

Meine Theorie des Alterns und des Todes.

Zugleich zur Abwehr.

Von

Professor M. Mühlmann (Baku).

(Eingegangen am 28. Mai 1924.)

Die widrigen Verhältnisse der Nachkriegszeit waren die Ursache, weshalb ich das zusammenfassende Referat von *Robert Rössle*: „Wachstum und Altern“ im XVIII. Jahrgang von *Lubarsch-Ostertags* Ergebnissen erst vor kurzem kennenlernen konnte. Da es aber nicht nur ein Referat, welches meinen Arbeiten ziemlich viel Platz widmet, sondern auch eine Kritik, und eine sehr arge Kritik meiner Alternstheorie darstellt, indem es meine 25jährige Arbeit zunichte [zu einer „Kauhypothese¹⁾“] macht, so muß ich in Anbetracht der Tatsache, daß nicht alle die Meinung *Rössles* teilen, und meine Untersuchungen resp. die Theorie von vielen anerkannt²⁾, von anderen wohl überschätzt³⁾ worden sind, diese Theorie in Schutz nehmen und gegenüber jener Kritik Stellung nehmen.

Meine Theorie besteht bekanntlich darin, daß das Altern in der Organisation des Tieres gegründet ist, welche bewirkt, daß die Teile desselben infolge ungleichmäßiger Ernährung ungleichmäßig wachsen; die ungleichmäßige Ernährung kommt daher, daß oberflächliche Teile besser ernährt werden als innere, und da zu den inneren, am weitesten von der Oberfläche des Körpers gelegenen Teilen das Zentralnervensystem gehört, so leidet es in der Entwicklung am ehesten, es hört frühzeitig auf zu wachsen, zeigt vorzeitig Degenerationszustände in

¹⁾ *Rössles* Referat S. 719.

²⁾ Von den mir zufällig zugegangenen Zeugen kann ich nennen: *Minot, C. S.*, The problem of age, growth and death. London 1908, S. 110 u. a., *Lipschütz, A.*, Warum wir sterben? Stuttgart 1914, welcher sich fast ganz meiner Auffassung anschließt, ebenso *Tretjakoff*, Unsterblichkeit und Langlebigkeit. Petrograd 1913. Eine gewisse Zustimmung ist in *Korschelts* Lebensdauer, Altern und Tod. Jena 1922, sowie in *Friedmanns* Die Altersveränderungen und ihre Behandlung. Wien 1902, erkennbar. *Ribberts* Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908, fällt ganz mit meiner Schlußfolgerung über die Ursache des Todes aus Altersschwäche, wie sie in meinen Arbeiten (1900–1901) ausgesprochen ist, zusammen. Eine briefliche Zustimmung erhielt ich von *F. Jickeli*, der seine „Unvollkommenheit des Stoffwechsels“ im Sinne meiner Theorie korrigieren wollte.

³⁾ Der bekannte Naturalist *Carl Snyder* schrieb mir bezüglich meines ersten Buches „Über die Ursache des Alters“: The book is of Darwinian importance; in its especial field, it is as epochemaking as „The origin of Species“.

Form von Fettpigmentkörnclung, welche mit dem Wachstum sich stets vergrößert, und wenn sie hochgradig auf die Zentren der höheren Lebensfunktionen, des Atem- und Herzzentrums im verlängerten Mark einwirkt, geht das Tier zugrunde¹⁾. In den Ergänzungen zu meiner Theorie²⁾, welche ich als physikalische Wachstumslehre bezeichnete, weil einfache physikalische Verhältnisse der Organismenteile ihr zugrunde liegen, suchte ich in den einzelligen Organismen analoge Verhältnisse, worauf ich schon in der ersten Arbeit vermutungsweise hinwies (Nr. 1, S. 178 u. a.): Das Protoplasma dank seiner oberflächlichen Lage befindet sich in günstigerem Ernährungszustand als der zuinnerst gelegene Kern, und da der letztere als Zentralnervensystem der Zelle die Verrichtungen der Zelle regelt (*Eimer, Hofer*), so bewirkt der mit dem Wachstum steigende Hungerzustand desselben die Spaltung der Kern- und Zellteile, wodurch das individuelle Zelleben zu Stande kommt. In meinen neueren Arbeiten, welche bis jetzt nur in russischer Sprache erschienen sind³⁾, faßte ich noch bestimmter meine Ansichten bezüglich der Teilung der Zelle zusammen, indem ich zeigte, daß man im *Centrosom* das Organoid des zentralen Nervensystem der Zelle suchen muß, welches während des Wachstums der Zelle durch ständigen Nahrungsmangel gereizt wird und schließlich die Spaltung der Zellteile, der Chromosomen und des Protoplasmas hervorruft, welche ja den Tod der Mutterzelle bedeutet. Wenigstens konnte ich mit meinem Assistent Dr. *F. Gabusowa-Schubenko* zeigen, daß achromatische Spindeln nicht nur in Pflanzenzellen, wie es schon *Nassonow*⁴⁾ fand, aber von ihm anders gedeutet wurde, sondern auch in tierischen Zellen, namentlich in den Spermatocyten des Meerschweinchens nach *Kolatschoff*⁵⁾ osmiert werden können und nach *Mallory* dieselbe Färbung aufweisen, welche *Neresheimer, Sharpa, Sokom* und *Ries*⁶⁾ gestatteten, daraus das Vorhandensein von Nerven im Protozoenkörper nachzuweisen. Die Reizung des Zentralkörpers wird durch die während des Wachstums sich bildenden Fermente bewirkt, welche, wie autolytische, bei Nahrungs-, besonders Sauerstoffmangel entstehen. Dieselben sind von *Haberlandt*⁷⁾ für die

1) Mühlmann, M., Über die Ursache des Alters. Grundzüge der Physiologie des Wachstums. Verlag von J. Bergmann in Wiesbaden 1900 (Nr. 1).

2) Mühlmann, M., Das Altern und der physiologische Tod. Verlag von Gustav Fischer in Jena 1910 (Nr. 2).

3) Mühlmann, M., Anleitung zur Histologie und Embryologie. Baku 1921/22 (Nr. 3).

4) Nassonoff, Cytologische Untersuchungen an Pflanzenzellen. Russ. Arch. f. Anatomie, Histologie und Embryologie 2. 1918.

5) Kolatschoff, Cytologische Untersuchungen an den Nervenzellen. Russ. Arch. f. Anatomie, Histologie und Embryologie 1916.

6) Zit. nach Dogiel, Neues auf dem Gebiet des Studiums der Protozoa. Petrograd 1922.

7) Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. 1921/22.

Karyokinese beschuldigten Nekrohormonen an die Seite zu stellen und gehören im allgemeinen in das Gebiet der Wachstumsfermente, welche ich als einen regelmäßigen Bestandteil der Säfte des Organismus feststellte¹⁾. Die achromatischen Fäden bezeichnete ich aus obigem Grunde als *Neuriolen* und meine diesbezügliche Teilungstheorie als *neurotrophische Theorie der Karyokinese*, weil das Nervenzentrum hier wie beim Mehrzelligen einen trophischen Einfluß auf die Zelle ausübt und nicht allein die karyokinetischen Formationen, sondern überhaupt alle morphologischen Vorrichtungen des Zellkörpers regelt, indem es eben den Erblichkeitsfaktor in sich birgt und ihn mit den Chromosomen von der Mutterzelle in die Tochterzellen überträgt. Es entsteht auf diese Weise eine Wechselwirkung von Einflüssen, welche das Leben beherrscht: die physikalischen Wachstumsverhältnisse bringen den Kern in einen Erregungszustand, welcher reflektorisch die Altersveränderungen und den Tod der Zelle hervorruft²⁾.

Meine Erwägungen über den Hungerzustand des Kerns haben in den kürzlich erschienenen Untersuchungen von *Voss*³⁾ eine glänzende Bestätigung gefunden. Gegenüber den Vermutungen von *Loeb*, welcher gerade den Kern als Oxydationsorgan der Zelle betrachtete, zeigte *Voss* im Anschluß an *Verworn* u. a., daß dies nicht den Tatsachen entspricht, da mittels mikrochemischer Reaktion keine Oxydase im Kern des Ovarialeies des Frosches nachweisbar ist.

Wie beim Einzelligen die Altersdegeneration der Zelle durch Ernährungsmangel des Zentrums infolge Nichtübereinstimmung des Wachstums der oberflächlichen und der inneren Zellteile entsteht, so ist es auch bei den höher organisierten Tieren der Fall. Hier spielt aber eine Rolle der Körperoberfläche nicht die äußere Haut, sondern der Gastrointestinaltraktus, welcher zuerst mit der Nahrung in Kontakt kommt, die Lungen, welche Sauerstoff aufnehmen, und die Blutgefäße samt dem Herzen, welche den Sauerstoff den Organen zuführen. Daß diese Organe ebendeshalb als Körperoberfläche bezeichnet werden, weil sie dieselbe Rolle für den mehrzelligen Organismus spielen, wie die äußere Oberfläche beim Einzelligen, ist aus der ersten Darstellung meiner Theorie noch nicht deutlich genug ersichtlich. Die Ideen, welche mit meiner Theorie verbunden sind, haben eine allmähliche Entwicklung erfahren. Die erste Darstellung vom Jahre 1900 befaßt sich hauptsächlich mit physikalischen Verhältnissen des Wachstums, die ohne weiteres beim Einzelligen wahrnehmbar sind, ebenso wie in der onto- und phylogenetischen Entwicklung des Mehrzelligen. Die vom ersten Moment des Wachstums zustande

¹⁾ Charkow. med. Journal 1915 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**. 1921.

²⁾ l. c. Nr. 3, S. 56.

³⁾ Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. **100**, Heft 3/4. 1924.

kommende regressive Erscheinungen suchte ich in mikroskopischen Veränderungen der Zellen und Gewebe, in soweit bekannten chemischen Veränderungen derselben und im Wachstum der Organe, soweit es sich im Volumen und im Gewicht derselben kundgibt, nachzuweisen. Eben zum Zwecke der Erforschung der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen, welche das Wachstum hervorbringt, wurden die Untersuchungen angestellt. Aber zur Zeit der Abfassung des Buches sah ich noch nicht, vielleicht deshalb, weil ich die Zahlen nicht in Kurven dargestellt hatte, die Eigentümlichkeit des makroskopischen Wachstums der Organe. Erst als ich diese Kurven verfertigte, ersah ich, wie schön die Wägungszahlen meine Theorie bestätigen, nämlich daß Organe, welche die Ernährung des Körpers besorgen, verhältnismäßig länger wachsen als Organe, die von ihnen versorgt werden. Diese Nachweise wurden im nächsten Jahre im Biol. Zentralbl. 21¹⁾ geführt. Dort wurden keine neuen Untersuchungsergebnisse hinzugesetzt, sondern bloß Schlüsse aus den Tabellen der ersten Arbeit gezogen. In jenen Tabellen sind nicht nur meine Wägungen vorgeführt, sondern diejenigen auch anderer Autoren objektiv gesammelt; somit führten unabhängig von meiner Theorie angestellte Untersuchungen zum Nachweis von Tatsachen, die eklatant meine Theorie bestätigen. Diese Ergebnisse wurden in meiner Darstellung in *Gaupp-Nagels Sammlung*²⁾ eingehend wiederholt. Die beiden letzteren Schriften sind von *Rössle* angeführt, doch scheint er sie nicht gelesen zu haben, wenn er behauptet, daß Tatsachen meiner Theorie widersprechen, indem der Darm, ein inneres Organ, länger wächst als die Haut, ein oberflächliches Organ. Aus seiner Darstellung ist ersichtlich, daß er mir Meinungen zuschreibt, welche ich nicht vertrete, nämlich daß der Darm länger wächst, weil er eine Oberfläche in geometrischem Sinne darstellt. Nun möchte ich, seinem Stil folgend, ihn fragen: Wer stellt die Sachen auf den Kopf? Wenn er meine Theorie so verstand, daß ich unter Darm, Gefäße, Lungen einfach geometrische Oberflächen und nicht *Ernährungsoberflächen* meine, so ist kein Wunder, daß er meine Theorie derartig kritisiert: er hat sie einfach nicht verstanden, weil er sie nicht durchlas.

Das Zentralnervensystem hört am ehesten auf zu wachsen, weil es

¹⁾ Das Wachstum und das Alter. Biol. Zentralbl. 1901.

²⁾ I. c. Nr. 2. Allerdings ist dort die Haut mit in die Reihe der oberflächlichen Organe aufgenommen, obwohl sie beim Mehrzelligen nicht mehr einen Ernährungsvermittler darstellt. Diesen Fehler (ich selbst habe keine Wachstumsuntersuchungen an der Haut angestellt und schloß auf das längere Wachstum der Haut nur nach dem Fortbestand der Karyokinesen der Malpighischen Schicht der Epidermis bei Greisen) habe ich in meinem diesbezüglichen Artikel „Das Wachstum und das Alter“ im Biologischen Zentralblatt 1901 nicht begangen und auch in meinen weiteren Arbeiten zähle ich die Haut nicht mehr zu den oberflächlichen (im Sinne meiner Theorie) Organen.

am entlegensten von der Oberfläche sich befindet, und als Zeichen für das frühzeitige Sistieren seines Wachstums wird nicht allein sein Gewicht angesehen, sondern zahlreiche mikroskopische Veränderungen, welche von mir eingehend studiert wurden, vor allem das frühzeitige Aufhören der Zellvermehrung, die Anhäufung von umgewandeltem Kernchromatin im Zelleib in Form von Nisslschollen, die Elimination von Kernchromatin aus dem Kern, die Bildung von Perinucleolarschollen, die Vakuolisierung des Kernkörperchens usw. und schließlich die Lipoidpigmentkörnclung im Zelleib¹⁾. Wenn das Altern in der Struktur der Organismen seinen Grund hat, so ist es insofern vom Zentralnervensystem abhängig, als mit der Differenzierung der Organe das Zentralnervensystem die Regelung der Vorrichtungen der übrigen Organe übernimmt. Daß die atrophischen Veränderungen am Zentralnervensystem die Greisenhaftigkeit bewirken, ist heutzutage eine fast allgemein anerkannte Tatsache und erhellt auch aus mehreren Teilen des Referates des Herrn *Rössle*, und da ich der erste war, der auf die Bedeutung der Pigmentierung in dieser Hinsicht hinwies, so wäre es recht, wenn in einem diesbezüglichen Referat die chronologische Reihenfolge gewahrt würde und nicht davon die Rede wäre, daß *Ribbert* den Alterstod für einen Hirntod erklärte und dann „*Mühlmann* unabhängig von *Ribbert*“²⁾ usw., denn *Mühlmann* hat „Über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter“ zuerst in den Sitzungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Aachen im Jahre 1900 mit Demonstration von mikroskopischen Präparaten berichtet, in den Schriften der Neurussischen Naturforscher-Gesellschaft in demselben Jahre zum entsprechenden Artikel 8 mikrophotographische Tafeln beigelegt, im Jahre 1901 „Weitere Untersuchungen über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter“ im Archiv für mikroskopische Anatomie veröffentlicht, wo über die fettige Pigmentierung junger und alter Gehirne Abbildungen gezeigt wurden und wo die Bedeutung dieser Veränderungen für die Entstehung des Todes im Greisenalter betont wird. Erst im Jahre 1908, also 8 Jahre nach *Mühlmanns* Veröffentlichungen, ließ *Ribbert* ein Büchlein „Über den Tod aus Altersschwäche“ erscheinen, worin er *Mühlmanns* Untersuchungen zur Grundlage seiner Spekulationen über den Alterstod macht. Wie *Rössle* dazu kam, „*Ribbert* und unabhängig von ihm *Mühlmann*“ zum Urheber der Erkenntnis der degenerativen Veränderungen der Nervenzellen als Ursache der Altersschwäche hinzustellen, ist mir unverständlich.

Die Bedeutung der Altersveränderungen des Zentralnervensystems

¹⁾ Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 3; Arch. f. mikroskop. Anat. 58; Anat. Anz. 1901; Arch. f. mikroskop. Anat. 59, 77, 79; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 202, 212, 214, 215; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 24 usw.

²⁾ *Rössle*, S. 754 und 758.

als Ursache für die Altersveränderungen des Organismus kann jetzt als gesichert betrachtet werden, nachdem *Dogiel* zeigte, daß auch im vegetativen Nervensystem die Nervenzellen dieselben Veränderungen im Greisenalter erleiden wie die animalischen. Die trophische Bedeutung der Pigmentdegeneration tritt dadurch in den Vordergrund. Besonders wichtig sind sie, weil sie auch auf die Altersveränderungen Licht werfen, welche infolge von manchen Erkrankungen der Drüsen innerer Sekretion im Organismus auftreten. Es ist sichergestellt, daß die innere Sekretion auf das Wachstum des Organismus von großem Einfluß ist, und wenn *Lorands* Theorie über die Altersvorgänge infolge von Atrophie des innersekretorischen Apparates etwas zu weit geht, so liegt doch der gesunde Kern darin, daß die innere Sekretion das vegetative Nervensystem beeinflußt und dieses die Wachstumserscheinungen regelt. In meinem Institut wurden Untersuchungen über die Wirkung der Kastration auf den Organismus angestellt, die noch nicht abgeschlossen sind. Aber die ersten Versuche, welche von Dr. *J. Lewin* an Meerschweinchen ausgeführt wurden, zeigen, daß im Nervensystem durch die Kastration hochgradige Veränderungen hervorgerufen werden, namentlich tritt innerhalb von 2—3 Monaten nach der Kastration eine von Fettkörnchenanhäufung in den Nervenzellen sowohl des Rückenmarkes als des Gehirns und des sympathischen Nervensystems deutlich hervor. Somit wird die Wirkung der Kastration auf manche Alterserscheinungen verständlich, und der Lärm um *Steinachs* „Entdeckungen“ wird durch diese Tatsachen in ruhige Schranken gewiesen. Denn wenn die Altersveränderungen, welche die Drüsen innerer Sekretion hervorrufen sollen, durch die Veränderungen des Zentralnervensystems, welche seitens dieser Sekretion beeinflußt werden, in Wirklichkeit hervorgebracht werden, so ist klar, daß keine Kastration das Leben verlängern wird. Es mögen noch so schöne Verjüngungserscheinungen beobachtet werden, sie werden aber alle mehr mit sexuellen Funktionen in Verbindung gebracht werden müssen, aber die degenerativen Veränderungen des Nervensystems nicht wiederherstellen.

Die letzteren wurzeln nämlich zu tief im Organismus. Und da kommen wir zu einem Punkt, welchen *Rössle* schwer angreift. Die lipoidpigmentöse Degeneration beginnt schon in den ersten Lebensjahren aufzutreten¹⁾, und wenn *Ribbert* dieselbe in den ersten 10 Lebensjahren nicht fand, so deshalb, weil er die Tatsache nicht berücksichtigte, welche ich ständig betonte, daß im Beginn ihres Auftretens die Körnchen noch farblos oder so schwach gefärbt sind, daß sie ungefärbt erscheinen. Die lipoide Natur des Pigmentes tritt dann um so deutlicher hervor. Es ist möglich, daß die Pigmentierung schon da ist, aber nur deshalb

¹⁾ l. c. Arch. f. mikroskop. Anat. 58, 59.

nicht sichtbar, weil die Körnchen vereinzelt im Nervenzelleib auftreten. Es ändert aber an der Sache wenig: die Altersveränderungen des Gehirns beginnen recht früh, was im Einklang mit der Ursache dieser Veränderungen in der Ernährung des Körpers zu suchen ist. Darüber finde ich außer meinen früheren theoretischen Erwägungen jetzt noch eine Stütze bei *Rössle*, der eine alte Arbeit *Beneckes*¹⁾ zitiert, welcher die relative Größe der Carotiden beim Kinde dem frühzeitigen Abschluß des Gehirnwachstums zuschreibt. Allerdings werden die Tatsachen dort anders gedeutet, indem die Größe der Arterien von der Größe der von ihnen versorgten Organe bestimmt wird. Diese funktionellen Anpassungen der Gefäße sind aber nichts weniger als bewiesen. Wenn es bewiesen worden wäre, daß die Arterie zuerst weit war, dann an Größe abnahm, kurz, wenn das Wachstum der Organe wirklich parallel mit demjenigen der Arteriengröße verlaufe, dann würde die Frage nach solcher Anpassung am Platze sein; in Wirklichkeit sehen wir aber, daß die Arterien an Größe fortwährend bis ins hohe Alter zunehmen, wogegen die Organe ganz verschiedenen Wachstumsverlauf aufweisen: die einen hören früher, die anderen später auf zu wachsen. Ohne also die aktive Beteiligung der Zelle an ihrer Ernährung leugnen zu wollen, was wir bekanntlich, wie *Rössle* es tut und wie ich es in meinem Buche tat, nach *Virchow* immer wiederholen, muß aber auch anerkannt werden, daß trotz der ständigen Blutaufnahme dieselbe nicht ausreicht, um den Bedarf der Zellen zu decken. Die Vererbungsgesetze mögen noch so sehr in das Wachstum eingreifen, sie können nicht die Tatsache verdrängen, daß Wachstum von der Ernährung abhängt, und wo Stillstand, resp. Rückgang im Wachstum nachweisbar ist, die Ursache dieser Erscheinungen in einer Ernährungsschädigung gesucht werden muß, mag die letztere auch durch die Vererbung bestimmt werden. Dadurch werden die Tatsachen nicht „auf den Kopf gestellt“²⁾, wie *Rössle* sich ausdrückt, wenn die Ursache des frühzeitigen Stillstandes des Leberwachstums in der verminderten Versorgung der Leber mit arteriellem Blut gesucht wird. Daß die Größe der Leber absolut und relativ vom Körperwachstum abhängt, zeigen meine und anderer Autoren Wägungszahlen, die in meinem von *Rössle* kritisierten Buche aufgeführt sind. Aber auch die mikroskopischen Untersuchungen des Wachstums der Leberzellen, wie sie von mir und meinem Mitarbeiter Dr. *J. Lewin*³⁾ am Rind ausgeführt sind, zeigen, daß karyokinetische Figuren im früheren embryonalen Leben aus den Leberzellen verschwinden (wodurch *Podwyssotzkys* Untersuchungen ihre Bestätigung finden),

¹⁾ *Rössle*, S. 763.

²⁾ *Rössle*, S. 793.

³⁾ *Mühlmann u. Lewin*, Über die Veränderungen der Leberzellen im Wachstum. Arch. f. theor. u. prakt. Medizin 1923.

daß das Chromatin in den Leberzellkernen frühzeitig verschwindet, daß davon Überbleibsel in Form von Perinucleolarschollen in höheren Entwicklungsstadien auftreten, daß schließlich im Kernkörperchen eine Vakuolisierung festzustellen ist, die wohl als Zeichen eines regressiven Wachstumsvorganges angesehen werden kann. Hand in Hand damit wird auch ein Rückstand des Kernwachstums im Vergleich mit demjenigen des Protoplasmas festgestellt: wenn das Protoplasma der Leberzellen in der Wachstumsperiode sich etwa 2 mal vergrößert (0,01 mm—0,018 mm), ist der Kern nur um wenige Prozent größer geworden (0,006 mm: 0,0085 mm). Mein Suchen nach der Ursache des schwachen Wachstums der Leberzellen in der Blutversorgung, namentlich durch die Leberarterie, wird durch die Untersuchungen von *Quinquand* gerechtfertigt: während die willkürliche Muskulatur innerhalb von 3 Stunden auf 100,0 g Gewebe 23 ccm Sauerstoff, das Herz 21 ccm O absorbiert, absorbiert die Leber nur 10 ccm, ebenso die Nieren 10 ccm. Dieselben Ansichten teilt *Slowzow*¹⁾, welcher sagt, daß den Leberzellen verhältnismäßig wenig Sauerstoff zur Verfügung steht, ihre Tätigkeit verläuft also unter schwachem Partialdruck von Sauerstoff, was wohl auch zugunsten meiner Erklärung des geringen Vermehrungsvermögens der Leberzellen spricht.

Wenn wir alle diese Tatsachen, welche den Standpunkt rechtfertigen, weshalb die Ursache des stärkeren oder schwächeren Wachstums eines Organs in dem Grad seiner arteriellen Blutversorgung zu suchen ist, beiseite lassen, will ich an das allgemein bekannte Bild der Hautstruktur erinnern, welche geradezu als eklatantes Beispiel der Abhängigkeit des Wachstums von der arteriellen Blutversorgung betrachtet werden kann²⁾. Die Epidermis wird von Endarterien versorgt, die von der Cutis her in die Papillen hineinkommen und an der Höhe derselben endigen. Somit kommt das arterielle Blut nur mit den Basalzellen der Epidermis in Berührung, welche deshalb allein Vermehrungserscheinungen zeigen: karyokinetische Figuren werden nur in diesen tieferen Reihen der Epidermiszellen gefunden, von da an peripherwärts wird plastische und nekrotisierende Atrophie der Epithelzellen beobachtet, wie ich sie mehrfach beschrieb. Diese Veränderungen der Epithelzellen, welche in den höheren Epidermisschichten vorkommen, sind physiologisch-atrophische Vorgänge, analog denen, die während des Wachstums an allen Geweben beobachtet werden können und ein regelmäßiges Erfordernis des Wachstums darstellen.

Da liegt keine Verwechslung, wie *Rössle* meint, mit pathologischen Vorgängen vor. Indem ich behaupte, daß Glaskörper, Muskel- und Nervenfibrille durch Degeneration entstehen, daß das Ei als eine ver-

¹⁾ *Slowzow*, Physiologische Chemie. Petrograd 1922.

²⁾ l. c. Nr. 1, S. 11.

kümmerte, in Degeneration begriffene Zelle, im Zustand der Nekrobiose, die Dotterbildung ein Entartungsvorgang sei, meint *Rössle*, daß ich die grundlegende Tatsache verkenne, daß physiologisches und pathologisches Geschehen grundsätzlich nicht verschieden sind¹⁾. Gerade umgekehrt: ich finde nicht nur, daß sie im Prinzip nicht verschieden sind, sondern daß Vorgänge, die sich durch nichts von pathologischen unterscheiden, im normalen Leben vorkommen. Während des Wachstums sehen wir Hämorrhagien, Verfettung, Nekrotisierung, Cystenbildung, Vakuolisierung, Konkrementbildung, Verkalkung und zahlreiche andere Vorgänge, von denen die meisten in meiner Alternstheorie aufgeführt sind und die ich in meiner Probevorlesung zur Erlangung der Privatdozentur an der Rostower Universität²⁾ vermehrte: sie sind morphologisch und chemisch durch nichts von pathologischen verschieden, müssen jedoch von diesen scharf getrennt werden, indem sie einen regelmäßigen Bestandteil des normalen Wachstums darstellen und gewöhnlich für den Organismus zweckmäßige Einrichtungen sind. Der Unterschied besteht also nicht in ihrem Wesen, sondern in der Bedeutung für den Organismus. Um diese physiologisch-pathologischen Vorgänge von pathologisch-physiologischen zu unterscheiden, habe ich sie als bioreduktive bezeichnet. Die echt pathologischen Vorgänge, welche Krankheit hervorrufen, sind bioreduktive Prozesse, welche heterotop und heterochron auftreten.

Rössle darf um so weniger gegen die Anerkennung degenerativer Vorgänge im normalen Leben auftreten, als er selbst die Entzündung als eine normale Erscheinung in der phylogenetischen Entwicklung bezeichnete³⁾. Indem ich derartige pathologische Vorgänge im physiologischen Leben Schritt auf Tritt fand, wollte ich eigentlich nichts besonders Neues sagen, da schon vor mir *Pflüger* in dem bereits bei 4—10 Monate alten Katzen sich vollziehenden Lösungsprozesse die Tatsache erkannte, daß eine im Grunde krankhafte Erscheinung als notwendiges Glied in das Bereich des gesunden Lebens sich einschleibt, und *Rauber* das Ei als eine dem Tode nahe Bildung bezeichnet⁴⁾. Ich habe nur diese physiologisch-pathologischen Prozesse gesammelt, geordnet, als bioreduktive von rein pathologischen getrennt und in plastische, histogenetische und nekrotisierende Atrophie eingeteilt⁵⁾. Durch die Trennung dieser Prozesse von rein pathologischen habe ich nicht allein ihr normales Vorkommen, ihr eigentümliches Verhalten betont, indem ein jeder

¹⁾ *Rössle*, S. 738.

²⁾ *M. Milman*, Physiologisch-pathologische (bioreduktive) Prozesse. Russki Wratsch 1917.

³⁾ Referat über Entzündung in den Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1923.

⁴⁾ l. c. Nr. 1.

⁵⁾ Atrophie und Entwicklung. Dtsch. med. Wochenschr. 1900.

einer bestimmten Altersperiode eigen ist, sondern auch die Finalität derselben hervorgehoben. Pathologisch stehen sie nicht in der Beziehung zum Gesamtorganismus, wie es *Rössle* falsch verstehen will, da sie ihm vorteilhaft sein können, sondern allein zu vitalen Eigenschaften der Zelle. Durch die bioreduktive Altersveränderung büßt die Zelle eine oder mehrere ihrer vitalen Eigenschaften ein, welche nur in der Blastzelle mehr oder minder erhalten werden: für den Organismus ist der Verlust der Muskelzelle, der Leberzelle, der Nervenzelle an Reproduktionsfähigkeit von Nutzen, aber für die betreffende Zelle selbst ist es von Nachteil: dadurch, daß der Erythrocyt seinen Kern verliert, ist er vielleicht fähiger geworden, Sauerstoff aufzunehmen, was für den Organismus von Nutzen ist, aber für den Erythrocyten selbst ist es „schlechter“, wie in einem ironischen Ton sich *Rössle* ausdrückt¹⁾: der Erythrocyt ist dadurch, daß er den Kern verlor, Herr *Rössle*, „schlechter“ geworden, weil er bewegungsunfähig, vermehrungsunfähig, reizungsunfähig, sekretionsunfähig geworden ist und dem Tode entgegengeht. Es liegt da keine Degeneration im pathologischen Sinne, sondern eine solche im biologischen vor. Und da *Rössle* selbst anerkennt, daß der Begriff Entartung kein feststehender ist, so darf er mit mir bei Anwendung desselben nicht so grausam ins Gericht gehen, wie er es tut.

Zu bioreduktiven Vorgängen gehört auch die pigmentöse Degeneration der Nervenzellen, und wenn ich das Kinderhirn als insuffizient bezeichne, so ist aus meiner ganzen Darlegung klar, daß damit eben eine Wachstumsinsuffizienz bezeichnet wird. Ob damit auch eine Funktionsinsuffizienz verbunden ist, müssen Untersuchungen zeigen, aber wenn wir in der Ansammlung der lipoiden Körnchen beim alten Menschen die Ursache der Altersschwäche erblicken (dagegen streitet *Rössle* nicht), so muß folgerichtig in den einzelnen Körnchen der Nervenzellen des jüngeren Alters ein gleiches funktionell regressives Produkt gesehen werden, nur gemäß seiner geringeren Quantität schwächere funktionelle Veränderungen hervorrufend. Wenn diese Veränderungen für unsere Beobachtung nicht wahrnehmbar sind, ist dies noch kein Beweis dafür, daß sie nicht vorhanden sind: dazu sind sie im Kindesalter zu gering ausgeprägt und wenig zahlreich und das gesunde Protoplasma überwiegt. Das wird so oft von mir in allen diesbezüglichen, bei *Rössle* angeführten Arbeiten wiederholt, besonders in der Monographie aus *Gaupp-Nagels* Sammlung²⁾, daß es wohl überflüssig ist, dabei hier weiter zu verweilen. Der Standpunkt *Rössles*, daß die Nervenzellpigmentierung ebendeshalb, weil man sie in früher Jugend findet, die Auffassung derselben als Entartung unsicher erscheinen lassen, entbehrt meiner Ansicht nach wissenschaftlicher Grundlage, denn wir finden nicht nur im Organismus

¹⁾ *Rössle*, S. 738.

²⁾ l. c. Nr. 2.

überhaupt, sondern im Zentralnervensystem jedes Alters anerkannte rückgängige Erscheinungen, deren Bedeutung wir nicht kennen. Ich will nur wenige Beispiele vorführen: die Ependymzellen des Zentralkanals verlieren im Laufe des Wachstums ihre Flimmern und verkümmern, ohne daß wir die funktionelle Bedeutung des Vorganges kennen. Soll der Vorgang wirklich bedeutungslos für den Organismus sein, dann werden auch die Ependymzellen als funktionslose Gebilde anerkannt werden müssen. Wenn wir etwas nicht wissen, darf es uns nicht veranlassen, die Erscheinung für bedeutungslos zu erklären: wenn wir also die Funktion der Ependymzellen auch nicht kennen, glauben wir recht zu haben, zu behaupten, daß die mit denselben verknüpfte Funktion mit dem Rückgang der Zellen geschädigt resp. verkümmert wird. In der weißen Hirnsubstanz werden hyaline resp. amyloidähnliche Körperchen gefunden, die mit dem Alter an Zahl zunehmen; sie werden aber auch im kräftigen jugendlichen Alter beobachtet, und man ist geneigt, zu glauben, daß sie degenerierte Neurogliazellen darstellen. Soll diese Verkümmern von Zellen bedeutungslos für den Organismus sein? Wenn man von derartigen Anschauungen geleitet wird, daß alles, was im jungen Alter normalerweise beobachtet wird, zweckmäßig ist und zum Gedeihen des Organismus beiträgt, dann muß man auf jede wissenschaftliche Untersuchung verzichten. Ich halte deshalb an meinem ursprünglichen Standpunkt fest: Wenn ich in den Nervenzellen, es mögen auch junge Nervenzellen sein, eine Erscheinung beobachte, die einen rückgängigen Charakter trägt, dann sage ich, daß sie mit einem Nachlassen der Funktion der Nervenzelle verbunden ist. Woraus dieser Funktionsrückgang besteht, vermag ich nicht zu sagen; weil es eine Frage der Untersuchung seitens eines Physiologen, eines Neurologen, eines Psychologen ist. Ich habe schon einmal auf den Weg, welchen eine derartige Untersuchung einschlagen muß, hingewiesen¹⁾. Soll ich damals nicht genug verstanden worden sein, will ich jetzt deutlicher meinen Standpunkt präzisieren. Über die Insuffizienz im Wachstum schließe ich aus dem mikroskopischen Bild im Anschluß an das makroskopische, wo die Wägungszahlen die Richtschnur abgeben. Die Insuffizienz, wie es klar und deutlich aus allen meinen Zeilen hervorgeht, betrifft nicht den jeweiligen Bestand der Alterserscheinung, sondern die *Bewegung* des Wachstums, *den Rückgang der Zunahmen*. Es handelt sich nicht darum, wie Rössle es versteht, ob das Kind klüger ist als der Erwachsene (es ist mir wirklich unbegreiflich, wie man zu solchen Denkmöglichkeiten kommen kann), sondern darum, ob das kindliche Gehirn rascher wächst als dasjenige des höheren Alters, und da dies eben der Fall ist, da im kindlichen Alter die Zunahmen größer sind als im höheren Alter, dieselben vielmehr mit dem Alter abnehmen, die Abnahmen des Zuwachses sehr früh beginnen,

¹⁾ Virch. Arch. 193 und Nr. 2.

die Insuffizienz des Zuwachses also sehr früh beginnt, bereits im jugendlichen Alter, so stehe ich nicht davon ab, zu fragen, ob der Fortschritt in den Gehirnfunktionen in einer Zeiteinheit beim Erwachsenen quantitativ größer ist als beim Kinde. Ich wiederhole: das Studium der Veränderung der Funktion gehört nicht zum Gebiet meiner Untersuchung, dennoch warf als Laie ich die Frage auf, ob wir in der Tat nicht erstaunen dürfen, in welcher kurzen Zeit das als Idiot zur Welt kommende Kind die Welt kennenlernt, gehen, sprechen, verstehen lernt, und wie viel geringer sind die Fortschritte in der weiteren Ausbildung seiner nervösen Funktionen in derselben Zeiteinheit beim Erwachsenen. Ich glaubte nicht, daß zum Verständnis dieser einfachen Sätze ich sie nochmals hier wiederholen mußte. Wie langsam das Gehirn des Erwachsenen arbeitet, zeigt am besten die Tatsache, daß 24 Jahre nicht genügten, um Sachen zu verstehen, die ich, wie *Rössle* meint, schon im Mutterleibe schreiben sollte¹⁾.

Nun möchte ich zu demjenigen, was ich bezüglich analoger Mißverständnisse bereits schrieb, etwas Neues hinzusetzen, was aus meiner größeren Arbeit „Beiträge zur Frage über die Ursache des Todes“²⁾, die Prof. *Rössle* gleichfalls erwähnt, gefolgert werden kann. Ich konnte auf Grund mikroskopischer Untersuchung von mehr als 133 Gehirnen feststellen, daß nicht allein in den Nervenzellen, sondern auch in den Nervenfasern normalerweise anerkannt degenerative Veränderungen in Form von Marchischollenbildung nachweisbar sind. Ich habe damit eingehender den von *Singer* und *Münzer* eingeschlagenen Weg verfolgt, die zeigten, daß an der Stelle des Eintrittes der hinteren Wurzeln in das Rückenmark und längs des Verlaufes der cerebralen Nervenwurzeln durch die Substanz des Hirnstammes Marchischollen normalerweise beobachtet werden. Es bürgern sich schwer Ansichten ein, welche teleologischen Vorurteilen widersprechen, und so sind die Untersuchungen von *Singer* und *Münzer* in Mißkredit gekommen, indem die von der Zweckmäßigkeit von allem Menschlichen überzeugten Gelehrten zu beweisen suchten, daß man durch unvorsichtige Behandlung des Präparates, durch Quetschungen am Gehirn und Rückenmarke künstliche Marchischollen hervorbringen kann. Nun muß ich versichern, daß ich sehr schonend vorging, indem ich im Interesse der Sache größere Gehirn- und Rückenmarkstücke nach der Sektion mit schärfstem Rasiermesser herauschnitt und erst nachdem sie in Müllerscher Flüssigkeit gehärtet worden waren, gleichfalls mit scharfem Messer sie in Stückchen für die Marchiflüssigkeit zerteilte, und konnte nicht nur *Singer* und *Münzers* Befunde bestätigen, sondern auch nachweisen, daß die Nervenfasergeneration weit mehr verbreitet ist, als diese Autoren es fanden,

¹⁾ *Rössle*, S. 738.

²⁾ *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **215**. 1914.

daß entsprechend der Nervenzelldegeneration auch diejenige der Nervenfasern eine regelmäßige Erscheinung des Wachstums darstellt, im jugendlichen Alter spärlich, im älteren sehr ausgedehnt ist. Wo es zu Entartung ganzer Bündel kommt, da handelt es sich um pathologische Vorgänge, die zu senilen Ausfallserscheinungen führen, welche man sonst wenig beachtet (ich sah z. B. bei einem Greis eine fast totale Degeneration des solitären Bündels im verlängerten Marke, welche keine augenscheinliche Erscheinungen während des Lebens darbot, so daß darüber keine spezielle Untersuchung am Krankenbette vorgenommen wurde). Aber es gibt zahlreiche Übergangsformen, welche die Altersschwäche, die Schwäche der Bewegung, der Koordination, des Schaffens, des Denkens des alten Mannes ja vollauf erklären. Ich will mich nicht länger hiermit aufhalten, da in jener Arbeit Belege genug mit mikrophotographischen Aufnahmen davon zu finden sind. Hier muß ich nochmals die Tatsache hervorheben, daß diese Veränderungen, welche im Alter deutliche nervöse Symptome in Erscheinung treten lassen, in geringerer Form in jedem Alter zu beobachten und wenn nicht augenscheinlich sind, so doch nicht ganz einflußlos auf die Funktion sein können. Nach allem, was wir über das Zustandekommen der Marchischollen wissen, müssen wir ihr Auftreten in einen Zusammenhang mit einer Nervenzellenveränderung stellen, welche wir in der Fettpigmentkörnchung der Nervenzellen kennenlernten. Daß wir das Nachlassen der Funktion im jugendlichen Alter nicht sehen, ist aus der Tatsache klar, daß die Körnchen im Zelleib zunächst vereinzelt und zerstreut auftreten, es sind in den Zellen der ersten Lebensjahre 2—3 davon und nicht in jedem Querschnitt der Zelle sichtbar. Ebenso gering ist dann die Nervenfaserdegeneration. Aber ebendeshalb, weil nach Anhäufung derselben bei Kranken oder alten Leuten deutliche Schwächung der Nervenfunktion zutage kommt, muß auf eine degenerative Bedeutung derselben auch in der Jugend geschlossen werden. In meinen vorhergehenden Arbeiten gab ich die Möglichkeit zu, daß die Funktionsinsuffizienz im Jugendalter deshalb nicht nachweisbar ist, weil gesunde Zellteile überwiegen, die die Nachteile der Degeneration kompensieren; auch hier habe ich oben dasselbe wiederholt. Diese Vermutung stellte ich als Laie auf, der die Funktion nicht näher untersuchen kann und von den eingebürgerten Vorurteilen nicht ganz befreit ist. Ich bin doch überzeugt, daß Untersuchungen darüber Enttäuschungen schaffen können. Ist wirklich a priori Anlaß da, zu glauben, daß die Feinheit unserer Tast-, Temperatur-, Geruchs- und Geschmacksinne proportional dem Wachstum geschärft wird? *Friedmann*¹⁾ behauptet, daß sie alle im Alter abgestumpft werden. Vom Sehsinn wissen wir allzu gut, daß er mit dem Alter nachläßt: ob darin die Hilfsorgane

¹⁾ *Friedmann*, Die Altersveränderungen und ihre Behandlung. Wien 1902.

des Sehsinns allein Schuld tragen, möchte ich auf Grund meiner und *Singer* und *Münzers* Beobachtungen bezweifeln. Nach den Untersuchungen von *Jaehne* sowie *Manasse*¹⁾ ist auch anzunehmen, daß der nervöse Endapparat des Hörsinnes im Alter verkümmert, und da alle Alterserscheinungen allmählich eintreten, so wären auch in dieser Hinsicht Untersuchungen am Platze.

Ich komme zum Schluß. Ich muß beim Leser um Entschuldigung bitten, daß die Darlegung in Verbindung mit der Not zur Abwehr etwas ordnungslos geworden ist. Die physikalische Wachstumstheorie berührt zu viel Seiten des Lebens des Organismus, als daß darüber in einem Zeitschriftartikel erschöpfend erörtert werden könnte. Ich muß Herrn Prof. *Rössle* nur sehr dankbar sein, daß er durch seine Kritik mich veranlaßte, Streitfragen zu erörtern, die in seinem Aufsatz angeschnitten wurden, die sich aber wohl nicht auf seine Person beschränken: Prof. *Rössle* ist ein angesehener Pathologe Deutschlands, und wenn er Zweifel erhob, so werden sie wohl von vielen geteilt. Ich würde befriedigt sein, wenn es mir gelang, hier auch nur eine geringe Klärung der Sache zu erzielen.

¹⁾ Zit. nach *Rössle*, S. 815.