

(Aus dem Histologischen Institut der Deutschen Universität Prag
[Vorstand: Prof. Dr. Alfred Kohn].)

Über das sogenannte „Alterspigment“ der Nervenzellen¹.

Von
Dr. Rudolf Altschul.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Juni 1937.)

Seit vielen Jahren wird das gelbe Pigment der Nervenzellen, das Lipofuscin, als Schlacke angesehen und auf das zunehmende Alter und die damit einhergehende „Abnützung“ zurückgeführt. Zu dieser Anschauung gelangte man wohl hauptsächlich durch die Beobachtung, daß das Lipofuscin mit dem Alter zunimmt. Ferner dürften auch die gleichartigen Erscheinungen in anderen Geweben, wie z. B. die Pigmentvermehrung im alternden Herzmuskel, eine Stütze für diese Ansicht geboten haben. Zweifellos waren es beachtenswerte Beobachtungen und logische Folgerungen, die zu einer solchen Annahme geführt haben, die von hervorragenden Forschern geschaffen, verteidigt und anerkannt wurde. Sie besagt, daß das gelbe Pigment, das Lipofuscin, ein Degenerationsprodukt, bzw. eine Schlacke des intracellulären Stoffwechsels sei und eben deshalb als Alters- oder Abnützungspigment bezeichnet wird. *Obersteiner*, der dem Lipofuscin große Aufmerksamkeit zuwandte, sprach von einer braunen Atrophie der Nervenzellen. Die Anhäufung von Lipofuscin innerhalb der Ganglienzellen — die Pigmentierung der Glia und der Gefäßwandzellen soll hier unberücksichtigt bleiben — würde demnach zu einer allmählichen Beeinträchtigung ihrer Funktion führen, oder doch zumindest den *sichtbaren Ausdruck und gleichsam den Gradmesser für das physiologische Altern der Nervenzelle* darstellen. Es wäre also anzunehmen — und tatsächlich ist dies auch die Ansicht Vieler —, daß die Nervenzelle mit zunehmendem Alter die Fähigkeit verliert, sich der Stoffwechselschlacken genügend zu entledigen. Da aber das Alterspigment zumeist einen lipoiden Anteil aufweist, die Pigmenthülle, dürfte auch dieser Umstand dazu beigetragen haben, es infolge einer Art degenerativer *Verfettung* als Degenerationsprodukt anzusehen. Schließlich wurde diese Anschauung noch durch die Beobachtungen über die sog. „Pigmentatrophie der Nervenzellen“ begünstigt, die gewissermaßen als eine pathologische Steigerung der physiologischen Altersveränderung, als ein „akutes oder überstürztes“ Altern gedeutet werden könnte.

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin und Neurologie in der Tschechoslowakei (Prag, 9. 5. 37).

Nach alledem und insbesondere mit Rücksicht auf die Vermehrung des Lipofuscins mit zunehmendem Alter könnte die Abnützungstheorie wohl gerechtfertigt erscheinen, aber es wäre doch noch zu prüfen, ob sie wirklich allen Einwänden standzuhalten vermag.

Schon *Obersteiner* hat bemerkt, daß gewisse Arten von Nervenzellen sehr frühzeitig lipoides Pigment aufweisen, andere dagegen verhältnismäßig spät oder nie. Zu letzteren gehören beispielsweise die *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns, weshalb sie *Obersteiner* auch „lipophob“ nannte. Andere Nervenzellen, wie etwa die Olivenkernzellen, enthalten schon im zartesten Kindesalter Lipofuscin, dessen Menge allerdings mit dem Alter beträchtlich zunimmt; diese wären also nach *Obersteiner* als „lipophile Zellen“ zu bezeichnen. *Pascual* spricht bei Beschreibung des Herzmuskelpigmentes von pleochromen und isochromen Zellen. Da auch nach der Ansicht *Obersteiners* das Alterspigment autochthon in der Zelle entsteht, erscheint die Benennung von *Pascual* zutreffender, denn der Name „Lipophilie“ läßt eher an exogene Herkunft als intracelluläre Entstehung denken. Vielleicht wäre die Gegenüberstellung: pleochrom und oligochrom vorzuziehen, ja sogar der Ausdruck *Lipoklise* zulässig.

Will man aber trotzdem das Lipofuscin als „Alterspigment“ bezeichnen, so kann man es angesichts des frühzeitigen Auftretens in manchen Nervenzellen kaum auf übermäßige Beanspruchung zurückführen, sondern müßte sich die Ansicht *Rössles* zu eigen machen, daß der Mensch schon vor der Geburt zu altern beginnt.

So aber ist die Bezeichnung Alterspigment keineswegs gedacht. Man könnte allenfalls daran denken, daß manche Partien des Nervensystems früher als andere auf etwaige *Hilfsstoffe* angewiesen wären und in diesem Sinn vielleicht von einem „*Nutzungspigment*“ sprechen, aber nicht in jedem Fall ohne weiteres von einem „*Abnützungs-* oder *Alterspigment*“. Es wird vor allem notwendig sein, zunächst das Tatsachenmaterial von diesem Gesichtspunkte aus gründlich zu überprüfen und zu ergänzen, bevor man zu der Frage Stellung nehmen kann. Das war die Aufgabe, die ich mir stellte. Doch soll vorher noch das wesentliche aus dem vorliegenden Schrifttum mitgeteilt werden.

Über das Auftreten in der Tierreihe finden sich in der Literatur widerspruchsvolle Angaben. Während beispielsweise *Zaglio* behauptet, daß das Pigment nur gewissen Nervenzellen des Menschen und großer Säugetiere zukommt, gibt *Kappers* an, daß es sogar auch bei vielen Wirbellosen (Mollusken) zu finden sei. *Kappers* spricht allerdings von Lipochrom, meint aber, wie auch aus den Abbildungen hervorgeht, das gelbe Pigment der Nervenzellen. Dagegen glauben andere, daß es sich beim Pigment der niederen Tierklassen um ein nur wenig gefärbtes Melanin handle. *Mühlmann*, der als einer der ersten die Abnützungstheorie vertrat, beschreibt das Pigment im Gehirn alter Meerschweinchen, gibt aber zu, daß es in beträchtlicher Menge nur bei großen Säugetieren vorkommt. *Mühlmann* war es auch, der sich um die Jahrhundertwende eindeutig für die degenerative Entstehung des Pigmentes einsetzte und von einer Fettpigmentmetamorphose sprach. Über die Folgen dieser Veränderung äußert sich *Mühlmann* sehr vorsichtig, indem er auf die hohe

Kompensationsfähigkeit des erhalten gebliebenen Protoplasmas hinweist, meint aber doch, daß „der stets weiter fortschreitende Degenerationsprozeß in den Zellen die funktionelle Fähigkeit des Organismus in immer höherem Grade vermindert“, und „wenn die Läsion in die wichtigeren Lebenscentra, in die Medulla oblongata, eingreift, kommt das Leben zu Ende“ (1901). An dieser Stelle wären noch einige spätere Angaben *Mühlmanns* (1910) zu erwähnen. Er sagt dort selbst, daß die ungleichmäßige Verteilung der Fettpigmentkörnelung schwer mit der Abnützungstheorie zu vereinen sei. Besonders bemerkenswert sind seine Untersuchungen über die Pigmentverteilung in den Hemistelen, wo er fand, daß in der stärker arbeitenden Rückenmarkshälfte der Pigmentgehalt *geringer* sei als in der anderen. Er sucht das damit zu erklären, daß die weniger beanspruchte Rückenmarkshälfte schlechter ernährt werde und es daher in ihr leichter zur degenerativen Pigmentanhäufung komme. Das klingt nicht sehr überzeugend. Es wäre ja auch denkbar, daß die stärker arbeitenden Nervenzellen infolge des reicheren Stoffumsatzes weniger Lipofuscin behalten, während es in den untätigen oder weniger tätigen Zellen unverbraucht liegen bleibt, gleichwie auch in alternden, weniger leistungsfähigen Zellen unverwertete Lipoidstoffe sich ansammeln könnten. Manchmal aber findet man, wie *Hueck* angibt, auch in höherem Alter wenig Lipofuscin.

Bisher war immer nur von „Nervenzellpigment“ schlechthin die Rede. Fraglos bestehen aber doch große Unterschiede innerhalb des reich gegliederten Nervensystems, und dieser Umstand wäre sicherlich auch für die Pigmentfrage zu berücksichtigen. Zum Teil ist dies auch schon geschehen. Es wurde bereits erwähnt, daß *Obersteiner* lipophile und lipophobe Zellen — eigentlich sollte man von Zellsystemen oder Zellarten sprechen — unterschied. *Pilcz* berichtet über zeitliche Unterschiede des Pigmentauftretens, das in den Spinalganglien im 6. Lebensjahre, im Rückenmark im 8., im Gehirn im 20. Lebensjahre erfolgen soll. *Zeglio* verfolgte die zeitliche Entwicklung des Pigmentes an einigen Nervenzellgruppen (große und kleine Pyramidenzellen, Hypoglossuskern, Kern der Ala cinerea, Vorderhorn- und Strangzellen sowie Zellen der sympathischen Ganglien und des Ganglion Gasseri). *Mühlmann* stellte vergleichende Untersuchungen über den Lipofuscingehalt des Hypoglossuskerns, des Vaguskerne, der Oliva inferior und der *Purkinje*-Zellen an.

Mandelstamm kam zu recht klaren Erkenntnissen über die topographische Verteilung des Lipofuscins in der Hirnrinde, dessen Mengenverhältnis sich in absteigender Linie vom Temporalpol über den Frontalpol und die Zentralwindung zum Occipitalpol bewegt. Doch ist nach seinen Erhebungen eine Sonderung nach Rindenarealen selbst nicht möglich. Die Frage, ob bei gewissen Hirnerkrankungen das Lipofuscin vermehrt sei, lasse sich nicht eindeutig beantworten. Über das Wesen der lipoiden Einschlüsse sagt *Mandelstamm*, daß sie keine akzidentellen Gebilde darstellen, sondern als den Zellen eigentümliche Anteile zu gelten haben, deren Ausbildung aber zum großen Teil von den Besonderheiten der Zellen und ihrer Zugehörigkeit zu gewissen Rindengebieten bedingt wird. Schließlich tritt er dafür ein, die Bezeichnung „Verfettung“ bzw. „degenerative Verfettung“ zu vermeiden.

Roussy und *Mosinger* beschäftigen sich ausschließlich mit der topischen Verbreitung des Lipofuscins im Diencephalon, ohne auf die biologische Bedeutung dieses Stoffes einzugehen. Sie konnten aber eine systematisch weitgehend eindeutige Lokalisation in den verschiedenen Anteilen des Zwischenhirns feststellen, so daß gerade diese gesetzmäßige Verteilung die Schlacken Theorie zweifelhaft erscheinen läßt.

Wiederum drängt sich die Frage auf, ob das Lipofuscin nicht eher als eine *nutzbare Hilfssubstanz* der tätigen Nervenzelle anzusehen sei. Manche (*Rössle*, *Böhm* und *Bataillon*) leiten ja auch das Lipofuscin —

ähnlich wie die *Nissl*-Schollen — von Kernsubstanzen ab. *Marinesco* und *Levi* lassen es aus dem Tigroid hervorgehen. Nach *Alzheimer* und *Biondi* soll es aus fuchsinophilen Körnchen, nach *Monroy* und *Nageotte* aus Mitochondrien entstehen. Selbst *Mühlmann* (1913) verweist auf „Stimmen, wonach es (das Nervenpigment) den Wert eines Aufbauproduktes haben soll“. Gemeint sind *Bühler*, *Wegelin* und *Aschoff*. *Wegelin* sagt: „Auch ich möchte die Granula (nämlich die mit dem Alter zunehmenden Fettkörnchen) am ehesten als Organe des Zellstoffwechsels auffassen, welche als Ablagerungsstätten für Stoffwechselprodukte dienen.“ *Bühler* fand bei Winterfröschen sehr zahlreiche Fettpigmentkörnchen, bei Sommerfröschen jedoch viel weniger und meist farblose Fettkörnchen und zog daraus den Schluß, daß die Zahl der fetthaltigen Granula von der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels abhängig sei. *Aschoff* spricht von einer „etwaigen Funktion des Pigmentes“.

Sollte diese Ansicht sich als die richtige erweisen, dann wäre das Lipofuscin zwar keine Schlacke, seine Zunahme im Alter würde aber doch der sichtbare Ausdruck einer verminderten Leistungsfähigkeit sein und damit den Wert eines Merkmals geschwächter oder physiologisch gealterter Zellen beibehalten, sozusagen das Kennzeichen einer *Pigment-Presbyoklise* darstellen.

In der Erwartung, durch eigene Untersuchungen zur Klärung der Frage beitragen zu können, wählte ich ein Gebiet, auf welchem, eng benachbart, Anhäufungen grauer Substanz mit verschiedenen, aber möglichst bekannten physiologischen Funktionen vorkommen — *Medulla oblongata*, Brücke und Isthmus. So war es möglich, in einem einzigen Schnitte viele und genau begrenzte Gruppen von Nervenzellen zu beobachten, die alle dem gleichen färberischen Verfahren unterworfen worden waren und daher gute Vergleichsobjekte darboten. Außerdem eignet sich ein solches verhältnismäßig kleines Gebiet besser zur Blockimprägnation nach *Levaditi* und zur Herstellung von Schnittserien. Andere Hirnregionen habe ich auch, aber aus technischen Gründen nicht so systematisch untersucht, weshalb darüber nur anhangsweise berichtet werden soll.

Wir besitzen einige Verfahren, um das Lipofuscin zur Darstellung zu bringen. Infolge seiner natürlichen Eigenfärbung kann es auch schon ohne weiteres erkannt werden, doch entgehen dabei kleinere Pigmentmengen der Beobachtung, so daß doch eine besondere und deutliche Pigmentdarstellung wünschenswert ist. Als eine solche kommt zunächst die Scharlach- oder Sudanfärbung in Betracht. Sie hat allerdings den Nachteil, nur den lipoiden Anteil des Lipofuscins zur Darstellung zu bringen, was wohl im allgemeinen wegen der innigen Koppelung von Lipoid und Pigment ein ausreichendes Äquivalentbild liefert, das aber bei sehr alten Individuen wegen des eingetretenen Lipoidschwundes an Genauigkeit verliert.

Ich selbst habe folgende Silbermethoden mit sehr befriedigendem Erfolg verwendet: 1. Gefrierschnitte von formolfixierten Geweben kommen für 24 Stunden in 2% Silbernitrat, werden dann in 2—3% Wasserstoffsuperoxyd völlig gebleicht (die Braunfärbung des Gewebes verschwindet in wenigen Minuten), in destilliertem Wasser gewaschen, in 2% Hydrochinonlösung entwickelt (zur Vermeidung von Niederschlägen empfiehlt es sich, die Entwicklerschale öfters zu schwenken), wiederum gewaschen und in 2—3% Natriumthiosulfat fixiert. Nach gründlicher Wässerung kann mit *Delafield*-Hämatoxylin, mit Alauncarmin u. a. nachgefärbt werden. Durch das Bleichen mit H_2O_2 wird die Mitimprägnierung der Nervenfasern und der Gefäße stark herabgesetzt und nahezu eine elektive Darstellung des Lipofuscins erreicht. 2. Eine noch elektivere Methode ist die folgende: Es wird auf die Anwendung von H_2O_2 verzichtet. Die Schnitte werden 5 bis höchstens 10 Min. in der 2% $AgNO_3$ -Lösung belassen, dann gründlich gewässert und in 2% Hydrochinon entwickelt. Der weitere Vorgang ist der gleiche wie bei 1. Die Elektivität der Darstellung des Lipofuscins ist in diesem Falle noch größer, so daß eine Nachfärbung unumgänglich notwendig ist, da sonst das Pigment nicht in die zugehörige Zelle lokalisiert oder sogar mit Niederschlägen verwechselt werden könnte.

Die beiden Methoden haben mir ausgezeichnete Bilder geliefert, die das rasche Auffinden, die quantitativen Vergleiche und Bestimmung der Zugehörigkeit zu den verschiedenen Nervenzellgruppen sehr erleichterten. Doch haften ihnen ebenfalls, wie den oben erwähnten Fettfärbungen, die Nachteile der Gefriermethode an (Erschwerung von Schnittserien). Außerdem kommen mit den Silberverfahren bereits Vorstufen des Pigmentes zur Darstellung, was zwar kein Nachteil wäre, aber den Vergleich mit Sudan- oder Scharlachfärbungen erschwert. Eine Silbermethode, welche die Herstellung von Schnittserien ermöglicht, ist das *Levaditi*-Verfahren. Da aber dabei die Silberimprägnierung am Gewebeblock erfolgt, ergeben sich die bekannten Nachteile, nämlich die stärkere Imprägnierung der oberflächlichen Schichten und die geringe Schwärzung des Blockinneren. Nun ist aber das Lipofuscin so silbergierig, daß auch im Inneren, also dort, wo das übrige Gewebe fast nur diffus gelb gefärbt erscheint, die Pigmentkörnerchen noch immer schwarz imprägniert wurden. Mit dieser Methode habe ich vor allem meine Ergebnisse an der Medulla oblongata erzielt.

Ein weiteres Verfahren zur Darstellung des Lipofuscins ist die färbische Gentianaviolettmethode von *Volkman*, welche außerordentlich schöne Ergebnisse zeitigt und insbesondere den Vorteil hat, an aufgeklebten Paraffinschnitten angewendet werden zu können, was die Herstellung von Schnittserien sehr erleichtert. Der Vorzug gegenüber der Silberimprägnation erscheint einleuchtend, doch ist wiederum die Lokalisation einigermaßen erschwert. Auch mit dieser Methode sollen nach *Volkman* bereits die Pigmentvorstufen gefärbt werden. Bemerken möchte ich noch, daß ich zur Differenzierung der Schnitte in 80° Alkohol nicht, wie *Volkman*, 2—3 Stunden, sondern 24—48 Stunden benötigte, was jedoch in der verschiedenen Schnittstärke begründet sein kann.

Mandelstamm erwähnt noch die Pigmentdarstellung nach *Ziehl-Neelsen* bei jugendlichen Individuen, doch habe ich mit diesem

Verfahren keine befriedigenden Ergebnisse erhalten, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß er keine genauen Angaben über die Färbung und Differenzierung macht.

Jedenfalls erscheint es angezeigt, bei einer solchen Untersuchung nicht nur mit einer einzigen Methode zu arbeiten, um Irrtümer soweit als möglich auszuschließen. Zu meinen in Serienschnitten durchgeführten Untersuchungen dienten: *Medullae oblongatae* und Mittelhirne von Erwachsenen (22—45 Jahre), nach *Livaditi* behandelt (4), nach *Volkmann* dargestellt (2), und die gleichen Gebiete eines etwa 13jährigen Ochsen (nach *Livaditi* imprägniert). Außerdem führte ich zahlreiche Kontrolluntersuchungen durch am Zentralnervensystem des Menschen (2. bis 68. Lebensjahr), und zwar an Rückenmark, *Oblongata*, Brücke, Basalganglien, Hirnrinde, Ammonshorn und Kleinhirn, ferner am Herzmuskel, an Niere und Leber. Auch Meerschweinchen- und Rattengehirne wurden vergleichsweise untersucht. Von Darstellungsmethoden wurden vorwiegend die oben erwähnten angewendet, daneben aber auch die Verfahren von *Hueck*, *Maresch* und die Schwärzung mit Osmium.

Vorerst soll nun das Rückenmark besprochen werden. Die Pigmentierung der Vorderhornzellen wird oft als Schulbeispiel hingestellt und der Anschein erweckt, als ob hier das Höchstmaß der Pigmentierung erreicht würde. Dem ist aber nicht so. Wohl finden wir unter ihnen sehr stark pigmentierte Nervenzellen, daneben aber im gleichen Schnitt andere, die keine Spur von Lipofuscin zeigen (Abb. 1). Wie wir später sehen werden, kann an anderen Orten, wie z. B. in den Brückenkernen, das Gegenteil beobachtet werden, indem viele oder alle Zellen pigmentiert sind, aber der Pigmentgehalt der einzelnen Zellen nur gering ist. Jedenfalls ist festzustellen, daß das Vorderhorn — im Vergleich mit den Olivenkernen oder mit der *Substantia reticulata* — nicht als der exemplarische Hauptort für das Vorkommen lipofuscinführender Nervenzellen gelten kann. Auch die Hinterhornzellen sind verhältnismäßig reich pigmentiert. Ein Vergleich mit den Vorderhornzellen ist schon wegen der geringeren Größe der Hinterhornzellen und der entsprechend geringeren Pigmentkapazität nicht statthaft, so daß der Pigmentgehalt nicht als Unterscheidungsmerkmal motorischer und sensibler Systeme verwertet werden kann. Ich habe auch das Ochsenrückenmark untersucht und war eigentlich von dem verhältnismäßig geringen Lipofuscingehalt der Nervenzellen überrascht.

Bemerkenswert ist die Verteilung des Lipofuscins in den Vorderhornzellen. Es ist meist an einer bestimmten Stelle dicht gehäuft und fehlt im übrigen Zellkörper nahezu gänzlich. Dagegen pflegt es in den Hinterhornzellen ziemlich gleichmäßig innerhalb der Zellen verteilt zu sein. Die gleiche Pigmentverteilung wie in den Vorderhornzellen findet sich auch bei einigen Hirnnervenkernen mit eindeutig motorischer Funktion, so vor allem in den Nervenzellen des *Accessorius*. Bei der engen morpho-

logischen und topographischen Beziehung zwischen den Zellanhäufungen des Vorderhorns und des Accessorius nimmt dies allerdings auch nicht wunder. Ähnlich verhält es sich mit dem Hypoglossuskern, wenngleich dieser in seinem oberen Anteil, der dem IV. Ventrikel benachbart ist, schon andere topographische Beziehungen aufweist. Auf die Übereinstimmung der Pigmentverteilung in den Vorderhornzellen und im Hypoglossuskern hat bereits *Mühlmann* aufmerksam gemacht, der sogar die

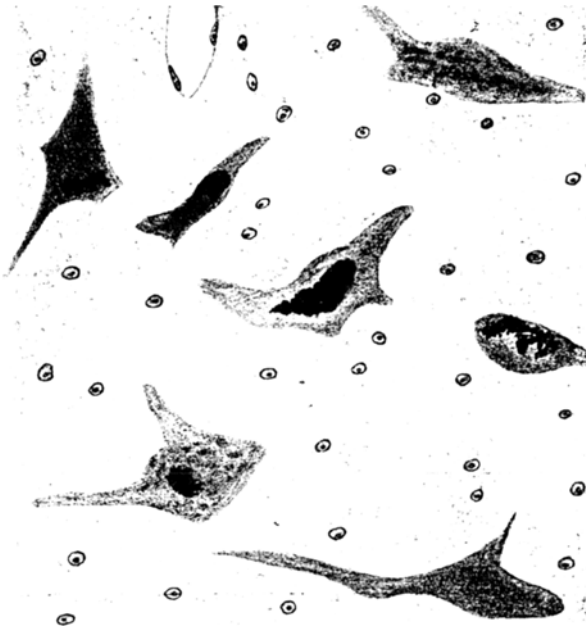


Abb. 1. Vorderhornzellen eines 45jährigen Mannes. Silberimprägnation. Vergrößerung 430 \times .

Hypoglossuszellen als „Durchschnittsbild der motorischen Nervenzelle überhaupt“ hinstellt. Eine gewisse Ähnlichkeit mit den motorischen Zellen hinsichtlich des Pigmentgehaltes und der Pigmentverteilung zeigen auch die Zellen des Facialiskernes, etwas weniger deutlich die des Abducenskernes. Die Zellen des Nucleus ambiguus wiederum stehen nach Menge und räumlicher Verteilung des Pigmentes den Vorderhornzellen und Hypoglossuszellen sehr nahe. Das könnte uns veranlassen, einen motorischen Typus des Lipofuscingehaltes aufzustellen, aber die geringere Pigmentierung des motorischen Trigeminskernes und vieler Zellen des Trochleariskernes läßt bereits einige berechtigte Zweifel daran aufkommen. Betrachten wir auch noch die Oculomotoriuskerne, so müssen wir den Gedanken an eine allgemeine Pigmentcharakteristik des motorischen Systems wohl fallen lassen. Die motorischen Vorderhornzellen, die

Ursprungszellen des Hypoglossus, Accessorius, des motorischen Vagus-Glossopharyngeus und Facialis zeigen nach meinen Erhebungen, die mit den nur auf einige Zentren beschränkten Beobachtungen *Mühlmanns* und *Zeglios* weitgehend übereinstimmen, einen gleichartigen Pigmenttypus, der jedoch dem motorischen Trigeminskern fehlt. Dehnt man die Untersuchung schließlich auch noch auf den Abducenskern aus, so lassen sich die motorischen Hirnnervenkerne nach ihrem Pigmentgehalt in folgende absteigende Reihe bringen: Hypoglossus-, Accessorius-, Ambiguus- und Facialis-, Abducenskern, motorischer Trigeminskern, Trochleariskern, Oculomotoriuskerne. Dabei ist der Abfall im Lipofuscingehalt zwischen Facialis- und Abducenskern am deutlichsten. Was die Oculomotoriuskerne betrifft, kann man wohl eine stärkere Pigmentierung der lateralen Kernsäulen festhalten, eine eindeutige und zwanglose Charakterisierung der einzelnen Oculomotoriuskerne nach dem Lipofuscingehalt war aber nicht möglich. Doch gewinnt man den Eindruck, daß der Lipofuscingehalt vom VI. Hirnnerven kern kranialwärts abnimmt und die Pigmentverteilung weniger charakteristisch wird. Endlich scheint es noch der Erwähnung wert, daß sich im Trochleariskern Zellen finden, die in ihrer Pigmentierung den motorischen Vorderhorn- und Oblongatazellen entsprechen, wogegen andere wenig Lipofuscin führen und keine typische Verteilung desselben erkennen lassen. Ähnliches gilt für die Zellen des Oculomotoriuskernes. Bisher läßt sich sonach aus der Pigmentcharakteristik allein kein sicherer Schluß auf die funktionelle Natur der jeweiligen Nervenzelle ziehen, aber die angeführten Verschiedenheiten könnten es doch fraglich erscheinen lassen, *ob wirklich alle innerhalb eines motorischen Zentrums gelegenen Nervenzellen funktionell gleichwertig oder gleichzeitig und gleichmäßig tätig sind.*

Wenden wir uns nun dem *sensiblen* System zu. In allen Präparaten und mit allen Färbungen ließ sich immer wieder erheben, daß die Kerne der *Gollschen* und *Burdachschen* Stränge nur sehr wenig Pigment enthalten, eine Tatsache, die uns sofort an das gegensätzliche Verhalten der *motorischen* Vorderhornzellen und unteren Hirnnervenkerne erinnert. Zwar findet man in der Literatur keine Bestätigung dieser Befunde, aus dem einfachen Grund, weil bei diesen Zentren bisher auf den Pigmentgehalt nicht geachtet wurde, aber der Vergleich mit den benachbarten motorischen Zentren schließt jeden Zweifel aus. Doch wäre es verfehlt, aus diesem Befunde allgemeine Schlüsse auf die Pigmentierung des sensiblen Systems zu ziehen, wie schon aus dem früheren Hinweis auf die Pigmentierung der Hinterhornzellen hervorgeht. Ja, selbst in der Oblongata ergeben sich Befunde, die eine solche Verallgemeinerung nicht gestatten. Der Kern der spinalen Trigeminiwurzel zeigt reichlich und intensiv pigmentierte Nervenzellen, wobei allerdings zu bemerken ist, daß die Pigmentierung vorwiegend kleine und kleinste Zellelemente betrifft. Auffallend ist auch der verhältnismäßig hohe

Pigmentgehalt der Zellen des Nucleus externus *Monakow*, der, in so enger Nachbarschaft zu den *Goll*schen und *Burdach*schen Strangkernen, sich im Pigmentcharakter ziemlich deutlich von ihnen unterscheidet. Dagegen finden wir in den Zellen der sensiblen Trigeminiwurzel der Oblongata wieder verhältnismäßig wenig Lipofuscin.

Es wären nun noch einige Zentren zu besprechen, die weder dem sensiblen noch dem Pyramidensystem angehören oder deren Funktion derzeit nicht mit Sicherheit bestimmen läßt.

Beginnen wir mit den untersten Anteilen der Medulla oblongata. Eine auffallend starke Pigmentierung weisen fast alle Nervenzellen der Substantia reticulata m. oblongata auf (Abb. 2), wobei hervorzuheben wäre, daß hier das Pigment im Zellplasma ziemlich gleichmäßig

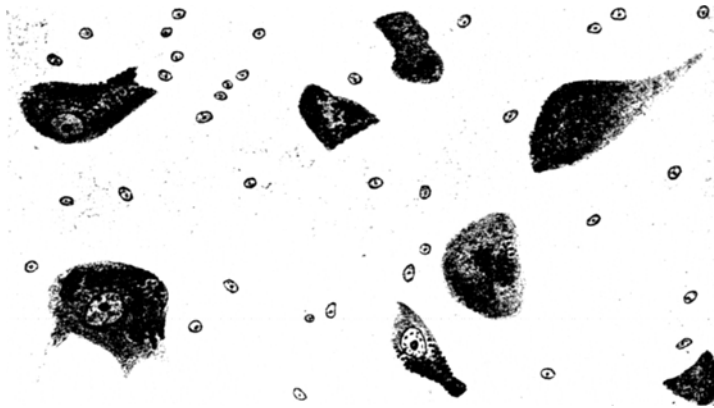


Abb. 2. Substantia reticulata med. oblongatae. 25jähriger Mann. Silberimprägnation. Vergrößerung 325 \times .

verteilt erscheint. Weniger pigmentiert als die Nervenzellen der Substantia reticulata sind die der Nuclei arcuati und der Raphe, bei welchen nur einige wenige Zellen viel Lipofuscin aufweisen.

Auffallend ist der geringe Pigmentgehalt der Zellen des dorsalen (vegetativen) Vaguskerns (Abb. 3). Dieser eindeutige Befund deckt sich mit den Erhebungen *Mühlmanns*, und es erscheint von Bedeutung, daß viele Zellen im lateralen Anteil dieses Kernes melaninhaltig sind (*Ala cinera*), weshalb auch der Versuch unternommen wurde, diese letzteren als Anteil eines besonderen Nucleus pigmentosus (*Jakobsohn*) abzugrenzen. Die Einteilung des dorsalen Vaguskerns in eine mediale visceromotorische und eine laterale melaninhaltige viscerosensible Gruppe ist nicht allgemein anerkannt. Beachtung verdient die verhältnismäßig geringe Pigmentierung im Hinblick auf die bedeutende und lebenswichtige Aufgabe dieses Zentrums. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Ansicht *Mühlmanns* hingewiesen, der die Degeneration des

dorsalen Vaguskernes, die sich in der intensiven Pigmentierung zu erkennen gibt, als die letzte Ursache des Alterstodes (Atrium mortis) ansieht. Es ist aber nicht meine Aufgabe, die pathologischen Bilder der Pigmentierung zu erörtern, weshalb ich auf diese Frage nicht näher eingehe.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen die Oliva inferior und die Nebenoliven. Bereits im frühesten Lebensalter finden sich in den Olivenzellen deutliche Lipofuscinablagerungen, die dann auch recht bald den mengenmäßigen Höhepunkt erreichen. Am deutlichsten kann dies mit den Silberverfahren festgestellt werden (Abb. 4). Während beim Kind eine

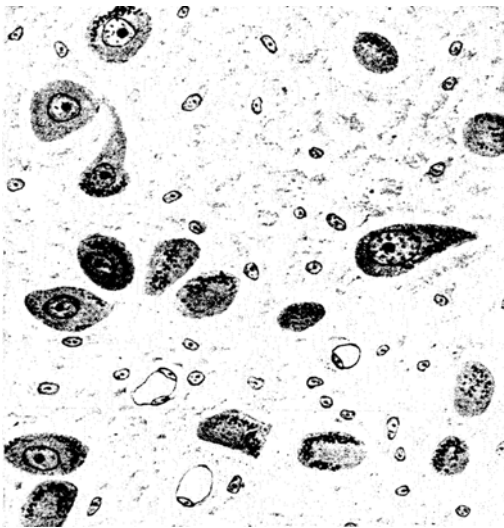


Abb. 3. Dorsaler Vagus Kern. 25jähriger Mann. Silberimprägnation. Vergrößerung 325 \times .

deutliche Pigmentkörnchen sichtbar ist, erscheint beim Erwachsenen das Lipofuscin in Schollen, die zu größeren, durch Silbernitrat tief schwarz imprägnierten Platten oder Klumpen verschmelzen und schließlich fast die ganze Zelle ausfüllen. Mühlmann hat ebenfalls sein Augenmerk den Olivenzellen zugewendet. Das Pigment zeigte eine sehr geringe Affinität zu dem von ihm verwendeten Osmium, aber auch er machte schon darauf aufmerksam, daß das Fettpigment dieser Zellen „etwa $\frac{1}{3}$ der Zelle einnimmt, von Osmium dunk-

ler tingiert wird als die übrige Zellsubstanz, von welcher sie scharf abschneidet. Sie läßt sich nur bei stärkster Vergrößerung als fein granuliert unterscheiden“. Der Kürze halber will er sie als „Cumulus“ der Olivenzelle bezeichnen. Bloß in pathologischen Fällen soll dieser „Cumulus“ körnige Beschaffenheit zeigen und körniges Pigment auch im übrigen Protoplasma auftreten.

Schon diese auffallend intensive, frühzeitige Pigmentierung, die fast alle Nervenzellen des Olivenkernes betrifft und bei jedem Erwachsenen so deutlich in Erscheinung tritt, läßt berechnete Zweifel an dem degenerativen Charakter des Nervenpigmentes aufkommen.

Von den Hirnnervenkernen wären noch die des Vestibularis und Cochlearis zu erwähnen, in denen durchwegs nur eine mäßige Pigmentierung nachzuweisen war, ohne daß es mir bisher gelungen wäre, andere Gesetzmäßigkeiten aufzufinden.

Auffallend gering ist auch der Lipofuscingehalt in einigen anderen Systemen. Die *Oliva superior* erscheint kaum andeutungsweise pigmentiert und auch die *Nuclei eminentiae teretis*, die *Nuclei praepositi XII*, die *Nuclei tractus solitarii* sind entweder nur sehr wenig pigmentiert oder fast völlig pigmentfrei.

Die Brückenkerne zeigen ausnahmslos Pigmentkörnelung, doch ist die Lipofuscinmenge sehr wechselnd und erreicht nur selten jene Höhe, die wir beispielsweise im motorischen Vorderhorn oder in den Hirnnervenkernen feststellen konnten. Auch die Verteilung

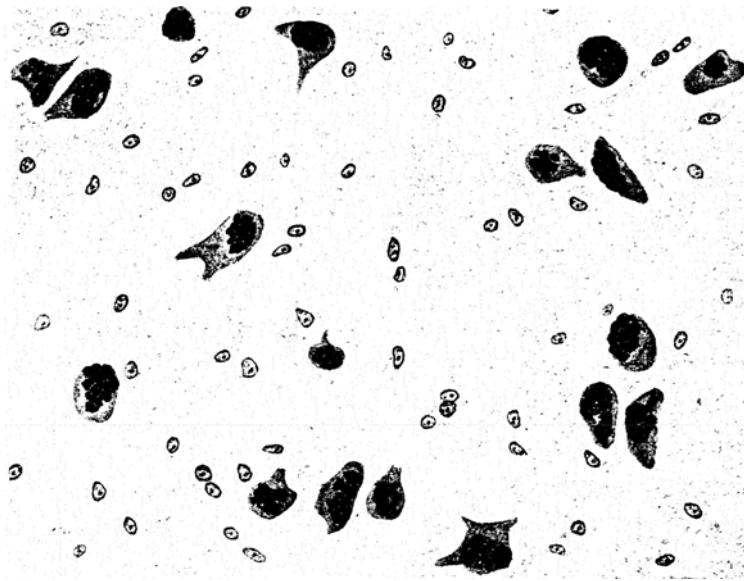


Abb. 4. Olivenkernzellen. 25jähriger Mann. Silberimprägnation. Vergrößerung 325 \times .

des Lipofuscins ist wenig charakteristisch, meist diffus und nur in einigen Zellen erinnert die lokalisierte Anhäufung an das Pigmentbild motorischer Nervenzellen.

Schließlich sollen noch der *Nucleus ruber* und die *Corpora quadrigemina* besprochen werden. Die Nervenzellen des roten Kernes sind bekanntlich reich an Lipofuscin und die größeren führen auch Melanin. Ich konnte diese bekannte Tatsache nur bestätigen und fand, daß die Nervenzellen des parvicellulären Anteils beim Erwachsenen fast völlig von Lipofuscin ausgefüllt erscheinen. Die großen Zellen sind ebenfalls stark pigmentiert, doch nimmt das Pigment nicht den ganzen Zellbereich ein, sondern bildet meist recht große Körnerhaufen in der Nachbarschaft des Zellkerns. Die Nervenzellen in den verschiedenen Grisea der *Corpora quadrigemina* sind durchwegs pigmentiert, aber in verhältnismäßig geringem Grade.

Damit wären meine Befunde über das Lipofuscin der wichtigsten nervösen Zentren der Medulla oblongata, der Brücke und einiger Kerne des Mittelhirnes erschöpft, wobei mir bewußt ist, daß bei der bloßen Abschätzung des Lipofuscingehaltes ein ganz zuverlässiges Urteil nicht gefällt werden kann. Obwohl ich mir für meine Untersuchungen mit Vorbedacht ein verhältnismäßig kleines Hirngebiet auswählte, erscheint es bei rückschauender Betrachtung noch viel zu groß, um es nach jeder Richtung hin genau durcharbeiten zu können. Dennoch habe ich es mit Absicht nicht eingeschränkt, da es mir weniger darum ging, präzise Lipofuscinbestimmungen auszuführen, als vielmehr zu erheben, ob sich an einem größeren und mannigfachen Vergleichsmaterial bestimmte *Regeln für das Auftreten, die Menge und Anordnung des Lipofuscins* aufstellen lassen und ob sich *bestimmte Beziehungen der Pigmentierung zur Art und Örtlichkeit der Nervenzentren* ergeben, um auf diesem Wege womöglich auch zur Aufklärung der Bedeutung des Lipofuscins beizutragen. Eine große Schwierigkeit liegt aber darin, daß über die genaue anatomische Abgrenzung verschiedener Grisea noch keine völlige Übereinstimmung besteht. Deshalb habe ich auch darauf verzichtet, anatomisch und funktionell weniger gut erforschte Zentren in die Beschreibung einzubeziehen.

Schließlich sei nur noch einiger besonderer Zellarten Erwähnung getan, die sich wegen ihres verschiedengradigen Lipofuscingehaltes als geeignete Untersuchungsobjekte erweisen könnten. Ich meine die *Purkinje-Zellen* und die Zellen des Nucleus dentatus. Während jene normalerweise gar kein, und selbst in pathologischen Fällen nur sehr wenig Lipofuscin enthalten, sind diese stets deutlich und reichlich pigmentiert. Dieser Gegensatz zwischen zwei funktionell verbundenen Zellsystemen erscheint mir besonders bemerkenswert.

Vollkommen pigmentfrei sind die Körnerzellen der Fascia dentata des Ammonshorns. Dies mit ihrer Kleinheit erklären zu wollen, ist nicht stichhaltig, denn wir fanden anderwärts oft kleine protoplasmaarme Zellen mit reichlichem Pigmentgehalt. Die Bemerkung einiger Autoren, daß kleine Nervenzellen wenig, protoplasmareiche dagegen viel Pigment besitzen, ist auch schon durch den Hinweis auf die pigmentlosen *Purkinje-Zellen* leicht zu widerlegen. Was die Pyramidenzellen betrifft, bin ich zu der Anschauung gekommen, daß sie zwar lipophil sind, jedoch die Menge ihres Pigmentes nicht jenen hohen Grad erreicht, der beispielsweise an manchen Zellen der Oblongata zur Beobachtung gelangt.

Zusammenfassung.

Die Lehre, daß das Lipofuscin der Nervenzellen ein Schlacken- oder Degenerationsprodukt sei, wird hauptsächlich damit begründet, daß dieser Stoff mit dem Alter zunimmt und er auch in manchen anderen Organgewebe erst im Alter deutlicher in Erscheinung tritt.

Ferner wird diese Ansicht durch den Hinweis darauf gestützt, daß bei chronischen Krankheiten eine Vermehrung des Lipofuscins in den betreffenden Gewebeelementen erfolgt. Demgegenüber ist aber darauf hinzuweisen, daß nicht Nervenzellen jeder Art im Alter Pigment führen, daß also das Altern der Nervenzellen keineswegs notwendig mit Pigmentablagerung verknüpft sein muß. Von vielen Forschern wurde bereits nachgewiesen, daß das Lipofuscin sich vorzugsweise in Nervenzellen bestimmter Art und Örtlichkeit findet, in anderen nur in geringem Maße vorkommt, und daß schließlich manche Zellarten gar kein Lipofuscin aufweisen. Der Zeitbeginn der Pigmentierung ist für verschiedene Zellsysteme ein verschiedener und bei manchen tritt es sogar schon vor der Geburt auf.

Eigene Untersuchungen, die namentlich das gesetzmäßige Verhalten des Lipofuscins der Nervenzellen erkennen lassen, verstärken die Zweifel an der Richtigkeit der verbreiteten Lehrmeinung, daß es als Schlacke oder Degenerationsprodukt anzusehen sei. Fast scheint die Annahme besser begründet, daß es sich um einen Nutzzstoff handle, der bei herabgesetzter Leistungsfähigkeit der Zellen nicht genügend verbraucht und demzufolge im Cytoplasma abgelagert wird (vgl. *Quast*).

Wenn wir uns aber über das Wesen des Lipofuscins klar werden wollen, müssen wir vor allem fragen, ob wir diesen Stoff als einheitliches Substrat zu betrachten haben. Denn es erscheint nicht ausgeschlossen, daß die beiden Anteile, der lipoide und der farbige, nur in räumlicher Verbindung aneinandergekoppelt vorkommen. Es ist jedenfalls bemerkenswert, daß in den kindlichen Nervenzellen der *lipoider Anteil* relativ überwiegt, in den alternden oder alten das *Pigment*, daß also die Fettkomponente (wie erwähnt, wenigstens relativ) mit zunehmendem Alter abnimmt, das Pigment dagegen reichlicher wird. Auch wäre hier anzuführen, daß bei zehrenden Krankheiten oder Inanition der lipoide Anteil schwindet. Wenn man nun diese lipoide Komponente als Nutz- oder Vorratswirkstoff anzusehen gewillt ist, oder als nicht verbrauchten Stoff, kann man füglich nicht das gleiche für die Pigmentkomponente behaupten. Für dieselbe müßte man dann entweder die Schlackentheorie gelten lassen oder eine andere, bisher nicht angeführte Erklärung zu geben versuchen. Nach den Untersuchungen von *Schmidt-mann* steht das Lipofuscin, sobald man seine Fettkomponente abstrahiert, dem Melanin des Nervensystems ganz nahe, und es wäre demnach eine *funktionelle Aufgabe* des gelben oder braunen Pigmentes in Analogie zum dunklen Pigment nicht unwahrscheinlich, um so mehr, da wir, wie aus den obigen Ausführungen ersichtlich ist, eine gesetzmäßige Topographie finden, wie sie, wenngleich im Vorkommen beschränkt, dem Melanin eigen ist. Es wäre daher zu erwägen, ob nicht dem gelben Pigment eine Aufgabe zukommt, die mit dem Alter immer größer wird, womit seine Zunahme verständlich wäre. Ohne darüber genaue Angaben

machen zu können, kann man bloß sagen, daß es sich um eine Kompensierung irgendwelcher, mit dem Alter der Zelle auftretender Mängel oder Funktionsschwächen handeln muß, daß also das gelbe Pigment als Hilfs- oder Zusatzsubstanz oder als Träger einer Hilfsfunktion aufgefaßt werden könnte.

Das Lipofuscin würde demnach einen — vielen Nervenzellen, wie auch manchen anderen Gewebeelementen (Herzmuskelfasern, Zwischenzellen) eigentümlichen — Plasmaeinschluß darstellen, der wahrscheinlich die Bedeutung eines Nutzesstoffes (Vorrats- oder Arbeitsstoffes) hat. Entsprechend den weitgehenden Besonderheiten der einzelnen Nervenzellkategorien bestehen naturgemäß große, anscheinend durch Art, Funktion und Lagebeziehung bedingte Verschiedenheiten der Pigmentierung.

Man sollte nicht von „Alters- oder Abnützungspigment“ sprechen, da es schon in frühester Jugend auftreten kann und daher an sich keine Alterserscheinung ist und nicht durch Abnutzung entsteht. Seine Zunahme im Alter ist vielleicht auf geringeren Stoffumsatz infolge herabgesetzter Leistungsfähigkeit zu beziehen, und ein unverwerteter Stoff soll nicht als „Schlacke“ oder „Degenerationsprodukt“ bezeichnet werden. Es erscheint aber auch möglich oder wahrscheinlich, daß das Lipofuscin eine *Hilfssubstanz für insuffiziente Zellen* bedeute, sei es nun, daß die Insuffizienz anlagemäßig, durch Überbeanspruchung oder durch Altern bedingt ist. Das Lipofuscin ist nicht ein Stoff, der das Altern und die Unfähigkeit der Nervenzelle hervorruft (*Mühlmann*), sondern seine Vermehrung könnte auch mit der verminderten Fähigkeit, intracelluläre Nutzesstoffe zu verbrauchen, zusammenhängen, wofür aber auch ein vollgültiger Hinweis nicht beigebracht werden konnte. Die Bezeichnung „Lipofuscin der Nervenzelle“ genügt, und es ist nicht notwendig, diese mit einem unbewiesenen und vielleicht unrichtigen, auf Alter oder Abnutzung hinweisenden Attribut zu versehen.

Schrifttum.

- Aschoff*: Beitr. path. Anat. 47 (1909). — *Bühler*: Zit. nach *Wegelin*. — *Koppers*: Vergleichende Anatomie des Nervensystems. Haarlem: F. Bohn 1920. — *Mandelstamm*: Beitr. path. Anat. 94 (1934/35). — *Monroy*: Anat. Anz. 79 (1935) (mit Literatur). — *Mühlmann*: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. 58 (1901). — Anat. Anz. 19 (1901). — *Virchows Arch.* 202 (1910); 212 (1913); 215 (1914); 253 (1924). — *Oberndorfer*: Erg. Path. 1906; 1921. — *Zbl. Neur.* 26 (1921) (mit Literatur). — *Pascual*: Zit. nach Anat. Ber. 7 (1926). — *Quast*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 23 (1931) (mit Literatur). — *Roussy-Mosinger*: C. r. Soc. Biol. Paris 117 (1935). — *Schmidtman*: Virchows Arch. 227 (1920). — *Volkman*: Z. Mikrosk. 42 (1933). — *Wegelin*: Beitr. path. Anat. 46 (1909). — *Zaglio*: Arch. ital. Anat. 35 (1935).