucht werden muß. Entweder kann die Zelle durch aktive Tätigkeit ein kolloidales System bilden, in welchem Kalkausfällungen zur Notwendigkeit werden. Man könnte von einer „Kalk-



sucht“ sprechen, die vielleicht für manche Fälle sogenannter Calcinosis universalis in Betracht kommt. Wahrscheinlicher ist, und für die meisten anderen Fälle sicher, ein passiver, degenerativer Vorgang an den Zellen und den Geweben die Voraussetzung dafür, daß sie, wie schon Virchow sich ausdrückt, eine besondere Anziehung für die Kalksalze erhalten, oder, wie wir heute sagen würden, den Boden für eine Kalkadsorption darbieten. Die Frage, welche feineren physikalisch-chemischen Prozesse der jedesmaligen Verkalkung zugrunde liegen (Fällung, Adsorption, lockere Kalkeiweißbildungen) hat man auf experimentellem Wege zu lösen versucht. Nach Pfaundler, sowie nach Wells und seinen Mitarbeitern handelt es sich um physikalische Adsorption der Ca-Ionen.

Im wesentlichen handelt es sich also um Inkrustationen von absterbendem oder bereits totem Material, Petrifikationen, wie Virchow es nennt. Wieweit die geschädigten, aber noch lebenden Zellen (Nierenepithelzellen bei Sublimatvergiftung, Herzmuskelzellen bei Adrenalinvergiftung), den Kalk granulär zu binden, d. h. zu speichern vermögen (dystrophische, degenerative Verkalkung), unterliegt noch der Diskussion. Granuläre Speicherung und inkrustative Fällung würden beides Adsorptionsprozesse verschiedener Lokalisationen und Ausdehnung sein, die aber um so mehr zusammengehören, als auch die Inkrustation mit feinkörnigen Niederschlagsbildungen beginnt, die mehr und mehr zu homogenen Massen verschmelzen (M. B. Schmidt, Askanazy und Nakata). Man darf allerdings Adsorption von Ca-Ionen in Gelatine oder Knorpel noch nicht schlechtweg mit Verkalkung identifizieren, da neben Adsorptionsprozessen auch Fällungsvorgänge durch Änderung von Schutzkolloiden eine Rolle spielen können. Das trifft allerdings mehr für die als Konkreme bezeichneten Gebilde zu, deren Genese hier nicht zur Erörterung steht. Neben Fällung kommen Seifenbildungen, vielleicht auch Kalkeiweißbindungen, d. h. richtige chemische Prozesse in Betracht. Wir wissen darüber noch zu wenig. Zweifellos handelt es sich um kolloidale Zustandsänderungen der Zellen, die nicht nur für die Ca-, sondern auch für die Fe-Ionen von Bedeutung sind. Den Verkalkungen pflegt, wie das besonders die Untersuchungen von Giercke gezeigt haben, eine Eisenablagerung vorauszugehen. Verkalktes Gewebe besitzt eine erhöhte Affinität zu Blei und anderen Schwermetallen.

Jedenfalls kann bei der Verkalkung von einer kalkigen Degeneration im strengen Sinne des Virchowschen Degenerationsbegriffes gar keine Rede sein.

Formalgenetisch betrachtet, handelt es sich bei allen lokalen Verkalkungen um eine Zufuhr des Kalkes von außen, also um eine Art Speicherung. Das in den Geweben und Zellen selbst enthaltene Ca kann, in welcher Form es auch vorhanden sein mag, für die Verkalkung der Zellen und Gewebe nicht genügen. Damit berühren wir die weitere

Frage nach der Herkunft des Kalkes. Daß derselbe dem Knochen-  
system entstammen kann, wurde erwiesen. Es handelt sich um die schon  
von Virchow hervorgehobene Mobilisierung des Kalkes. Oder er ent-  
stammt den Blut- und Körpersäften oder direkt der Nahrung (wie bei  
Ca-Fütterung). Schwieriger ist die Frage nach der Herkunft der einzelnen  
Kalkarten. Wie die Bildung der Eiweißkörper und Fette aus ihren  
einzelnen Bausteinen erst im Organismus, zum Teil erst in den Zellen  
erfolgt, so wird auch die Bildung der Kalksalze, in welcher Form uns  
der Kalk sichtbar entgegentritt, ihre besonderen Gesetze und ihre  
besondere Lokalisation haben. Darüber ist aber noch sehr wenig be-  
kannt. Auf die Austauschung von Kalkseifen und mineralischen Kalk-  
verbindungen komme ich später noch zu sprechen. Die Frage nach der  
Herkunft der einzelnen Kalkverbindungen wird dadurch noch kompli-  
ziert, daß die Magnesium-Ionen überall mit in den Prozeß der „Verkalkung“  
eingreifen können. Wenn wir von einer Speicherung bei der  
Verkalkung sprechen, so bezieht sich das eigentlich nur auf die Ca- und  
Mg-Ionen. Woher die zugehörigen organischen oder anorganischen  
Säuren stammen, ob auch sie durch Speicherung zugeführt werden,  
ob sie in Verbindung mit den Ca-Ionen oder unabhängig von ihnen  
einwandern, ob sie z. T. aus dem absterbenden Gewebe entstehen, das  
alles ist nur für einzelne Fälle mit einer großen Zurückhaltung zu be-  
antworten. Bezüglich der Phosphorsäure hat man tatsächlich an eine  
Bildung aus zerfallenden Nucleinsubstanzen gedacht.

Was den Nachweis des Kalkes anbetrifft, so ist die alte schon zu  
Virchows Zeiten benutzte Gipsbildungsmethode mit  $H_2SO_4$  noch immer  
die einfachste und wohl auch sicherste (Röhl). Die Hämatoxylinlack-  
bildung und verwandte Methoden, die Kossasche Versilberungs-  
methode für phosphorsaure Salze und ihre Modifikationen haben das  
feinere Studium der Verkalkung wesentlich erleichtert. Sie haben zwar  
als solche das Gebiet der Verkalkung gegenüber den schon Virchow  
bekannten Befunden kaum vergrößert, aber doch bessere Einblicke  
in die Ablagerungsformen des Kalkes gegeben. Die Kombination dieser  
Methode mit der Lipoidfärbung, sowie die moderne pathologisch-  
chemische Untersuchung über die Lipoide, Kalkseifenbildung, Ver-  
kalkung werfen denn auch neues Licht auf diejenigen Prozesse, die  
Virchow besonders beschäftigt, obwohl er sie nicht zu den rein passiven  
zählt, die sogenannten

#### atheromatösen Veränderungen der Gefäße.

Ich glaube, daß es keine größere Huldigung für Virchow geben kann,  
als die Tatsache, daß ein so verwickelter und auch heute noch so um-  
strittener Prozeß wie der der Atheromatose, oder wie Virchow ihn mit  
Recht an einer Stelle besser bezeichnet, die Atherose von ihm bereits

in kurzen Zügen so meisterhaft beschrieben und so richtig gedeutet worden ist, daß wir nur wenig mehr hinzuzufügen haben. Es scheint mir ganz falsch zu sein, wenn heute, wo die Abnützungstheorie und die Entzündungstheorie in so heftiger Fehde liegen, von seiten der Entzündungsanhänger Virchow als Vorfechter des Entzündungsgedankens angeführt und damit seine Autorität für die entzündliche Genese der Atherose oder Atherosklerose, wie Marchand treffend die Endstadien benennt, ins Feld geführt wird.

Wie stellt sich Virchow den atheromatösen Prozeß vor? Er sieht als erste Veränderung eine „gewisse Lockerung der bindegewebigen Grundsubstanz“ an, aus welcher die innere Arterienhaut zum größten Teil besteht. „Diese Aufquellung der Grundsubstanz, von der ich, wie schon erwähnt, schließen zu müssen glaube, daß sie zu einem erheblichen Teil einer vermehrten Imbibition flüssiger Bestandteile des vorüberströmenden Blutes zugeschrieben werden muß, erkennt man auch mikroskopisch durch die größere Breite und Homogenität der Bindegewebsspalten.“ Bald haben diese Quellungs-herde eine auch makroskopisch erkennbare mehr gallertige, bald eine mehr knorpelige Beschaffenheit. Gleichzeitig mit dieser Verdickung und Umwandlung der Grundsubstanz gehen auch die Zellen (Bindegewebskörperchen) der inneren Haut Veränderungen ein. Sie vergrößern sich nach allen Durchmessern, teilen sich und bilden herdförmige Wucherungen. „Auf diese Weise gewinnt daher der Prozeß einen eigentlichen aktiven Charakter, wie wir ihn für entzündliche Prozesse im allgemeinen in Anspruch genommen haben.“ Indem Virchow noch auf die stärkere Vascularisation der äußeren Aortenwandschichten im Bereich der Intimaverdickung hinweist, glaubt er die irritative Natur des Vorganges genügend bewiesen zu haben. Sind nun die Verdickungen der inneren Wand bis zu einem gewissen Maße fortgeschritten, so geschehen gewöhnlich fettige Metamorphosen. Nur unter bestimmter Voraussetzung führen sie zur echten Atheromatose, wenn nämlich die Verfettungen in der Tiefe der verdickten Intima beginnen und sich unter zunehmender Erweichung langsam gegen die Oberfläche zu entwickeln. In anderen Fällen findet die fettige Metamorphose in den oberflächlichsten Schichten direkt statt, was Virchow als fettige Usur bezeichnet, die übrigens auch für sich allein ohne vorausgegangene Verdickung der Intima vorkommen kann. Sehen wir von diesem letzten noch später zu besprechenden Punkte ab, so stellt sich also nach Virchow der ganze atheromatöse Prozeß als eine primäre auf Eindringen von Blutplasma beruhende Lockerung der Intimaschicht dar, die von einer Wucherung der Intimazellen und einer stärkeren Vascularisation der Media, d. h. einem aktiven Prozeß, begleitet oder gefolgt wird, und an welche sich eine fettige Metamorphose der verschiedenen Schich-

ten als rein passiver Vorgang anschließen kann. Das *Primum movens* des ganzen irritativen Prozesses ist also die Auflockerung der Innenschicht. Wie kommt sie und damit der irritative Prozeß in der Intima zustande? Virchow diskutiert die beiden Möglichkeiten, die einer humoralen und die einer mechanischen Entstehung. Er lehnt die erstere, die man als arthritische bezeichnet, oder für die man angeblich primäre Ausschwitzungen der Arterieninnenhaut ins Feld führt, ab und bekennt sich klar und eindeutig zur mechanischen Ätiologie. Er führt alle die Beweise, wie sie in der Lokalisation der atheromatösen Herde gegeben sind, in kurzer mustergültiger Weise an. Man kann keinen besseren Verfechter der Theorie von der mechanischen Entstehung der Atheromatose finden als Virchow. Aber Virchows scharfem Blick entging es keineswegs, daß auch dyskrasische Zustände eine unterstützende Rolle spielten.

Damit ist im wesentlichen das festgelegt, was wir auch heute von der Atheromatose wissen. Nur daß es ein halbes Jahrhundert dauerte, bis wir auf diesen einfachen und alle Vorgänge erklärenden Standpunkt zurückkehrten. Ein großer Teil der Schuld liegt an dem Namen Endarteriitis deformans. Da man sich leider in der Pathologie mehr und mehr daran gewöhnte, den Entzündungsbegriff morphologisch einzuengen und ihn nur als Merkmalsbegriff zu fassen, während umgekehrt die Klinik ihn biologisch umdeutete und unter Entzündung nur infektiös oder toxisch ausgelöste Prozesse verstand, so wurde die Endarteriitis deformans Virchows etwas ganz anderes als der Namensgeber gewollt hatte, nämlich ein infektiös-toxischer Prozeß, für dessen Entstehung Infektionskrankheiten die ausschlaggebende Rolle spielen sollten. Virchow lehnte eine solche Vorstellung gerade ab. Er dachte gar nicht an eine defensive Endarteriitis, sondern an eine reparative Endarteriitis als Folge der primären durch die mechanische Lockerung der Intima und das Eingepreßtwerden der Blutflüssigkeit bedingten Schädigung der Intima. Daß Thoma die primäre Schädigung nicht in der Intima, sondern in der Media sieht, ist bekannt. Aber auch er faßt die Wucherungsvorgänge in der Intima als kompensatorische, d. h. als reparative auf. An der reparativen Natur der Virchowschen Endarteriitis deformans sollte also eigentlich kein Zweifel bestehen.

Was mir aber das Wichtigste zu sein scheint, ist Virchows klarer Hinweis darauf, daß die ursprünglichen Veränderungen der Intima die Folge des Eindringens von Blutplasma sind, wie es von den heutigen Autoren auch Benda betont. Ich bin auf Grund eigener mit Torhorst unternommener Untersuchungen zu der gleichen Auffassung gelangt, die später unabhängig von uns von Ribbert vertreten wurde. Berücksichtigt man die neueren chemischen Untersuchungen über die Natur der atheromatösen Veränderungen (Windaus), so läßt

sich heute auf Grund der Virchowschen Auffassung ein fast lückenloses Bild des atheromatösen Prozesses an der Aorta konstruieren.

Derselbe beginnt mit einer Lockerung der Intima und zwar aller ihrer Schichten bis zur elastisch muskulären Längsschicht, die durch den sogenannten elastischen Grenzstreifen von der übrigen Intima abgegrenzt ist. Diese Auflockerung findet überall dort statt, wo infolge von Zweigbildung oder sonstigen Bedingungen eine besonders starke mechanische Inanspruchnahme der elastisch-muskulösen Längsschicht sowie der inneren Intimaschicht zu erwarten ist. Die Lockerung hat ein Eindringen von Plasma zur Folge, welchem Eindringen erst der in der Tiefe gelegene elastische Grenzstreifen ein gewisses Halt gebietet. Es kommt an und vor diesen Grenzstreifen zur förmlichen Aufstauchung des eindringenden Plasmas, daher zur stärksten Quellung in den tiefsten Schichten der Intima. Diese Quellung führt zu der bekannten ödematösen, myxomatösen, hyalinen Umwandlung des Intimabindgewebes, gleichzeitig aber auch durch die veränderten Spannungsverhältnisse zu einer Wucherung der fixen Gewebszellen, zu einer Neubildung bindegewebiger und elastischer Fasern, und zwar besonders an den innersten, am wenigsten gequollenen Schichten. So wird der in der Tiefe entstehende Degenerationsherd von einem Polster neugebildeter Gewebsmassen überdeckt. Doch dauern die Imbibitionsvorgänge weiter an, führen zu weiterer Quellung, Neubildung usf. So entstehen die bald gallertigen, bald knorpeligen, beetförmigen Verdickungen. Sie können sich entwickeln, ohne daß makroskopisch das geringste von Atheromatose, d. h. Verfettung zu sehen wäre. Mikroskopisch freilich ist das in der Regel der Fall und wird auch makroskopisch in der Mehrzahl der Fälle bald hier bald dort sichtbar. Wir glauben heute zu wissen, daß diese Verfettung im wesentlichen mit einer feinkörnigen Lipoidablagerung in der gequollenen imbibierten Kittsubstanz der sich lockern elastischen und bindegewebigen Systeme beginnt, und zwar dort, wo die Stauchung des eindringenden Plasmas und gleichzeitige Adsorption der Lipoidfette am stärksten sein muß, an dem äußeren dichtgewebten elastischen Grenzstreifen der Intima, zwischen ihr und der elastisch-muskulösen Längsschicht. Hier sind die Verhältnisse der Oberflächenspannung anscheinend am günstigsten für die Adsorption der Lipoide.

Das sichtbarwerdende Fett ist nichts anderes als ein „Fällungs“- oder „Adsorptionsprodukt“ des Blutplasmas. Es sind, wie die Untersuchungen von Windaus gezeigt haben und wie die mikrochemischen Untersuchungen von Adami und mir schon wahrscheinlich gemacht hatten, die Cholesterinester des Blutplasmas. Aus der „Infiltrationstheorie“ Virchows heraus verstehen wir ohne weiteres Sitz und Charakter der Verfettung. Wir können auch verfolgen, wie unter der zunehmen-

den Belastung der tiefen Intimaschichten mit lipoidgeschwängerten Blutplasma die Intimazellen selbst an dem Verfettungsprozeß teilnehmen. Schließlich kommt es zum Absterben der zelligen und bindegewebigen Strukturen. Sie ersticken sozusagen in den zugeführten Massen von Cholesterinfetten. Und nun geht der Prozeß seinen gesetzmäßigen Gang weiter. In den nekrotischen dicht oberhalb des elastischen Grenzstreifens gelegenen Stauungsherden kommt es zur Zersetzung der Cholesterinfette in Fettsäuren und Cholesterin. Letzteres krystallisiert aus, erstere werden soweit möglich in Form löslicher Seifen resorbiert und zwar nach außen gegen die Adventitia zu, vielleicht mit Hilfe der sich stärker entwickelnden Vasa vasorum, die sich bis zum Intimaherd vorschieben können und mit Höfen von Resorptionszellen lymphatischer und plasma-cellulärer Natur umgeben sind. Aber ein Teil der Fettsäuren bleibt in Form von Kalkseifen liegen und bildet, wie Klotz anschaulich geschildert hat, die möglichen Zwischenstufen zur endgültigen Verkalkung der atheromatösen Herde durch Übergang in phosphorsauren und kohlensauren Kalk.

Nichts bleibt uns in diesem Entwicklungsgange der Atheromatose unklar, außer dem wechselnden Gehalt der Herde an Fetten. Da spielt nun der zweite Gedanke Virchows an eine Dyskrasie eine entscheidende Rolle. Virchow konnte freilich diese Dyskrasie noch nicht genauer umschreiben. Dazu fehlten die physiologisch- und pathologisch-chemischen Unterlagen. Heute kennen wir sie in der sogenannten Cholesterinämie, wobei freilich der vermehrte Gehalt des Blutplasmas an Cholesterinestern von dem an Cholesterin unterschieden werden muß. Daß die Nahrung dabei eine gewisse Rolle spielt, unterliegt gar keinem Zweifel. Bei Tieren war das experimentell sehr leicht durch die Fütterung von Cholesterin und Cholesterinestern zu beweisen. Frühere positive Versuche durch Fleischfütterung sind z. T. auf das mitverfütterte Lipoid zu beziehen. Wir können künstlich einen ganz gleichen Zustand an den Gefäßen der Versuchstiere wie bei der Atheromatose der Menschen erzielen. Nur haben wir beim Tier in der Regel eine allgemeine Anreicherung der gefütterten Lipide in dem reticulo-endothelialen Apparat, während das beim Menschen nicht der Fall zu sein braucht. Daß aber auch beim Menschen die cholesterinfettreiche Nahrung eine große Rolle spielt, beweist das fast gesetzmäßige Auftreten der Atheromatose an den Aortensegeln der Mitrals bei gut genährten Säuglingen, eine Veränderung, die man ebenfalls künstlich bei Tieren erzeugen kann. Daß diese „gelben Flecke der Mitrals“ bei den Säuglingen schon zur Atheromatose gehören, wird allerdings von manchen Autoren ebenso bezweifelt, wie die Zugehörigkeit der gelben Intimaflecke der Chlorotiker, Phthisiker usw., die Virchow als rein passive Intimaverfettung und fettige Usur von der Atheromatose, die

durch ein Vorwiegen der reparativen aktiven Prozesse gekennzeichnet ist, trennte. Aber man sollte bedenken, daß die eigentliche atheromatöse Wucherung nur die Folge einer stärkeren Lockerung der Intima und eines stärkeren Eindringens von Blutplasma ist. Ist die Lockerung sehr gering, die Menge des eindringenden Blutplasmas sehr spärlich, das letztere aber sehr reich an Lipoiden, wie im Blute des Säuglings, so entstehen vorwiegend Infiltrationsprozesse mit Lipoiden und zwar schon an der innersten Schicht der Intima ohne merkbare Wucherung. Je ärmer umgekehrt das Plasma an Lipoiden ist, um so erheblicher werden Quellung und Wucherung werden können, ehe die sichtbare Verfettung Platz greift. Die verschiedenen Bilder der „Intimaverfettung“ und der „Atheromatose“ erklären sich also nur aus der wechselnden Kombination von Lipoidgehalt des Plasmas und Stärke und Dauer der mechanischen Einwirkungen.

Aber noch ein Punkt bedarf der Erklärung. Die Atheromatose ist mit bestimmten Stoffwechselkrankheiten und angeblich auch mit akuten Infektionskrankheiten direkt oder indirekt genetisch nahe verbunden. Die von den heutigen physiologisch-chemischen Anschauungen Gebrauch machende Virchowsche Infiltrationstheorie kann auch hier eine Antwort geben. Beim Diabetes, bei Nephrocirrhosen, die wir als Beispiele der ersten Klasse wählen wollen, kann der Lipoidgehalt im Blute stark erhöht sein. Freilich sind die Meinungen über die Höhe dieser Vermehrung und über die Zusammensetzung der Lipoide noch zu geteilt, um jetzt schon ein abschließendes Urteil fällen zu können. Auch wäre es möglich, daß die Lösungsmittel für die Cholesterinfette im ungünstigen Sinne beeinflußt wären, so daß man — sit venia verbo — von einer „Lipoidgicht“ sprechen könnte. Bei den Infektionskrankheiten wissen wir, daß sie vielfach mit einer starken Ausschüttung der Cholesterine und Cholesterinfette aus der Nebennierenrinde einhergehen (Landau). Wie weit physikalisch-chemische Zustandsänderungen des Blutes (Viscositätsänderungen) als Folge von Infektionen das Eindringen von Plasma in die Intima erleichtern können, steht noch zur Diskussion. Jedenfalls sind hier Wege angedeutet, auf denen die zukünftige Forschung die Infiltrationstheorie Virchows vielverheißend ausbauen kann.

Virchow trennte von der Atheromatose der Intima die Verkalkung der Media. Auch das geschah mit guten Recht. Es fragt sich nur, ob die Mediaverkalkung eine ganz andere Art von Erkrankung darstellt als die Intimaatheromatose. Virchow sah in der ersteren einen rein passiven Vorgang. Im wesentlichen trifft das auch nach heutiger Auffassung zu. Man darf wohl annehmen, daß diese hauptsächlich an den Gefäßen vom muskulärem Typus (Marchand) auftretende Erkrankung (Mönckeberg, Hübschmann) ebenfalls ein Abnutzungsprozeß ist

und zwar an den Gerüstsubstanzen der hier funktionell am stärksten belasteten Media. Diese verfallen in ihren Kittsubstanzen einem ähnlichen Verfettungsprozeß wie die Intima der Gefäße vom elastischen Typus, wobei wiederum die Frage nach der primären Verfettung der Kittsubstanzen oder der Muskelzellen als noch strittig offengelassen werden muß. In der Muscularis folgt der Verfettung viel schneller die Verkalkung oder setzt von Anfang an als solche ein. Der Verkalkung der Gerüstsubstanz folgt die der Muskelfasern selbst. Die verkalkten Schollen gehen oft nachträglich in Knochen über. Eine direkte Verknöcherung von Bindegewebe in der Intima oder Media, wie es Virchow noch für möglich hielt, wird heute abgelehnt. Es ist leicht zu begreifen, daß bei den Verkalkungsprozessen der Media die allgemeinen Kalkverhältnisse des Blutplasmas, d. h. der gesamte Kalkstoffwechsel im Organismus, eine ähnliche wichtige und unterstützende Rolle spielt wie der Lipidstoffwechsel bei der Atheromatose. Ich brauche das hier nicht ausführlich zu schildern. Wir haben auch hier im Sinne Virchows stets mit einer Kombination mechanischer Abnutzungsvorgänge und dyskratischer Einwirkungen zu rechnen.

Damit hätten wir mit der durch die Zeitumstände geforderten Knappheit Virchows Stellung zu dem Problem der Verfettung, der Amyloid-entartung, der Verkalkung und der Atheromatose gekennzeichnet, und hätten geprüft, wie weit seine Anschauungen für uns noch heute maßgeblich sind. Wir müssen zugeben, daß manche, oft auch wichtige Einzelheiten der Virchowschen Lehre, wie z. B. die von dem Cellulosecharakter des Amyloids, aufgegeben oder geändert werden mußten. Wir stehen aber bewundernd still in Erinnerung an den Mann, welcher die uns hier beschäftigenden Probleme so klar umrissen, alle Möglichkeiten der Beantwortung erwogen und mit den beschränkten Hilfsmitteln seiner Zeit sie vielfach schon so richtig beantwortet hat, daß wir der von ihm gegebenen Lösung, wie z. B. seiner Auffassung von der Atheromatose der Gefäße, kaum noch etwas hinzuzufügen haben.

Aber solch eine Erinnerungsfeier soll zur Sammlung für neue Forschung dienen. Da scheint es mir nötig hervorzuheben, daß wir uns bei den sogenannten „Degenerationen“ möglichst von Werturteilen über die Bedeutung der Vorgänge für die Zelle selbst frei machen. Sobald wir das tun, ist es gleichgültig, ob wir von fettiger Metamorphose, fettiger Degeneration, fettiger Entartung oder einfacher Verfettung sprechen. Was wir damit sagen wollen, ist ein pathologischer Fettgehalt der Zelle, d. h. ein solcher Fettgehalt, der für den Gesamtorganismus ein Pathos bedeutet. Wir geben das im Deutschen mit dem Worte der „Störung“ wieder, die den Fettstoffwechsel, Eiweißstoffwechsel, den Mineralstoffwechsel usw. betreffen kann. Sind wir uns darüber



klar, so werden wir uns weiter fragen, was dieser pathologische Fettgehalt (um ihn als Beispiel zu wählen) für eine formale Genese hat, und zwar was für eine formale Genese in den Zellen und was für eine formale Genese im Organismus. Die erste Frage ist die von Virchow besonders lebhaft diskutierte. Stammt das Fett aus den Eiweißkörpern der Zelle, wird es aus einer unsichtbaren Form in eine sichtbare überführt, oder wird es schließlich von außen der Zelle fertig oder in Bausteinen zugeführt. Die fortschreitende Untersuchung dieser Vorgänge hat ergeben, daß für die Verfettung (und das gleiche gilt für den pathologischen Glykogengehalt, im gewissen Sinne auch für die Amyloidose und die Verkalkung, wenn man statt Zellen die Zwischensubstanz oder das ganze Gewebe nimmt) so gut wie ausschließlich der letzte Modus, der der Speicherung oder Infiltration, in Frage kommt. Von der Zelle oder dem Gewebe aus angesehen, handelt es sich also um reine Speicherungsprozesse. Die Virchowsche strenge Auffassung der Degeneration ist aufgegeben. Ganz anders liegt die Frage bez. der formalen Genese im Organismus. Wo sind die Quellen der Fette, des Glykogens, des Amyloids usw. außerhalb der affizierten Zellen zu suchen? Wird nur die irgendwo bereits physiologisch fertiggebildete oder in Bausteinen genügend vorgebildete Substanz für diese pathologischen Infiltrate benutzt, mobilisiert, transportiert usw. oder werden für solche Fälle aus Eiweißkörpern oder Kohlenhydraten Fette pathologisch gebildet, d. h. findet doch irgendwo, allerdings außerhalb der erkrankten Zelle, eine Metamorphose solcher Körper im Sinne Virchows statt? Das muß die Zukunft entscheiden. Für die Amyloidsubstanz ist solch ein falscher Abbau eine notwendige Annahme, doch bleibt die Metamorphose im Rahmen des Proteinstoffwechsels.

Endlich bleibt die Frage nach der kausalen Genese zu beantworten. Wie kommt es zu diesen pathologischen Störungen des Fett-, Eiweiß-, Mineralstoffwechsels, die sich im Grunde alle als pathologische Infiltrate darstellen? Hierbei müssen noch mehr als früher die extracellulär gelegenen Ursachen von den intracellulär gegebenen getrennt werden.

Wir können bei allen Formen der Speicherungen (der Fette, des Glykogens, der Farbstoffe usw.) unter den extracellulären Ursachen folgende unterscheiden: die Speicherung durch Mast, durch dyskrasische Zustände des Blutes, durch Mobilisierung sonst wenig beweglicher Depots mit nachfolgender Metastase (Transport), durch lokale Erhöhung des Angebots, d. h. durch Resorption, durch Hemmung des Verbrauchs, d. h. durch Retention, durch erhöhte Ausscheidung, d. h. durch Sekretion. Ihnen stehen die intracellulär gelegenen Ursachen gegenüber, die gegeben sind in einer erhöhten aktiven Avidität für die betreffende Substanz, was man als Fettsucht (Glykogensucht) bezeichnen müßte, oder umgekehrt in einer verminderten Aktivität der Zelle oder

der Gewebe, welche die aufgenommenen Stoffe nicht mehr abzugeben vermögen oder infolge einer passiven Zustandsänderung eine erhöhte Avidität für die Substanz erhalten (dystrophische oder degenerative Verfettung, degenerative Verkalkung usw.). Der Ausdruck „fettige Degeneration“ sollte, da er infolge seiner vielfachen Auslegungsmöglichkeiten nur irre führen kann, ganz aufgegeben werden. Alle Verfettungen sind in gleicher Weise infiltrativ. Will man die extracellulär bedingten Verfettungen von den intracellulär bedingten trennen, so kann man die ersteren als die einfachen Verfettungen den letzteren gegenüberstellen, und die letzteren wieder in die progressiven und regressiven, d. h. degenerativen Verfettungen trennen. Jedenfalls bezeichnet der Ausdruck degenerative Verfettung (degenerative Fettspeicherung) viel klarer den Vorgang als der Ausdruck fettige Degeneration. Virchow selbst ist uns hierin Vorbild; denn er selbst spricht bereits von „nekrobiotischer Verfettung“. Die primäre Nekrobiose war für ihn das entscheidende Merkmal für diese Art der Verfettung gegenüber der progressiven Verfettung oder der einfachen fettigen Infiltration. Die degenerative Verfettung ist auch für uns noch eine wichtige Gruppe der cellulären Fettstoffwechselstörungen. Der Ausdruck „degenerativ“ deutet aber keine formale, sondern eine kausale Genese des Prozesses an. Damit gewinnt er den Sinn wieder, den er ursprünglich hatte, nämlich den einer funktionellen Störung, und verliert den der nutritiven Störung, den ihm Virchow beigelegt hatte.

---