

(Aus der Chirurgischen Abteilung des St. Hildegard-Krankenhauses Berlin.
Direktor: Priv.-Doz. Dr. B. O. Pribram.)

Zur Frage des Alterns.
Destruktive Hypophyseo-thyreoditis. — Pathologisches Altern und pathologischer Schlaf.

Von
B. O. Pribram.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Dezember 1926.)

Gelegentlich eines Vortrages auf dem Chirurgenkongreß 1921 über die *innersekretorischen Ursachen des pathologischen Alterns* habe ich eines vor längerer Zeit beobachteten Falles Erwähnung getan, dessen



Abb. 1.

ausführliche Veröffentlichung aus äußeren Gründen bisher unterblieben ist. Die klinische Symptomatologie dieses Falles ist aber in

mancher Beziehung so bemerkenswert, daß ich im folgenden etwas näher darauf eingehen möchte.

E. W., 50 Jahre alte Frau, bei der vorgeschichtlich folgendes zu erfragen ist: Eltern jung an unbekannter Todesursache gestorben. Von 6 Kindern blieben 4 am Leben, 2 klein verstorben. An Kinderkrankheiten keine Erinnerung. Menstruation mit 16 Jahren, immer regelmäßig. 6 Geburten, von denen sie 5 gut überstand. Vor 19 Jahren 6. Geburt, bei der die Placenta manuell entfernt wurde, anschließend fieberhaftes Wochenbett durch mehrere Wochen. *Als sie das Krankenhäuser verließ, war nach Angabe der Angehörigen aus der jungen und frischen Frau — sie zählte damals 31 Jahre — eine alte Frau geworden*, die damals schon genau so aussah, wie am Tage der Aufnahme ins Krankenhaus, 19 Jahre später. Die beigelegten Photographien zeigen das charakteristische Aussehen. (Abb. 1 u. 2.) In den 4 Wochen ihres Krankenhauses hatte sie sämtliche Achsel- und Schamhaare verloren, Menses traten nicht wieder auf, Mund wurde zahnlos, Haut faltig und runzelig. Seit jener Zeit fühlte sie sich immer matt und schwach und litt an periodisch wiederkehrenden *Schlafanfällen*, die durch mehrere Tage andauerten. In einem solchen Schlafanfall wird die Pat. in die Klinik eingeliefert. Über die Art der *Schlafanfälle* geben die Angehörigen folgende Auskunft: Pat., die sonst ihrer Arbeit nachgeht, fühlt sich besonders matt und abgespannt, legt sich zu Bett und verfällt kurze Zeit darauf in tiefe, mehrere Tage bis zu 7 Tagen, dauernde Bewußtlosigkeit. Während dieser Zeit ist die Pat. nicht zu erwecken. Sie nimmt keinerlei Speisen und Trank zu sich, auch Abgehen von Stuhl und Urin wird nicht beobachtet. Sie fühlt sich kalt an, so daß beim ersten Anfall die Angehörigen an den Eintritt des Todes glaubten. Diese Schlafanfälle, die früher alle 2—3 Jahre einmal auftraten, haben sich in der letzten Zeit gehäuft. Im Verlauf des letzten Jahres hat sie zweimal darunter gelitten. Wenn der Schlafanfall seinem Ende zugeht, wacht die Pat. allmählich wieder auf, nimmt wieder Nahrung zu sich und erholt sich nach wenigen Tagen so, daß sie ihrer Arbeit wieder nachgehen kann.

Befund: Mittelgroße, blasse Frau von zartem Knochenbau, schwacher Muskulatur und fast vollständig geschwundenem Fettpolster. Haut hochgradig blaß und zart, fühlt sich sehr dünn an, Unterhautgewebe etwas derber, etwas an Myxödem erinnernd. Die Pat. liegt ganz passiv, vollkommen teilnahmslos am Rücken und beharrt selbst in ganz unbequemen Stellungen. Außer den kaum sichtbaren Atembewegungen sieht man nur hier und da ein Heben des Kehlkopfes (Schluckbewegung) und ein ganz leichtes Heben des oberen Lides, sonst vollkommene Ruhe des ganzen Körpers. Mund fest zusammengepreßt, nur sehr

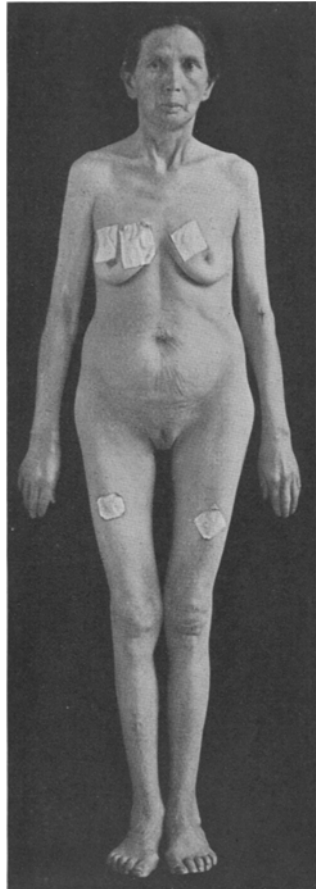


Abb. 2.

schwer zu öffnen. Keine Nackensteifigkeit. Gliedmaßen halb gebeugt, erhebliche Muskelstarre, Muskelreflexe vorhanden, Achsel- und Schambehaarung fehlt vollständig. Um die Augen und an der Stirn vitiligoartiger Pigmentverlust der Haut.

Kopf und Hals: Atrophie des Unterkiefers und vollständiger Zahnmangel, enger Schlund, sehr blasse Schleimhaut, im Oberkiefer spärliche Zahnreste. Pupillenreaktion vorhanden. Keinerlei Lymphknoten tastbar, Hornhautreflex fehlend.

Brustkorb: Beide Lungenspitzen etwas retrahiert. Lungengrenzen wenig verschieblich, Lungen-Lebergrenze: 6. Rippe. Atmung oberflächlich, 12 Atemzüge in der Minute.

Herz: Grenzen rechts: Rechter Sternalrand über dem 3. Intercostralum. Links: Innerhalb der Medioclavicularlinie, Herzspitzenstoß im 4. Intercostralum.

Herztöne: 1. Ton stumpf, 2. scharf und betont, 2. Pulmonalton laut, über der Aorta kein hörbarer 1. Ton, betonter 2. Ton. Die ersten Töne sind über dem ganzen Herzen kaum hörbar, die zweiten betont. Im Jugulum keine Aortenpulsation, periphere Gefäße sehr dünn und eng, Puls nur angedeutet, Pulszahl zwischen 40 und 48 (!) regelmäßig, Blutdruck nicht meßbar. *Bauchorgane* o. B.

Nervensystem: Reflexe kaum auslösbar, kein Reagieren auf Anruf.

Prüfung der elektrischen Erregbarkeit:

KSE.	2—5 MA.
AnSZ.	6 „
AnOZ.	10 „
KSTe.	10 „

Untersuchung der Geschlechtsorgane: Hochgradige senile Atrophie von Vagina und Uterus.

Die Pat. fühlt sich kalt an. Temperatur 35,1° (!).

<i>Blutbild</i> Hämoglobin	102%
Erythrocyten	5540000
Leukocyten	7400
Mastzellen	0,5%
Eosinophile	—
Myelocyten	2,5%
polymorphkernige neutrophile Leukocyten	65,5%
Lymphocyten	20,5%
Mononucleäre	5,0%

WaR. —, Pirquet +. Lumbalpunktat 8 cem klare, schwache alkalische Flüssigkeit von sehr niedrigem Druck ohne pathologische Bestandteile.

Verlauf: Pat. erhält am 3. Tage ihres Schlafzustandes eine Infusion von 3 Litern 4proz. Traubenzuckerlösung in die Blutadern und gleichzeitig Einspritzung von Thyreoprotein. Nach einigen Stunden Temperaturanstieg bis auf 38,6°, die Pat. erlangt das Bewußtsein, läßt Urin und fühlt sich am folgenden Tage vollständig wohl. Am 2. Tage steht die Kranke auf und hat den Wunsch nach Hause zu gehen, doch bleibt sie auf Anraten noch weiter in Krankenhausbehandlung. Am 14. Tage nach der Einlieferung neuerlicher Schlafanfall, tiefe Bewußtlosigkeit, Areflexie, Speichelfluß und neuerliches Absinken der Temperatur auf 35,6°. Einspritzung von 1600 cem 4proz. Traubenzuckerlösung und tägliche Thyreoproteineinspritzung. Temperaturanstieg bis 38°. Die Pat. erlangt wieder das Bewußtsein und fühlt sich am folgenden Tage wieder vollständig frisch. Von da ab täglich Thyreoproteineinspritzung. Nach weiteren 14 Tagen wird die Pat. in gutem Zustand auf ihren Wunsch nach Hause entlassen.

10. XII. 7 Monate später neue Einlieferung im Zustand schwerster Bewußtlosigkeit. Am folgenden Tage Tod.

Sektionsbefund. Auszug, der nur die wichtigen Befunde wiedergibt: Brachycephal 14 $\frac{1}{2}$:16. Schädeldecke bis 7 mm dick, fast vollkommen kompakt, Nähte verknöchert. Stark entwickelte Pachionische Granulationen. Stellenweise sehr mäßig getrübte Leptomeningen. 2 kleine flache Osteome über der rechten Konvexität des rechten Hirnrandes. Gefäße und Leptomeningen an der *Hirnbasis* zart. Hirngewicht 1170 g.

Gl. pinealis über erbsengroß, flach, hellgelbbraun gefärbt. *Rippenknorpel* weich. Mäßige Osteoporosis der Rippen.

Schilddrüse derb mit 2 deutlich entwickelten Seitenlappen und einer deutlichen mittleren Brücke ist hellgraurot, flach und auf der Schnittfläche deutlich gekörnt. Anscheinend spärlich Kolloid. Hat einen ziemlich scharfen Rand.

An Stelle der Thymus ein flacher gut abgrenzbarer Fettkörper von annähernder Thymusform. Auf der Schnittfläche makroskopisch nur Fettgewebe erkennbar.

Peri-epikard zart. Fettgewebe deutlich entwickelt von opaker, gelber Farbe.

Herz schmal, sehr dünnwandig (links bis 10 mm, rechts bis 4 mm dick) von bräunlicher Farbe. Endokard im linken Ventrikel getrübt. Klappenapparat zart. Foramen ovale offen. (Für Sonde sehr bequem durchgängig.)

Aorta zeigt fleckenweise geringgradige Fettentartung der Intima. Weite über den Klappen 6 cm, oberhalb des Zwerchfells 4 $\frac{1}{4}$, oberhalb der Teilungsstelle 3 cm. Lymphknoten sehr derb, anthrakotisch, sehr induriert, in einer rechten Drüse ein hirsekorngroßer Kalkherd.

Entsprechend der Bifurkation ein kleines Traktionsvertikel des Oesophagus, entsprechend einer wenig veränderten Lymphdrüse.

Nebennieren in Fett eingebettet, klein, flach, Mark postmortal erweicht.

Niere und *Leber* klein, sonst o. B.

Leber klein, flach mit scharfen Rändern. Der rechte Lappen stumpf an Zwerchfell angewachsen.

Magen nicht zusammengezogen, Schleimhaut anämisch, dünn, glatt mit Follikelhyperplasie.

Pankreas sehr dünn und schmal.

Milz klein, flach mit trüber Kapsel, deutlich vorspringenden Trabekeln und verschmälterter Pulpa.

Dünndarm und *Dickdarm*: Wand sehr stark verdünnt, Schleimhaut glatt, stellenweise durch die dünne Wand sichtbare hirsekorngroße Follikel. In Dünndarm und Dickdarm sehr wenig Inhalt.

Ovarien beiderseits stark geschrumpft, derb, kleinbohngroß mit vielen fibrösen Follikeln.

Uterus: 5 $\frac{1}{2}$ cm lang, flach, an der dünnen Wand zahlreiche verödete Gefäße. Cervix etwas über die Hälfte der ganzen Uteruslänge. Der innere Muttermund etwas enger. Cervikalkanal leicht ampullenförmig erweitert. Tuben verschlossen.

In der *Vagina* eine Reihe von Narbenzügen.

Harnblase zeigt namentlich in der Gegend des Trigonums viele bis über hirsekorngroße Follikel.

Im *Rectum* zahlreiche schiefergraue hirsekorngroße Lymphfollikel.

Knochenmark: Femur Fettmark bei sehr stark reduzierter Spongiosa. Stellenweise Blutungen.

Hypophyse ungefähr $\frac{1}{3}$ der Normalgröße.

In der Gegend der *Epithelkörperchen* beiderseits reichlich derbe Bindegewebszüge.

Histologische Befunde (Prof. Hart). *Schilddrüse*: Es kommen zur Untersuchung Schnitte aus den verschiedensten Anteilen der Drüse. *Das Schilddrüsen-*

gewebe ist an manchen Stellen teilweise fast völlig vernichtet und durch ein chronisch entzündliches Gewebe ersetzt. Dasselbe besteht aus dichten lymphocytären Zellansammlungen in derbschwiebigem Bindegewebe. Das spärliche herdförmig erhaltene Drüsengewebe enthält dünnes Kolloid.

Pankreas: Normaler Befund. Gut entwickelte Langerhans'sche Zellinseln. Um die Ausführungsgänge ist das Bindegewebe etwas verdickt und sklerosiert. Keine Bindegewebsvermehrung im Parenchym.

Ovarium: Keine Follikel. Keine Ureier, dagegen zahlreiche Corpora candidantia, vereinzelt mit Kalkeinlagerungen.



Abb. 3. Schilddrüse.

Milz: Normaler Befund, mäßig blutreich. Trabekel eng zusammenstehend, nicht verstärkt. Vasa perforantia hyalin. Malpighische Körperchen gut erhalten.

Knochenmark: Reines Fettmark.

Nebenniere: Verdickung und Sklerose der Kapsel auf die Rindensubstanz übergreifend und diese zur Atrophie bringend. Vereinzelt kleine abgekapselte Herde aus Nebennierenzellen, die wie kleine Adenome aussehen.

Epiphyse: Starke Vermehrung eines fibrillären Gewebes, das bei negativer van Gieson-Färbung sich als glöses erweist.

Lymphknotenschnitte: zeigen chronisch fibröse Tuberkel, teilweise mit hyaliner Ausheilung, vereinzelt zentral verkäsend. In einem Lymphknoten eine herzförmige fibrös-hyaline Bindegewebsvermehrung, die netzförmig lymphatisches Gewebe umfaßt und mit der verdickten Kapsel in Verbindung steht.

Thymus: In Fettgewebe ein in derb-fibröse Kapsel eingebettetes und in zahlreiche Inseln aufgelöstes Gebilde. Die Inseln bestehen ganz aus großen Mononucleären. Hassalsche Körperchen, Epithelien nicht nachweisbar.

Hypophyse: Stark verdickte, fibröse, hyaline Kapsel. Der Vorderlappen stark atrophisch, Bindegewebsvermehrung. In ihm eingeschlossen wechselnd weit auseinandergedrängt alveoläre Nester kleiner blaugefärbter Zellen mit kleinem Protoplasmaleib, der nur zum geringen Teil rötliche Färbung angenommen hat. Pars intermedia kolloidgefüllte Cysten, Pars nervosa nur zentral locker, peripher ganz dicht mit vielen Pigmentzellen, allmählich übergehend in derb-fibröse Kapsel.

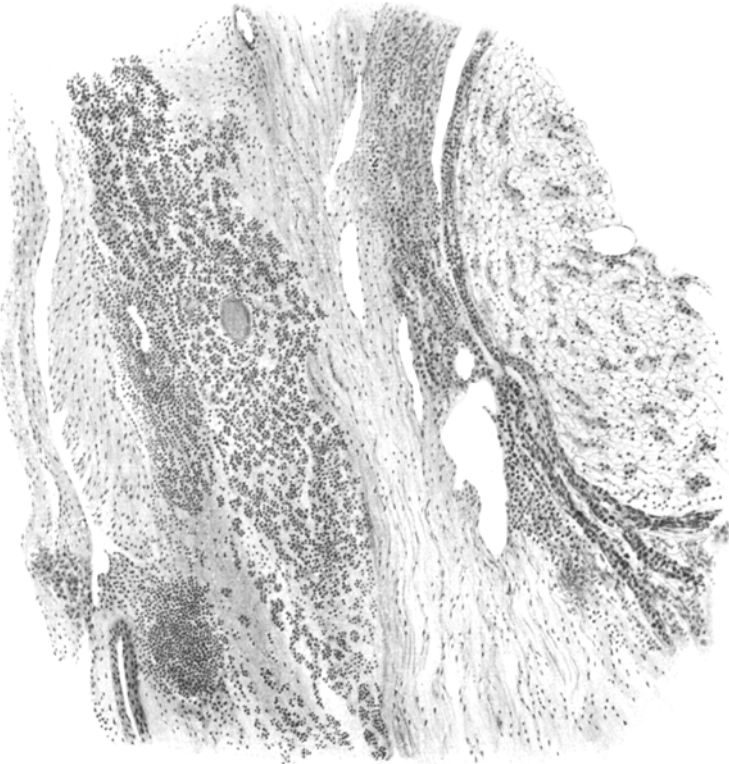


Abb. 4. Hypophyse.

Hypophyse in Serien geschnitten: Durch eine sehr starke Entwicklung von hyalin-sklerotischem Bindegewebe ist das Parenchym des Vorderlappens zum großen Teil zur Verödung gebracht. Soweit er erhalten ist, zeigen die spärlichen Reste der Zellen nicht mehr die regelmäßige Anordnung wie im normalen Organ. Die Zellen sind zum großen Teil Hauptzellen, doch fehlt es auch nicht an Eosinophilen. In dem erhaltenen Parenchym ist das Reticulumgewebe zweifelsohne vermehrt. Alle 3 Lappen sind zu sehen. Auch die pars media ist von Bindegewebe durchsetzt. Man findet Kalkablagerungen in Form konzentrisch gerichteter Kugeln ähnlich dem Hirnsand in der Epiphyse. Die pars nervosa zeigt stark verdickte Kapsel; man findet in derselben plumpe metaplastische Knochenbälkchen. (Abb. 3, 4 u. 5.)

Wenn ich also das Wesentliche kurz zusammenfasse, so handelt es sich um eine Frau, die bei voller Gesundheit in ihrem 31. Lebensjahr im Anschluß an eine Geburt mit fieberhaftem Wochenbett innerhalb weniger

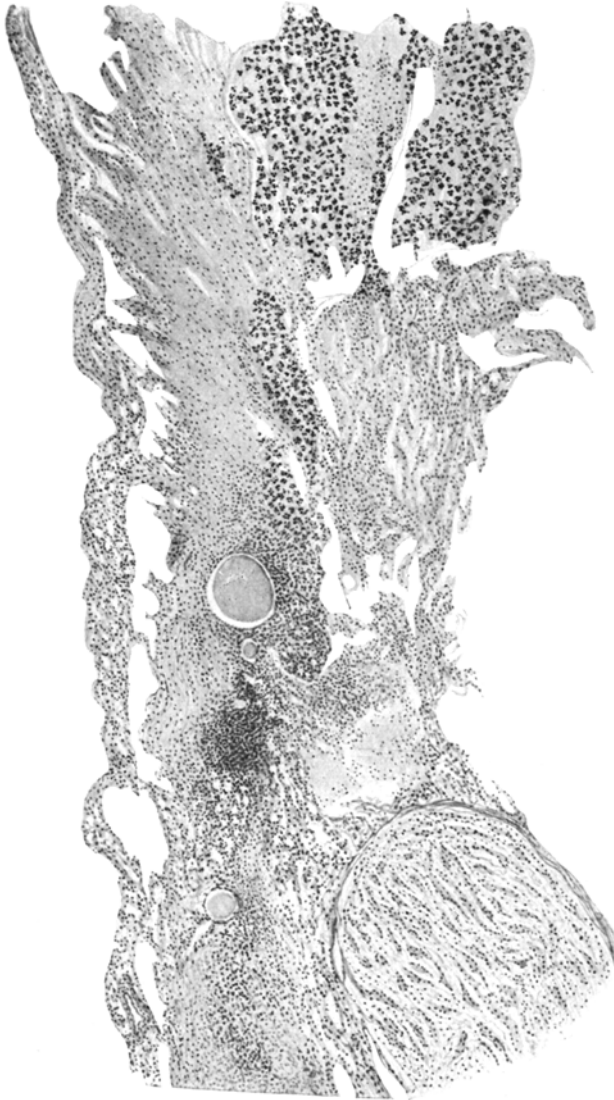


Abb. 5. Hypophyse.

Wochen zu einer alten Frau wird, deren Aussehen man zwischen 50 und 60 schätzen kann. Sie verliert in dieser Zeit Scham- und Achselhaare sowie die Zähne bis auf wenige Reste. Das Fettpolster schwindet und macht einem geringen subcutanen Ödem Platz. Die Kiefer werden atrophisch,

die Haare dagegen behalten ihre schwarze Farbe. An dieses *akute Altern* schließt sich ein Zustand *von periodischen Schlafanfällen*, die sich in den letzten Jahren häufen. Dieser Schlafzustand tritt stets ziemlich plötzlich auf und steigert sich bis zu einem tiefen Sopor. Er dauert durch mehrere Tage an, während welchen die Patientin eine *vita minima* hat. Die Temperatur sinkt bis auf 35°. Weder Speise noch Trank werden aufgenommen, noch auch Stuhl und Urin gelassen. Die Zahl der Atemzüge sinkt auf 10—12 in der Minute, der Blutdruck wird kaum meßbar, die Pulszahl sinkt bis auf 40; kurz und gut, es handelt sich um einen Zustand, der außerordentlich viel Ähnlichkeit mit dem tierischen *Winterschlaf* hat. Aus diesem winterschlafähnlichen Zustand kann die Kranke mehrmals durch reichliche Traubenzuckerinfusionen, die jedesmal eine Temperatursteigerung bis über 38 zur Folge haben, sowie durch Einspritzungen von Schilddrüsenpräparaten zum Leben zurückgerufen werden, worauf sie sich ihrem Allgemeinzustand entsprechend kräftig fühlt und ihrer täglichen Arbeit nachgeht. In einem dieser Schlafzustände tritt der Tod ein. Die *Obduktion* ergibt neben hochgradiger allgemeiner Altersrückbildung und Atrophie einen *fast vollständigen Schwund der Hypophyse*, *anscheinend auf entzündlicher Grundlage*, ferner eine *fast vollkommene fibröse Atrophie der Schilddrüse*. Sonst finden sich außer einer Verdickung der Nebennierenkapsel keinerlei Veränderungen an den innersekretorischen Organen.

Das Krankheitsbild erinnert in gewissem Sinne an die Fälle *hypophysärer Kachexie*, von denen seit der ersten Veröffentlichung von *Simmonds* ja bereits mehrere zur Beobachtung kamen. Das Krankheitsbild allerdings ist in mancher Beziehung abweichend. Das *Pathologische* daran war die *ungeheuer schnell ablaufende Altersrückbildung*, so daß sich der *Alternsprozess*, der normalerweise 20—30 Jahre hätte beanspruchen sollen, *innerhalb weniger Wochen vollzog*. Es kam gewissermaßen zu einem Abschnurren der Lebensvorgänge, vergleichbar dem Ablaufen einer Uhr ohne hemmenden Anker. Das zweite klinisch besonders bemerkenswerte Symptom war das der *pathologischen Schlafanfälle*. Dieser pathologische Zustand, der oben mit dem Winterschlaf verglichen wurde, scheint besonders auch durch den anatomischen Befund der Schilddrüse und Hypophyse bemerkenswert, weil manche Versuche, die zur Klärung des Winterschlafs angestellt wurden, darauf hinwiesen, daß auch beim physiologischen Winterschlaf der Schilddrüse besonders in ihrer Funktion der Wärmeregulierung eine große Rolle zukommt.

Es erheben sich nun folgende Fragen:

1. Wie können wir uns die Entstehungsweise vorstellen? und
2. läßt sich eine Brücke des Verständnisses finden vom pathologischen Befund der Zerstörung dieser beiden Organe zu den klinischen Erscheinungen?

Was die Entstehungsweise anlangt, so müssen wir uns hierbei einen Vorgang rekonstruieren, der 20 Jahre zurückliegt, dessen letzter Ausklang nur in den Resten eines Zerstörungsvorganges unbekannter Ätiologie in den anatomischen Präparaten zu sehen ist. Ähnliche Veränderungen, wie die vorliegenden, sind ja für beide Organe, besonders von *Simmonds* beschrieben worden. Einer der ältesten diesbezüglichen Beobachtungen rührt aber von *Ponfick* her. In dem von diesem Forscher beschriebenen Falle war aber nur der Hypophysenvorderlappen vollständig zerstört, während das Schilddrüsengewebe ganz erhalten war. Klinisch verhielt sich der Ponficksche Fall dagegen umgekehrt, insofern als das Myxödem das ganze Krankheitsbild beherrschte, während in meinem Falle, trotz fast vollständiger Zerstörung der Schilddrüse, myxödematöse Züge kaum angedeutet waren, während das akute Altern und der winterschlafähnliche Zustand das Krankheitsbild vollkommen beherrschten.

Man sieht aus diesem Fall besonders deutlich, wie verfehlt es ist, ein Krankheitsbild auf den Funktionsausfall einer einzigen hormonalen Drüse zu beziehen, statt den ganzen innersekretorischen Drüsenkomplex zu berücksichtigen. Man hat ja in der Lehre der innersekretorischen Drüsen allmählich eingesehen, daß man mit dem fast zu Tode gehetzten Begriff Hyper- und Hypofunktion, wozu sich noch der Verlegenheitsbegriff der Dysfunktion gesellt, nicht mehr weiterkommt. An dem Beispiel der Hypophyse sieht man dies ja besonders klar, wo sich in ihrem Vorderlappen allein 4 verschiedene Zellarten finden, im wechselnden Verhältnis, die sicher verschieden, unter Umständen entgegengesetzte Funktionen haben.

Zweifellos liefern die eosinophilen Zellen nicht dasselbe Sekret wie die basophilen, andererseits läßt sich aber auch aus der Größe einer Drüse kaum ein Schluß auf den Funktionszustand derselben ziehen. Kleine, erhalten gebliebene Zellreste bei einer im übrigen zerstörten Drüse, können im vollen Umfange die Funktion der Drüse aufrechterhalten, während umgekehrt bei einer scheinbar normal erhaltenen Drüse eine anatomisch kaum nachweisbare Funktionsstörung bestehen kann. Daraus erklärt sich auch z. T. das so häufige Versagen der experimentellen Drüsenentfernung und Zerstörung. Viel erfolgversprechender erscheint es deswegen, den großen Versuchen nachzugehen, die uns die Natur selbst in den erkrankten Individuen vorführt.

Der 20 Jahre zurückliegende Krankheitsverlauf der puerperalen Sepsis und der im unmittelbaren Anschluß daran sich entwickelte Symptomkomplex läßt es am wahrscheinlichsten erscheinen, daß die Ursache desselben eine toxisch infektiöse war. Im Verein mit der bisher im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen von *Ponfick* und besonders *Simmonds* werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir einen

ursächlichen Zusammenhang zwischen Zerstörung der beiden Drüsen und dem Krankheitsbild annehmen. Von einer Blutdrüsensklerose im vorliegenden Falle zu sprechen, möchte ich für abwegig halten. *Simmonds* hat ja auch seinerzeit nachdrücklich an Hand seiner Fälle auf die Möglichkeit des Vorkommens von embolisch septischen Prozessen in der Hypophyse während eines Puerperalprozesses hingewiesen. Besonders fanden sich Bakterienembolien im Vorderlappen. Die Bakterien lagen teils in kleinen Gefäßen, ohne daß es zu sekundären Veränderungen im angrenzenden Gewebe gekommen wäre, oder es zeigten sich umschriebene Nekroseherde. Zu Eiterbildung war es im Vorderlappen nie gekommen, dagegen fanden sich im Hinterlappen Bildung kleinster Abscesse. Das beherrschende Bild der Vorderlappenembolie war das der oft große Teile des Lappens zerstörenden Infarktbildung und anämischen Nekrose. Anatomische Begründung findet diese Tatsache in der Gefäßversorgung des Vorderlappens. Die Arterienstämmchen, die aus der Carotis innerhalb des Sinus cavernosus entspringen, sind nach den eingehenden Untersuchungen *Bendas* funktionelle Endarterien.

Fast alle Fälle von septischer Embolie, die *Simmonds* beschrieb, sind ihrer Erkrankung schnell erlegen, so daß klinisch die Folge ihrer Zerstörung nicht beobachtet werden konnte. Nur in einem Fall einer 46jährigen Frau, die 9 Jahre vor dem Tode eine schwere Puerperalsepsis hatte und an Hypophysenkachexie zugrunde ging, sah man in der hochgradigen narbigen Vorderlappenzerstörung das Endergebnis eines derartigen embolischen Prozesses.

Auch in meinem Fall scheint es am wahrscheinlichsten, daß in der Vorderlappenzerstörung der Ausklang eines septischen Entzündungsprozesses zu sehen ist, der zur Zeit der Puerperalsepsis entstanden war. Kokken wurden in zahlreichen Schnitten nicht gefunden.

Ähnliche Bilder, wie sie in der Schilddrüse zu finden sind, hat erst kürzlich wieder *Simmonds* in seiner ausführlichen Arbeit über die *chronische Thyreoiditis und fibröse Atrophie der Thyreoidea* beschrieben. So häufig man im Anschluß an eine akute Infektionskrankheit Entzündungsherde, Epithelabstoßung und Veränderungen des Kolloids findet, so selten findet man das Bild der chronischen Entzündung und vollständigen Untergang des Drüsengewebes. Lymphocytenherde dagegen in mehr oder minder großer Ausdehnung sind seit langem bekannt. Sie fanden die verschiedensten Erklärungen. *Simmonds* fand in 5% unter 1000 untersuchten Schilddrüsen Herde, besonders bei Frauen jenseits des 30. Lebensjahres. Bezüglich der Bedeutung derselben ist wohl *Lubarsch* beizupflichten, daß die Herde Ausdruck wiederholter Entzündungsprozesse sind. Sie durchsetzen das Drüsengewebe und zerstören die Entzündungsherde, sind also primäre Ursache

der Atrophie und nicht, wie *von Werdt* glaubte, auf dem Boden atrophischer Drüsen entstanden. *Simmonds* ist es aufgefallen, daß es sich bei diesen Fällen vorwiegend um fette Personen gehandelt hat, dabei war manchmal die Fettsucht als einzige thyreogene Störung aufzufassen. Vielleicht, daß in diesen Fällen die verwandte Hypophyse ersetzend eingriff und den Funktionsausfall hintanhalt. Daß in dem von mir beobachteten Falle im Gegensatz hierzu die klinischen Erscheinungen der *Kachexie* so stark ausgeprägt waren, kann entweder daran liegen, daß die Zerstörung der Hypophyse doch im Vordergrund stand, oder aber, daß der Zusammenbruch des ganzen Drüsenkomplexes Schilddrüse, Hypophyse als Ursache anzuschuldigen ist.

Sind wir nun imstande, auf Grund unserer Kenntnisse über die physiologische Funktion der Hypophyse und Schilddrüse die entstandenen klinischen Erscheinungen zu erklären?

Hierbei scheint es zweckmäßig, nicht gesondert von Schilddrüse und Hypophyse zu sprechen, sondern von dem ganzen zugrunde gegangenen Drüsenkomplex, der ja scheinbar auch zusammen erkrankt war.

Zunächst die Frage des akuten Alterns.

Wenn man vom Altern eines Individuums spricht, so muß man sich darüber klar sein, daß es sich hierbei um keinen in allen Teilen gleichmäßig verlaufenden Vorgang handelt, ja, daß nicht nur die verschiedenen Organe und Gewebsarten, sondern auch die einzelnen Zellen der verschiedenen Organe ungleichmäßig altern.

Virchow sagte mit Recht: „Es gibt jugendliche Gewebe im hohen Greisenalter und seneszierende im Fötus.“ Ja, bei manchen Organen (wie der weiblichen Brustdrüse z. B.), die ihrer Funktion entsprechend ein physiologisches Auf und Ab erleben, sieht man, daß der Rückbildungen sich mehrmals wiederholt und von Neubelebung bzw. Verjüngung abgelöst wird. Wir finden dann ein Nebeneinander von jugendlichen und alten Zellen (*Pribram*).

Das verschiedene Altern der Organe und die verschieden stark ausgeprägte Gewebsabnützung bringt es mit sich, daß sich bei zunehmendem Altern des Individuums fast stets Funktionsausfälle und Anomalien einzelner Teile einstellen, deren Gesamtbild als „Krankheit“ imponiert und so der *allgemeine physiologische Alternsprozess* verdeckt wird.

Bei allen diesen Schwankungen sehen wir doch den Zellkomplex des Individuums mit langsam abnehmender Wachstumsenergie und einer gewissen annähernd ständigen Geschwindigkeit einem Zellzustand verfallen, dessen Haupteigenschaft *Atrophie* und *Degeneration* sind. Atrophie und Degeneration sind die Haupteigenschaften von Zelle und Gewebe, die das Altern derselben charakterisieren. Unter

Atrophie versteht man bekanntlich die Protoplasmaverarmung und Verkleinerung der Zellen, ebenso aber die Verminderung der Zahl der spezifischen Zellen eines Organs unter Vermehrung unspezifischen Stützgewebes. Zu einer solchen Zellverarmung kann es kommen, wenn Zellzerfall größer als Zellersatz ist. Dabei kann nun entweder der *Zellzerfall* ein pathologisch außerordentlich großer oder der *Ersatz* ein ungewöhnlich geringer sein.

Der erste Fall trifft bei allen toxischen und traumatischen Atrophien zu, während der letztere das Zeichen des physiologischen Alterns ist.

Den Begriff der Degeneration habe ich vor einigen Jahren folgendermaßen definiert¹⁾: „Unter Zelldegeneration verstehen wir den allmählichen Zerfall der Zelle in seine chemisch-physikalischen Konstituenten bei *Erhaltensein des Zellebens*, wobei das Gleichgewicht der Konstituenten oder Abbauprodukte gewöhnlich in abnormer Weise zugunsten des Einen sich verschiebt, der der ganzen Degeneration den Namen gibt.“

Die gleiche Definition gilt für die Degeneration eines Organs, nur sind hier die Konstituenten Elementarkomplexe oder Epithel- und Bindegewebe. *Das Wesen der Degeneration ist also zu sehen in dem Verlust der harmonischen Einheitlichkeit*, in dem Vortreten von Bestandteilen, in der Schlackenbildung. Das Zeitmaß des Alterns ist, wenn auch in hohem Maße, von äußeren Bedingungen abhängig, doch in seinen Grundzügen und Anlagen etwas Konstitutionelles und wurde stets als Familien- und Rasseigentümlichkeit gewertet.

Man kann im allgemeinen das Gesetz finden, das Gewebsalter und Zellalter in einem gewissen Gegensatz zueinander stehen. Die kurzlebigsten Zellen bilden das Gewebe, das am wenigsten altert, das sich ziemlich unverändert in gleicher Beschaffenheit bis zum Tode des Individuums erhält. Die kurzlebigsten Zellen sind diejenigen, die am nächsten dem ursprünglichen embryonalen Zustand stehenbleiben, sie haben einen hohen Grad von Teilungs- und Erneuerungsfähigkeit. Das Gewebe das sie zusammensetzen, zeigt das späteste Altern. Am langlebigsten sind die Zellen, die am höchsten ausgebildet und sich am weitesten vom embryonalen Zustand entfernt haben. Ein Beispiel für erstere Art ist das Blut. Die einzelnen Blutkörperchen haben eine sehr beschränkte Lebensdauer. Der Zellausschub und -neubau ist ein außerordentlich lebhafter, bis in das Greisenalter bestehender. Man kann für die roten Blutkörperchen z. B., für deren Zugrundegehen man in dem fortwährend ausgeschiedenen Gallenfarbstoff, der aus dem Blutfarbstoff der Erythrocyten stammt, ein gutes Maß für die zugrunde gehenden Zellen hat, und damit auch für die Zeit, während welcher das Blut als Gewebe vollständig erneuert ist, die Lebensdauer ziemlich leicht schätzen.

¹⁾ Pribram, Die blutende Mamma. Ergebn. d. Chir. 1921.

Dabei ist die Lebensdauer der vom Embryonalzustand weiter entfernten roten Blutkörperchen länger als die der weißen. Ein weiteres Beispiel ist die Epithelzelle. Solange das Epithelstratum nachwächst, überwiegt der Zellneubau über den Zellzerfall. Ist dieses ausgebildet, so ergibt sich ein Gleichgewichtszustand, bei dem annähernd so viel Zellen gebildet werden, als alte zugrunde gehen. Die Lebensdauer der Zellen ist eine kurze. Das Gewebe altert langsam, ja es ist ein Unterschied zwischen einer funktionierenden Epithelzelle eines Greises und eines Jüngeren kaum festzustellen. Die Lebensenergie ist scheinbar unbegrenzt. Es gibt kein richtiges Altern der Epithelzelle. Das Altern vollzieht sich nun in der Weise, daß der Zellnachschieb allmählich nachläßt und den Zellzerfall nicht mehr völlig deckt. Es folgt eine Minderung der Gesamtzahl, eine Atrophie des Gewebes bei voller oder fast vollerhaltener Funktion der einzelnen Zelle. Beim Blute sind diese Verhältnisse am leichtesten zu übersehen, wo man sich leicht davon überzeugt, daß die Zahl der roten Blutkörperchen im höheren Alter abnimmt. Die Zellen der Binde- und Bindegewebe zeigen ein verschiedentliches Verhalten. Sie zeigen im allgemeinen nicht den schnellen Wechsel von Abstoßung und Neubildung. Man kann demnach auch deutliche Alterserscheinungen an den Zellen beobachten; das Protoplasma wird saftärmer, die Kerne werden ausgestoßen, es entstehen dünne Fäden, die die Funktion der jugendlichen Zellen zum größten Teile eingebüßt haben. Immerhin ist die Erneuerungsfähigkeit auch bei höher differenzierten Säugetieren und Menschen eine größere, als man bisher angenommen hat, wie die ausgedehnten Untersuchungen und Beobachtungen von *Bier* gezeigt haben. Die Zelle, die sich wohl am weitesten von dem ursprünglichen Embryonalzustand entfernt hat, und die wohl am höchsten differenziert ist, ist die *Ganglienzelle*. Sie hat die Struktur des Epithelialverbandes völlig verlassen. Die Zellen sind auseinandergerückt, der Kern, das Zentrum der Erneuerungsfähigkeit, hat die Kerneigenschaft völlig verloren.

Mit Recht hat *Merkel* gesagt, daß die Nervenzellen eigentlich keine Zellen im gewöhnlichen Sinne sind, sondern *Primitivorgane*. Die einmal in ihrem ganzen Bau fertiggestellte Ganglienzelle wächst bis in das höchste Alter bei annähernd gleichbleibender Funktion, während die übrigen Zellen erst funktionsfähig werden, wenn sie ausgewachsen sind. Eine fertig ausgebildete Ganglienzelle hat die Fähigkeit zur Teilung scheinbar völlig verloren, sie geht zugrunde, ohne für Nachwuchs gesorgt zu haben, wenn dies auch nicht mit Sicherheit für alle Ganglienzellen feststeht. Sie zeigt die ausgeprägtesten Alterserscheinungen und erreicht im allgemeinen das Alter des Individuums. *Ein tiefer biologischer Sinn verbindet sich mit dieser Eigenschaft. Eng verknüpft mit dem hohen Zellalter der Ganglienzelle ist ja die Erscheinung,*

daß die Zelle alle Reizspuren, die sie empfangen hat, bis zum Tode des Individuums zu bewahren vermag, die Grundbedingung für alle Geistes-tätigkeit.

Die Bedeutung der Zellteilung für das Weiterleben der Substanz und für die Verhinderung der Alterserscheinungen, die im vorstehenden an einigen Zellen und Gewebsbeispielen behandelt wurde, sieht man vielleicht noch klarer ausgeprägt bei den einzelligen Lebewesen und niedrigen Tieren. Die lebendige Substanz hat an sich unbegrenzte Fähigkeit der Erhaltung und Unsterblichkeit. Sie erhält sich diese Eigenschaft durch stetige Neumischung der Materie und nur dadurch, daß sie sich teilt. Verhindert man auf künstlichem Wege die Teilung, so geht sie unter Auftreten von Alterserscheinungen zugrunde. Dies hat Rubner z. B. für die Hefezellen gezeigt.

Bei den Säugern geht zur Zeit der Teilung in Soma- und Keimzellen die ursprünglich den ganzen Zellkomplex betreffende unbegrenzte Wachstumsenergie auf diese über, während die übrigen Zellen diese Fähigkeit, die Ureigenschaft der lebendigen Substanz, verlieren. Wenn man will, so kann man sagen, daß die Keimzellen das Unsterbliche der lebendigen Substanz darstellen, während das ganze Zellindividuum zur sterblichen Schlacke wird. In wie inniger Abhängigkeit Alter und Lebensdauer mit dem geschlechtlichen Leben verknüpft ist, zeigt auch die Tatsache, daß es genug Tiere gibt, bei denen der Geschlechtsakt beim Männchen — das Gebären beim Weibchen — das Ende des Individuallebens bedeutet. Es ist die Erhaltung der Art so in den Vordergrund gerückt, daß mit dem Augenblick der Sicherung der Fortpflanzung das bedeutungslos gewordene Individualleben erlischt.

Wollen wir nun bei dem Geschehen des Zell- und Gewebsalterns einen einheitlichen Standpunkt zur Betrachtung des Alterns des Individuums gewinnen, so können wir folgende Betrachtung anstellen, die, wie später noch gezeigt werden soll, den Vorteil experimenteller Zugänglichkeit hat. Vom Moment der Befruchtung, der Entstehung des neuen einheitlichen Zellkomplexes, der eine ganz bestimmte Wachstums- und Entfaltungsenergie in sich birgt, bis zum Abschluß des Wachstums, überwiegt der Zellenneubau den Zellzerfall. Es wird nicht nur der Zellzerfall in ausgiebiger Weise gedeckt, sondern es kann auch einer durch erhöhte Funktion notwendigen augenblicklichen Steigerung des Bedarfs in ausgedehntem Maße nachgekommen werden: Ausgiebige Fähigkeit zur funktionellen Gewebshypertrophie und Regeneration. Der nicht scharf einsetzende Zeitpunkt des Alterns setzt dann ein, wenn der Zellnachschub infolge allmählichen Nachlassens der Regenerationskraft den Zellzerfall an Art und Menge nicht mehr hinreichend zu decken vermag. Die Herabsetzung der Teilungs- und Erneuerungs-

fähigkeit der Zelle bringt es mit sich, daß die durchschnittliche *Lebensdauer* der Einzelzelle sich erhöht. Man kann bei dem ganzen Prozeß eine gewisse „Entropie“ beobachten, wenn man so sagen will, insofern, als sich bei allen Erneuerungen Schlacken bilden, elastische Fasern und Intercellularsubstanzen, die keiner Umwandlung und Neubildung mehr fähig sind. Sie sind es, die sich an Stelle der nicht mehr nachgebildeten Zellen finden, und die dem alternden Gewebe und Individuum das Gepräge verleihen: Degenerationen und Pigmentanhäufungen.

Die durch den Mangel der Regenerationsfähigkeit bewirkte Verminderung der absoluten Zellzahl der Gewebe führt zur Atrophie. Das minderwertige Flick- und Schlackengewebe, das den Platz der zugrunde gegangenen und nicht mehr ersetzten Zellen ausfüllt, bedingt die Schrumpfung und Verkleinerung.

Während die mengenmäßige Herabsetzung der Ersatzzellen gegenüber der Zahl der Verbrauchszellen zur Organverkleinerung führt, bedingt ihre gleichzeitige Minderwertigkeit, die sich in Herabsetzung der Reizbarkeit ausprägt, die Funktionsminderung der Organe. Daß diese nicht gleichmäßig alle Zellen und Gewebe betrifft, wurde schon erwähnt. Die Regenerationsfähigkeit und speziell die Fähigkeit zur Hypertrophie bei funktioneller Mehranforderung ist ein Charakteristikum der jugendlichen Gewebe. Man kann in dieser Richtung folgenden Versuch machen: Läßt man ein jungliches Tier bei normaler Ernährung in der Tretmühle laufen, so tritt bald eine muskuläre Hypertrophie ein, die deutlich meßbar ist; ein altes Tier zeigt dagegen nicht nur keine Hypertrophie, sondern Atrophie als sichtbares Zeichen, daß der Zellersatz nicht einmal imstande ist, den Zellzerfall zu decken, geschweige denn, zu funktioneller Hypertrophie zu führen.

Im allgemeinen vollzieht sich der Lebensablauf in einem ganz bestimmten Zeitmaß, das für dieselbe Rasse und Art annähernd gleich ist, wenn man von speziellen Krankheiten absieht, also vom *physiologischen Altern* spricht. Unter **pathologischem Altern** möchte ich *darnach eine Veränderung dieses Zeitmaßes des Lebensablaufes verstehen, gewöhnlich in der Weise, daß es sich in abnorm schneller Weise binnen kurzer Zeit vollzieht.*

Klinisch und praktisch von größter Bedeutung ist es nun, daß dieses Zeitmaß von innersekretorischen Organen bzw. ihren Inkreten in ausgiebiger Weise beeinflußt werden kann.

Im ersten Lebensabschnitt führt die Beschleunigung des Zeitmaßes zu einem Zustand, den man im allgemeinen nicht als *pathologisches Altern* zu bezeichnen pflegt, sondern als *Frühreife*.

Die Bedeutung endokriner Drüsen für das Zustandekommen der Frühreife ist bekannt und durch reiche Statistik hinlänglich belegt.

In erster Linie kommen hierfür Veränderungen an der Zirbeldrüse, aber auch an der Hypophyse, den Geschlechtsdrüsen und in den Nebennieren (Nebennierenadenome) in Frage.

Die gefundenen pathologischen Veränderungen an den einzelnen Drüsen geben oftmals der Art der Frühreife ein gewisses charakteristisches Gepräge. Bald steht das abnorm lange Knochenwachstum, bald die vorzeitige Entwicklung der sexuellen Reife im Vordergrund. Diese beiden Erscheinungen stehen insofern in einem gewissen Gegensatz zueinander, als sexuelle Frühreife in der Regel zu frühem Schluß der Epiphysenfugen führt, während das lange Wachstum an das Offenbleiben derselben gebunden ist. Ich möchte auf diese Fragen, über die ja reiche Literatur vorhanden ist, nur insofern eingehen, als sie zu dem Thema des Alterns Beziehung haben, und da möchte ich den einen Punkt hervorheben, der mir von ganz besonderer Bedeutung erscheint, nämlich den Einfluß *chirurgischen Eingriffes* an der erkrankten Drüse.

Ein Beispiel zur Illustration (*Verebelyi*):

Ein 6jähriges Mädchen mit entwickelten Drüsen, voller Schambehaarung, menstruiert seit 1 Jahr. Exstirpation des linken sarkomatösen Ovariums bringt alle Reifeerscheinungen zum Schwinden und macht es wieder zu einem seinem Alter entsprechenden Kinde.

Es gelingt also nicht allein, das ungewöhnlich schnelle Zeitmaß des Lebensablaufes zum Stillstand zu bringen, sondern das abgelaufene Rad wieder zurückzudrehen mit einem Wort, zu verjüngen.

Ein zweites Beispiel ist folgendes (*Gaidu*):

Ein 5jähr. Knabe fängt plötzlich schnell zu wachsen an und ist mit 9 Jahren $1\frac{1}{2}$ m groß, hat einen langen schwarzen Bart und volle geschlechtliche Reife. Exstirpation des linken carcinomatösen Hodens bringt Rückbildung aller Zeichen von Frühreife und macht ihn wieder zum Kinde.

Gleich beachtenswert ist die sexuelle Frühreife, die in den Gewächsen der Nebennierenrinde ihre Ursache haben. Es handelt sich meistens um weibliche Individuen, die im frühen Kindesalter reichlich zur Behaarung und Vollentwicklung der Geschlechtsdrüsen und der sekundären Geschlechtszeichen neigen. Als besonders charakteristisch gilt ja bei diesen Fällen die überaus reichliche Behaarung am ganzen Körper, bei einer gewissen Tendenz zur Heterosexualität und Hermaphroditismus. Dieser Einfluß der Nebennierengewächse ist bemerkenswerterweise nur auf das *Kindesalter* beschränkt.

Diesen Fällen von pathologisch beschleunigtem Lebensablauf in den ersten Lebensjahren stehen andere Fälle gegenüber, bei denen schon frühzeitig die Regeneration und Erneuerungsfähigkeit der Zellen in abnormer Weise nachläßt, so daß die Erscheinungen des Greisentums, Atrophie der Organe, Degeneration usw., im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Solche Fälle von kindlicher Greisenhaftigkeit hat schon

Charcot beobachtet und als Geromorphismus bezeichnet. Später beschrieb derartige Fälle *Gilford*, unter dem Namen Progeria (Frühgreisentum). Hierbei kann die Greisenhaftigkeit in charakteristischer Weise auf einzelne Organe und Gewebsgruppen beschränkt sein. Hervorgehoben werden großer Kopf und dünne Schädeldecke, bei lange offenbleibender Fontanelle, das greisenhaft faltige Gesicht, fast vollkommener Haarausfall, Verkrüppelung der Nägel und starkes Zurückbleiben im gesamten Wachstum. Der Sitz der endokrinen Störung ist nicht genau bekannt, doch wird Hypophyse und Nebennierenrinde beschuldigt.

Im zweiten *Lebensabschnitt* ist die pathologische Beschleunigung des Zeitmaßes wenig erforscht, und man war hier stets geneigt, die individuelle und konstitutionelle Verschiedenheit als unbeeinflussbar anzusehen. Es hätte sonst nicht so ungläubiges Kopfschütteln hervorgerufen, als der greise *Brown-Séquard* seine ersten innersekretorischen Verjüngungsversuche durch Einspritzen von Hodenextrakt an sich selbst bekannt gegeben hatte. An der Tatsache der Verjüngungsmöglichkeit innerhalb gewisser Grenzen läßt sich nach den reichen Erfahrungen der letzten Jahre kaum zweifeln. Der Wesensunterschied zwischen den erwähnten Fällen von Rückbildung von Fröhreife und den Verjüngungsversuchen im physiologischen Greisenalter liegt eigentlich nur darin, daß es sich bei den Beobachtungen von Fröhreife um in die Augen springende *pathologische Vorgänge* handelt, während hier Beeinflussung eines natürlichen und physiologischen Ablaufprozesses versucht wird. Wir müssen uns aber immer vor Augen halten, daß das, was wir *pathologisch nennen*, *nur eine einseitige Übertreibung des Physiologischen ist und das Physiologische nichts wirklich Existierendes ist, sondern nur eine Abstraktion darstellt, die gewonnen wird aus dem vielfältigen pathologischen Geschehen, das eigentlich die Norm bildet.*

Das Zurückführen des Zeitmaßes des Lebensablaufes auf die einfache Formel des Verhältnisses von Zellzerfall zur Zellerneuerung hat vielleicht den Anschein des Einseitigen und allzu Einfachen an sich. Das Problem ist damit sicher nicht erschöpfend gefaßt, es wird aber dadurch experimenteller Forschung zugänglicher. Andererseits steht es außer Zweifel und ist, wie schon angedeutet, durch viele Versuche und Beobachtungen speziell an Einzellern erwiesen, daß auch an solchen Zellen, die normalerweise keine Alterserscheinungen zeigen, durch Verhinderung der Teilung diese künstlich hervorgerufen werden können.

Solche Versuche wurden z. B. von *Maupas* angestellt. *Maupas* fand, daß, wenn er bei Infusorienkulturen die geschlechtliche Vermehrung und Zellteilung durch geeigneten Wechsel des Nährbodens unterdrückte, es zur echten Degenerations- und Alterserscheinungen kam. Tod und Altern tritt erst bei jenen Lebewesen auf, wo es zu einer

Trennung von somatischen und generativen Bestandteilen kommt. Dann bildet das somatische Material, das als Individuum zur höchsten Differenzierung fortschreiten kann, nach Ablauf einer bestimmten Zeit (Lebensdauer der Individuen) die Schlacke, die wir Leiche nennen, während das generative Material theoretisch Unsterblichkeit für sich beanspruchen darf. Die Verjüngung der Einzeller ist aber keineswegs, wie *Maupas* glaubte, an die geschlechtliche Konjugation geknüpft, sondern aus den Versuchen von *Woudrow*, die er an Tausenden von Generationen von *Paramecium aurelia* anstellte, ist zu sehen, daß die *Zellteilung allein das verjüngende Moment ist*.

Es erhebt sich nun die Frage: Wodurch wird die Zellteilung hervorgerufen oder angeregt? Im Wesen ist sie zweifellos durch die innere Organisation der lebenden Substanz gegeben. Nicht aber diese transzendenten und das Rätsel alles Lebendigen in sich schließenden und deswegen kaum erforschbaren Ursachen können uns hier beschäftigen, sondern die *äußeren Ursachen*, die die Teilung anregen und der Beobachtung zugänglich sind. Diese sind in der Tat so bedeutend, daß man sich vorstellen kann: Es besteht primär nur eine *Teilungsbereitschaft*, die durch äußere erkennbare Ursachen in die Tat umgesetzt wird. Daß diese Ursachen sehr mannigfaltig sein können und nicht etwa — wie bei der Konjugation — sich auf den Reiz der spezifischen Geschlechtszellen beschränken —, wurde zuerst wohl durch die umfassenden Untersuchungen von *Jaques Löb* über die künstliche Pathogenese von Seeigeleiern gezeigt. Man weiß heute, daß eine außerordentlich große Zahl von Substanzen imstande ist, den zur Teilung notwendigen Reiz auf die Zellen auszuüben. Hypertonische Lösungen im allgemeinen, besonders die Lösungen von Chloriden des Kaliums, Natriums, Mangans, Magnesiums usw., aber auch die Organextrakte und Substanzen, die lipoidlösend sind, wie z. B. Äther, Xylol, Phenol usw. Gemeinsam scheint, daß diese Substanzen eine weitgehende Beeinflussung der Zellmembran der Oberflächenspannung und der Membrandurchlässigkeit bewirken.

Diese Befunde verlockten außerordentlich dazu, eine physikalisch-chemische Erklärung dieser so höchst verwickelten biologischen Vorgänge zu geben (*Löb, Popoff, Delay*). Hierzu ist zu sagen, daß alle diese Theorien das Wesen des Vorganges in keiner Weise erschöpfen, und es gibt so viele parthenogenetisch wirkende, zellteilungsauslösende Stoffe, daß beinahe für jede eine neue Theorie notwendig wäre. Wir dürfen nie vergessen, daß es sich im Grunde um einen biologischen Prozeß handelt, der in erster Linie seinen eigenen biologischen Gesetzen unterliegt, und der physikalisch-chemisch niemals restlos zu erklären ist. Niemals kann die der lebenden Zelle innewohnende Planmäßigkeit der Vorgänge auf eine rein physikalisch-chemische Formel gebracht werden, wenn natürlich auch die lebende Substanz als Teil des Kosmos

genau den gleichen chemisch-physikalischen Gesetzen unterliegt, wie die unbelebte Materie. In Wirklichkeit verhält es sich so, daß Reize aller Art die Zelle zu ihrer physiologischen Tätigkeit anregen können, zu der auch die Teilung gehört, wenn auch unzweifelhaft der spezifische Reiz der männlichen Geschlechtszellen — im Falle der geschlechtlichen Konjugation — allen anderen Reizen an Wirkung überlegen ist. *Was für die Eizelle gilt, das gilt für jede Zelle der Organismus. Reize aller Art können zur Teilung und damit zur Erneuerung und Verjüngung des Gewebes führen.*

Im Getriebe des Organismus gibt es nun Substanzen, die auch physiologischerweise als solche Stimulantien des Teilungsprozesses zu dienen scheinen, deren Fortfall eine erhebliche Verlangsamung der Zellteilung und Geweberneuerung mit sich bringt. Diese Verzögerung kann es mit sich bringen, daß die Einzelzellen älter werden, daß sie und damit auch das ganze Gewebe Degenerations- und Alterserscheinungen zeigt.

Man kann sich vorstellen, daß diese Stoffe nach Art der chemischen Katalysatoren eine Steigerung der Zelltätigkeit in jeder Beziehung und damit auch der Teilung hervorrufen. Solche Stoffe werden in erster Linie von den innersekretorischen Organen gebildet. Neben den Geschlechtsdrüsen ist eine solche Substanz zweifellos auch im Schilddrüsensekret enthalten, dessen Einfluß auf die Steigerung des Stoffwechsels und Gesamtumsatzes als Ausdruck der gesteigerten Zelltätigkeit ja seit langem bekannt ist. Die Untersuchungen von *Gudernatsch* und *Romeis* haben in besonders sinnfälliger Weise den Reiz der Schilddrüse im Sinne einer Entwicklungsbeschleunigung bei Froschlarven gezeigt. Auch bei Explantaten bei künstlicher Gewebszüchtung nach der *Carellschen* Methode läßt sich der Zellteilung beschleunigende Einfluß von Schilddrüsensubstanz erweisen. Auch über den Einfluß der Schilddrüse auf die Regenerationsfähigkeit von hochorganisierten Geweben liegen schon seit vielen Jahren Untersuchungen vor. Die ersten rühren wohl von *Ponfick* her, der den Einfluß der Schilddrüse auf die Regenerationsfähigkeit der Leber in folgender Weise studierte:

Er entfernte Kaninchen den ganzen linken Leberlappen und konnte nach einiger Zeit an den überlebenden Tieren weitgehende Regenerationserscheinungen an der zurückgelassenen rechten Leber nachweisen. An schilddrüsenlosen Tieren, die an sich schon eine weit größere Sterblichkeit zeigten, blieb die Leberdegeneration weit hinter der der normalen Tiere zurück. Ich habe dies selbst in zahlreichen Untersuchungen nachgeprüft und bin zu dem gleichen Ergebnis gekommen, wie *Ponfick*. Schilddrüsenlose Kaninchen, die an sich schon weit größere Mortalität zeigen, haben eine viel geringere Regenerationsfähigkeit. Auch der Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration der Nerven wurde untersucht (*Walter*). *Eppinger* und *Hofer* haben sich mit dem Einfluß von Schild-

drüsenextrakten auf die Wundheilung beschäftigt und eine Beschleunigung durch Schilddrüsenextrakt gefunden. Ich selbst habe in Versuchen die Regenerationsfähigkeit des Blutes bei normalen und schilddrüsenlosen Kaninchen untersucht. Einige typische Versuche seien hier kurz mitgeteilt:

Ich bin in folgender Weise vorgegangen: Es wurden in Parallelversuchen Kaninchen von ungefähr gleichem Gewicht aus der Arteria femoralis 40—60 ccm. Blut entnommen, nachdem vorher an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen die Zahl der roten Blutkörperchen sowie der Hämoglobingehalt bestimmt und als konstant gefunden wurde. Nach der Blutentnahme wurde zuerst stündlich und später täglich die Zahl der roten Blutkörperchen wieder bestimmt. Nach dem der Blutentnahme folgenden Erythrocytensturz trat wieder schnelle Regeneration und Vermehrung ein, so daß nach einiger Zeit wieder die

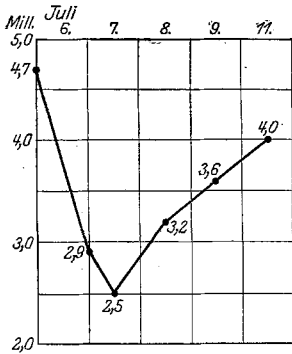


Abb. 6.

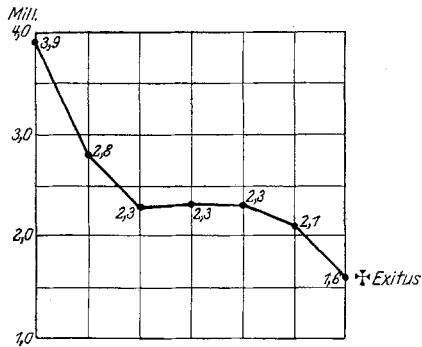


Abb. 7.

normale Zahl oder annähernd die normale Zahl erreicht wurde. Auf diese Weise wurde eine normale Blutregenerationskurve erhalten. Eine solche normale Regenerationskurve zeigt die folgende Abbildung. (Abb. 6.)

Die gleiche Versuchsanordnung wurde bei Kaninchen von gleichem Gewicht durchgeführt, bei denen vorher die Schilddrüse entfernt war. Dabei wurde nach der Operation so lange gewartet, bis nicht nur die Wundheilung vollständig beendet war, sondern auch das Tier bei Gewichtskonstanz und gleichbleibender Zahl der roten Blutkörperchen einen stabilen Körperzustand erreicht hatte. Dann wurde in der gleichen Weise wie am normalen Tier Blut aus der Arteria femoralis entnommen und die Regenerationskurve bestimmt. Diese fiel nun in charakteristischer Weise wesentlich anders aus als bei Normaltieren. Zunächst hatte ich eine nicht unbeträchtliche Sterblichkeit zu verzeichnen, und zwar nicht am Tage der Blutentnahme, sondern ungefähr nach 5—6 Tagen. Eine solche Regenerationskurve mit schilddrüsenlosen Tieren zeigt das folgende Bild. (Abb. 7.)

Es fehlt der scharfe Wiederanstieg der roten Blutkörperchenzahl. Kurze Zeit nach der Entnahme dagegen sieht man ein langsames Abfallen bis zum Tode, der am 7. Tage nach der Blutentnahme eintrat. Aber auch bei den überlebenden Tieren zeigt es sich, daß da, wo eine Regeneration bei schilddrüsenlosen Tieren eintrat, diese in viel trägerem Zeitmaß erfolgte als beim Normaltier.

Das Ergebnis dieser Versuche reiht sich also vollkommen gleichsinnig unter Experimente, die, von dem gleichen Gedanken ausgehend, von *Ponfick*, *Walter*, *Eppinger* u. a. mit dem Plan angestellt wurden, den Einfluß der Schilddrüse auf die Regeneration von Geweben zu untersuchen. Es sei ferner erinnert an die Wachstumsbeschleunigung, die durch Schilddrüsenverfütterung an den schilddrüsenlosen Kretinen erreicht wird, ebenso wie an die erwähnten Versuche von *Gudernatsch* und *Romeis* (Über die Beschleunigung der Kaulquappenentwicklung). *An dem Einfluß des Schilddrüsensekretes auf die Regenerations- und Erneuerungsfähigkeit der Zellen scheint darnach kein Zweifel möglich.*

Ich glaube, daß diese Betrachtungen des pathologischen Alterns und die Beziehung desselben auf das Nachlassen der Teilungsfähigkeit der Zelle es uns ermöglichen, dem Verständnis des pathologischen Prozesses bei dem anfangs geschilderten Falle wesentlich näher zu kommen. Der toxische Zusammenbruch des Drüsenkomplexes, Schilddrüse und Hypophyse, der von einem plötzlichen Nachlassen der Regenerationsfähigkeit der Zellen gefolgt war, läßt das akute Altern der Frau während des fieberhaften Wochenbettes um so begreiflicher erscheinen, als gerade während der fieberhaften Erkrankung an die Regenerationsfähigkeit die größten Anforderungen gestellt waren.

Es erhebt sich nun die zweite Frage: Können wir auch das zweite im Vordergrund der klinischen Symptomatologie stehende Bild des Auftretens eines *winterschlafähnlichen Zustandes* in gleicher Weise unserem Verständnis näherbringen? Schon seit längerer Zeit sind Vermutungen über die Beziehungen von innersekretorischen Drüsen und dem Zustandekommen des Winterschlafes bei Säugern ausgesprochen worden. Ich erinnere z. B. an die bekannten Untersuchungen von *Cushing* und *Götsch*, der bei winterschlafenden Murmeltieren eine Verkleinerung und herabgesetzte Färbbarkeit der Schilddrüse nachweisen konnte. Später erschien eine experimentelle Studie von *Adler*, die überaus bemerkenswerte Beobachtungen enthält. Die Untersuchungen *Adlers* sind zum größten Teil an winterschlafenden Fledermäusen angestellt, und da zeigte sich, daß es schon im Herbst vor Eintritt des Winterschlafes in der Schilddrüse zu regressiven Veränderungen kommt. Die Zahl der Follikel verändert sich, die Kerne der Follikel-epithelien zeigen starke Kernpyknose. Das Protoplasma schwindet, ein großer Teil der ehemaligen Follikel läßt kaum angedeutet die

frühere Form erkennen, die Follikelwände sind zusammengefallen, so daß sie sich in breiter Fläche berühren. Stellenweise ist die Schilddrüse kaum zu erkennen. Man sieht ein zellreiches Stroma, hier und da Follikelreste und pyknotische Kerne, die zwischen strotzend gefüllten Capillaren liegen, Blutungen ins Gewebe und Fibroblastenbildung. Das Kolloid ist sehr dünnflüssig und vakuolenhaltig. Im *Frühling* kommt es zu einem ausgedehnten Regenerationsprozeß und einem Wiedererwachen der Schilddrüsentätigkeit, die sich in einer vollständigen Änderung des histologischen Bildes manifestiert. Der Zusammenhang zwischen dieser Neubildung der Schilddrüse und dem Wiedererwachen der Tiere aus dem Winterschlaf ist ein ganz inniger. Tiere, die bereits längere Zeit erwacht sind, lassen in ihrer Schilddrüse niemals mehr stärkere Zerstörung erkennen. Wichtig sind auch die Befunde, die sich aus einer Spezialfärbung des Kolloids hinsichtlich des Funktionszustandes der spezifischen Zellen ergeben. Mittels der Krausschen Kolloidfärbung findet man, daß eine Überfunktion einem Kolloid entspricht, das sich mit Fuchsin stark färbt (fuchsinophiles Kolloid), während eine minder funktionierende Schilddrüse einem fuchsinophoben, blauen, gerbsäurefesten Kolloid entspricht. Bei den Schilddrüsen der Winterschläfer zeigt es sich, daß sie blaues Kolloid haben; kurze Zeit vor dem Erwachen wird frisches fuchsinrotgefärbtes Kolloid abgesondert, das in den Übergangsdrüsen das blaue Winterkolloid peripher umgibt. Der Beweis für die Bedeutung der Schilddrüse beim Winterschlaf konnte dadurch erbracht werden, daß Einspritzungen von Schilddrüsenensaft die Tiere aus dem Winterschlaf erweckt haben, was bei anderen Extrakten nicht gelang. Die Schilddrüse scheint in der Weise zu wirken, daß ihre Hormone die Oxydationsprozesse anregen und so die periphere Wärmeregulierung beeinflussen. Ich möchte hier nochmals besonders hervorheben, daß ich seinerzeit bei der Beobachtung meines Falles, lange vor der Veröffentlichung der interessanten Adlerschen Untersuchungen, die Patientin aus ihrem winterschlafähnlichen Zustand gleichfalls durch Schilddrüsenpräparate prompt wieder erwecken konnte, unter gleichzeitigem Ansteigen der Temperatur von 35° bis zur Norm und darüber. Möglich, daß hierbei auch die durch die gleichzeitige Traubenzuckerinfusion hervorgerufene Hyperpyrexie zur Unterbrechung des Winterschlafes mit beigetragen hat. Ich glaube also, daß auch diese Betrachtungen darauf hinweisen, daß es sich bei dem erwähnten Falle in der Tat um einen Zustand gehandelt hat, der mit dem tierischen Winterschlaf mit Recht in Parallele gesetzt werden kann.

Wenn ich kurz das hier Gesagte zusammenfassen darf: Besser als alle Tierversuche verschaffen uns die großen Experimente, die die Natur selbst uns in der Pathologie vorführt, einen tiefen Einblick

in die Tätigkeit der innersekretorischen Organe. In dem ausführlich beschriebenen Fall führte die Atrophie des Drüsenkomplexes, Schilddrüse und Hypophyse, während eines fieberhaften Wochenbettes zu einem *akuten Altern bei einer jungen Frau* innerhalb weniger Wochen. Hierbei war der Typus des physiologischen Alterns gewahrt, und das Pathologische bestand nur darin, daß ein Vorgang, der sich normalerweise über Jahrzehnte hinzuziehen pflegt, in einem ganz kurzen Zeitabschnitt zum Ablaufen kam.

Dabei muß hervorgehoben werden, daß der Begriff der Lebensverkürzung mit dem Begriff des akuten Alterns nicht unmittelbar verknüpft ist. Es muß ferner gesagt werden, daß der Begriff des pathologischen Alterns als Beschleunigung des Zeitmaßes des physiologischen Lebensablaufes nur von dem Zeitpunkt des vollständigen Entwicklungsabschlusses Geltung haben kann. Denn beim ersten Lebensabschnitt, der Entfaltung und Entwicklung eines Individuums, pflegt man ja, wie erwähnt, diese Tempobeschleunigung nicht pathologisches Altern, sondern Frühreife zu nennen. Die Beschleunigung des Lebensablaufes in diesem Abschnitt ist insofern dem Physiologischen nicht ganz vergleichbar, als sich die Beschleunigung fast ausschließlich auf das Gebiet der Geschlechtsorgane und der sekundären Zeichen bezieht, während z. B. das Körperwachstum damit nicht gleichen Schritt hält. Dies findet seine Erklärung darin, daß die geschlechtliche Frühreife in der Regel mit einem schnellen Epiphysenschluß einhergeht, während das Längenwachstum an das Offensein der Epiphysenfuge gebunden ist.

Die Frage, die hier zu beantworten war, war die, ob es möglich ist, diesen pathologischen Alternsprozeß auf Eigenschaften der genannten Drüsen zurückzuführen, die experimenteller Prüfung zugänglich sind. Man kann für die Beantwortung dieser Frage zweckmäßig von folgenden Gesichtspunkten ausgehen: Zeitlebens findet in den Geweben ein Zellumbau und ein Zellnachschiebung statt, der die verbrauchten und zugrunde gehenden Zellen ersetzt. Auf diese Weise kommt es in allen Geweben durch Auftauchen junger Ersatzzellen zu einer Verjüngung des Gewebes. Dieser Vorgang ist für die einzelnen Gewebe verschieden. Je kurzlebiger die Einzelzellen sind, die das Gewebe zusammensetzen, je häufiger Zellteilung und Zellersatz stattfindet, desto weniger Alterserscheinungen zeigt das Gewebe selbst. Je langlebiger die Zellen sind, desto mehr Alterserscheinungen zeigt das Gewebe. Zu den kurzlebigen Zellen gehören die Epithelien, die Drüsenzellen und die Blutzellen. Das Gewebe, das sie zusammensetzen, zeigt auch beim alten Individuum kaum irgendwelche Alterserscheinungen. Sezernierende Drüsen, Blut und Epithelien zeigen auch beim Greise kaum ein anderes Aussehen als beim jungen Individuum. Zu den langlebigen Zellen, die wahrscheinlich das Alter des Individuums selbst erreichen, gehören

die Ganglienzellen, die auch mit die meisten Alterserscheinungen aufweisen. *Das Wesen der Gewebsverjüngung besteht also in der Zellteilung.* Diese Tatsache scheint für das gesamte lebende Protoplasma zu gelten und findet klarsten Ausdruck wohl darin, daß man Einzeller, die man an der Teilung künstlich hindert, zum Altern zwingen kann.

In großen Grenzen mit dem Augenblick der Befruchtung bestimmt, erscheint die Wachstumsenergie des neuen Zellkomplexes, ich möchte sagen, die Idee des Individuums, das Gesetz nach dem sich der neue Komplex entfaltet und aufbaut. Innerhalb dieser Grenzen, die durch Rasse und Konstitution unveränderlich feststehen und das Verhängnis der neuen Persönlichkeit bilden, haben die innersekretorischen Drüsen gestaltenden und umgestaltenden Einfluß. Vor allem läßt sich dieser Einfluß in manchen Fällen auf das Zeitmaß des Lebensablaufes erkennen. Hauptsächlich scheint hierfür neben den Geschlechtsdrüsen Schilddrüse und Hypophyse in Betracht zu kommen. Für die Bedeutung der Hypophyse geben ja auch die zahlreichen Beobachtungen der Fälle von Simmondscher Krankheit genügend Beispiele. Seit der Beobachtung meines Falles habe ich gar nicht so selten im Anschluß an andere Infektionskrankheiten, z. B. während einer Grippeepidemie, Veränderungen an Patienten beobachten können, die in kleinem Maßstabe ähnlich akut auftretende Alterserscheinungen zeigten und als Schilddrüsen-Hypophysenschwäche gedeutet werden konnten.

In einer phantasievollen Schrift, die vor kurzem erschien, hat der englische Gynäkologe *Bandler* den wohl etwas humoristisch klingenden Gedanken ausgesprochen, daß die Leute mit kräftigem Hypophysenvorderlappen das Material liefern, aus denen die großen und abgeklärten Staatsmänner hervorgehen.

Nicht bestreitbar erscheint allerdings der Einfluß des innersekretorischen Systems auf Regeneration, Zellteilung und Verjüngung der Gewebe, und so kann man eins wohl mit einem gewissen Recht behaupten, daß nämlich die Leute mit einem schwach ausgebildeten oder durch Krankheit geschädigten Hypophysenvorderlappen das geistesfrische und abgeklärte Alter der Weisen schwerlich erreichen werden.

Literaturverzeichnis.

Bezüglich der Literatur siehe vor allem: ¹⁾ *Friedmann*, Die Altersveränderungen. Berlin 1902. — ²⁾ *Korschelt*, Leben, Alter und Tod. Jena: Verlag G. Fischer. — ³⁾ *Rössle*, Wachstum und Altern. München 1923.
