

## VIII.

**Ueber die Ochronose und die durch Formol  
verursachte pseudo-ochronotische Färbung  
der Knorpel.**

Von

Dr. Heile,

Assistenten am Pathologischen Institut in Göttingen.  
(Hierzu Tafel IV.)

Im Jahre 1866 beschrieb R. Virchow<sup>1)</sup> als „Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Theile“ Pigment-Ablagerungen, welche makroskopisch braun bis tintenschwarz, mikroskopisch rein braun aussahen. Bei der Section eines sehr decrepiden 67-jährigen Invaliden fand Virchow zufällig sämmtliche bleibende Knorpel braungelb bis tiefschwarz gefärbt, die Rippenknorpel theilweise so schwarz, als wären sie in Tinte getaucht worden. Die Gelenkknorpel hatten mehr rauchgraues Aussehen; die Faserknorpel (Zwischenwirbelscheiben, Symphyse) waren durchweg gelbbraun gefärbt, ebenso die arteriosklerotischen Verdickungen der Aorten-Intima, die Sehnenansätze an den Gelenken. Die Verfärbungen waren überall um so gesättigter, je näher sie den blutzuführenden Gefäßen waren (Rippenknorpel an der Knochenknorpelgrenze, Aorten-Intima an der Grenze der Media). — Sämtliche Organen waren stark regressiv verändert dort, wo sie pigmenthaltig waren; so zeigten die Knorpel ausgedehnte Auffaserung mit Ossification und Verkalkung; an den gefärbten Gelenken fanden sich ausgesprochen deformirende, arthritische Veränderungen mit Osteophyt-Bildung und bis auf die Knochen reichenden Substanzverlusten. — Mikroskopisch unterscheidet Virchow den homogen braun gefärbten, diffus in der Knorpelgrundsubstanz vertheilten und den mehr gelbbraunen, körnigen Farbstoff im Innern der Knorpelzellen, und er glaubt, dass das Ganze ein nur durch die Intensität der Färbung ausgezeichnetes Bei-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 37, S. 212.

Fig. 2.

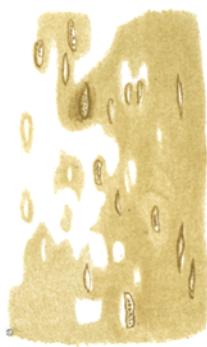
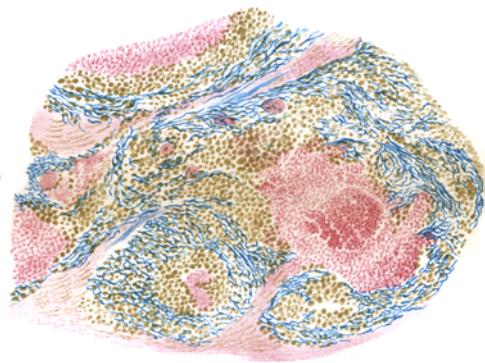


Fig. 4.



a.

Fig. 1.



b.



c.

Fig. 5.



Fig. 7.

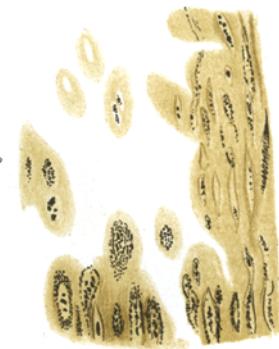


a.

Fig. 3.



Fig. 6.



b.

spiel der häufigen normalen Alters-Pigmentirung ist, und zwar nimmt Virchow eine Imbibition des pathologisch veränderten Gewebes vom Blute aus an, insbesondere eine eigene Beziehung der befallenen Gewebe zu dem in den Gefässen kreisenden Hämatin.

Im Jahre 1891 beschrieb dann Boström<sup>1)</sup> mit sehr genauen mikroskopischen und chemischen Befunden eine ganz ähnliche Pigmentirung bei einem viel jüngeren Individuum, einer 44-jährigen Frau. Die Pigmentirung war in diesem Fall vielleicht noch intensiver, aber dieselben Organe, wie bei dem von Virchow beschriebenen Fall waren pigmentirt, und zwar, im ausgesprochensten Maasse die hyalinen Knorpel, dann stufenweise abtönend die Gelenk- und Fasernknorpel, die Sehnen und die Aorten-Intima. Das Pigment war in dem hyalinen Knorpel im Wesentlichen gelöst, von brauner Farbe und an die stark aufgefasernde Grundsubstanz gebunden; körniges, gelbbraunes Pigment sah auch Boström nur an atrophischen, jedenfalls immer in ihrer Ernährung gestörten Knorpelzellen. Das Pigment des Fasernknorpels, der Sehnen und der Aorten-Intima fand Boström durchweg körnig, aber keineswegs überwiegend sich an die zelligen Elemente anschliessend, sondern auch hier im Wesentlichen an eine pathologische Faserung (*Endaortitis productiva u. s. w.*) gebunden. Boström erklärt die Pigmentirung ebenfalls als eine Imbibition vom Blute aus, aber nicht als gewöhnliche Alters-Veränderung, wie Virchow, sondern er glaubt, dass es sich in seinem Fall um eine abnorme Anhäufung von Blutpigment in der Circulation infolge einer häufig incarcirirten inneren Hernie handele. Dieses Pigment bleibt bei der durch die starke regressive Veränderung bedingten Störung (*Verlangsamung*) der Saftströmung in den pathologisch veränderten Geweben mechanisch hängen, wobei der schon normal besonders langsame Saft-Austausch im Knorpel diesen jetzt bei der Pigment-Ablagerung besonders bevorzugen muss. Boström glaubt, dass auch für den Virchow'schen Fall diese Erklärung der Pigmentirung sich sehr wohl geben lasse, indem er meint, dass der zerfallene Blutfarbstoff hier von den infolge einer Aorten-Aneurysma bedingten Circulations-Störungen herrühre. Durch die chemische

<sup>1)</sup> Boström „Ueber die Ochronose der Knorpel: Virchow-Festschrift Bd. II.

Untersuchung des Pigmentes kommt Boström zu dem Resultat, dass es sich höchstwahrscheinlich um Melanin oder ein melaninähnliches Pigment handelt.

Im Jahre 1892 berichtete dann Hansemann<sup>1)</sup> in der Medicinischen Gesellschaft zu Berlin über einen ähnlichen Fall von Ochronose bei einem 41-jähr. Landwirth. Hier bestand seit 18 Jahren eine starke Melanurie; bei der Section war aber nirgends irgend welcher Bluterguss nachzuweisen. Die Pigmentirung der Knorpel und des Bindegewebes war eine ähnliche, vielleicht nicht so intensive wie bei dem Boström'schen Fall. Besonders bemerkenswerth erscheint mir, dass Hansemann Gelenk- und Trachealknorpel ausgesprochen pigmentirt, aber vollkommen frei von regressiven Veränderungen fand, dass Hansemann mithin Pigment auch in anscheinend gesundem Gewebe traf. Hansemann spritzte den ihm im Urin gelöst vorliegenden Farbstoff Hunden ein, und er konnte in den entsprechenden Lymphknoten immer körniges, braunes Pigment wieder nachweisen. Hansemann kommt zu der Vermuthung: der Farbstoff wird wahrscheinlich in gelöster Form im Körper producirt, von einigen Geweben mit geringem Stoffwechsel in gelöster Form aufgesogen und festgehalten, an anderen Stellen durch die Zellen in körnigen Farbstoff umgesetzt. Der Farbstoff geht unverändert in den Urin über. Die von Salkowsky ausgeführte chemische Untersuchung des Farbstoffes ergiebt nur negative Eigenschaften, weshalb er den Zusammenhang des Farbstoffes mit den Melaninen nicht für erwiesen hält.

Ausser diesen drei Fällen finde ich in der Literatur keine Mittheilungen über Ochronose. Ich bin in der Lage, zwei weitere Fälle zu veröffentlichen, deren Untersuchungs-Ergebniss mir für die Klärung des Zusammenhangs der ochronotischen Färbung geeignet erscheint, zumal dann im Ganzen 5 Fälle vorliegen, wodurch es vielleicht möglich wird, den richtigen Zusammenhang dieser Pigmentirung zu finden.

Die nähere Bearbeitung sowohl der Ochronose-Fälle wie der Formol-Einwirkung auf Knorpel und verwandte Organe habe ich auf Veranlassung meines hochverehrten Chefs und Lehrers, des

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1892. Seite 660.

Geheimrath Orth, unternommen, wofür ich ihm auch hier herzlichst danken möchte.

Der erste Fall kam im hiesigen Pathologischen Institut zur Section. Es handelt sich um eine 36-jährige Landwirthsfrau, die, wegen geplatzter Tubargravidität operirt, infolge acuter eitrig-fibrinöser Peritonitis zur Section kam. Sämmtliche Rippenknorpel sind äusserlich fast gleichmässig grau-schwärzlich gefärbt; ihr ebenholzartiger Durchchnitt sieht vielfach wie in Tinte getaucht aus. Unterbrochen wird diese schwarze Farbe nur von meistens central gelegenen, gelbbraun gefärbten Inseln, die sich besonders schwer schneiden lassen. Auch die gleichmässig schwarzen Knorpel-Partien sind sehr hart und zeigen an den Durchschnitten vielfach deutliche Riffelung. Die Intensität der schwarzen Färbung ist am grössten an den vertebralen und sternalen Insertionsstellen. Sämmtliche Zwischenwirbelscheiben sind ebenfalls grau-schwärzlich gefärbt, und zwar auf dem Durchschnitt immer die dem Knochen am nächsten liegenden Theile am dunkelsten. Die Kehlkopf- und Trachealknorpel sind ganz ungleich gefärbt; nur ihr central gelegenen Theile sind makroskopisch gefärbt und deutlich braun, während die der Schleimhaut zunächst liegenden peripheren Abschnitte ganz farblos erscheinen, sich aber ausserordentlich schlecht, wie verkalktes Gewebe, schneiden lassen. Die Knorpelflächen des rechten Knie- und rechten Schultergelenkes scheinen in grösster Ausdehnung wie in einen rauchgrauen Schleier gehüllt, der die am Schultergelenk sich inserirenden Sehnen ebenfalls mit einschliesst. Auf sagittalen Durchschnitten durch die Gelenkköpfe wird die Intensität der Färbung um so grösser, je näher man dem Knochenmark kommt. Die Gelenkflüssigkeit ist klar, die Gelenkflächen zeigen nirgends Atrophien, sondern der Glanz der bedeckenden Knorpelschicht ist unverändert. — Besonders ausgesprochen grauschwarz gefärbt, je näher der Kniestiefe um so stärker, erscheint das Ligamentum patellare, dessen makroskopisches Aussehen aber sonst in keiner Weise verändert erscheint. Die Patella kehrt eine rauchgraue, aber unverändert glänzende Knorpelfläche dem Kniegelenk zu; auf einem Durchschnitt durch die Patella ist die Färbung an der inneren, dem spongiösen Knochen zugekehrten Knorpelseite deutlich gesteigert. — An der Innenseite der aufsteigenden Aorta,

und besonders oberhalb ihrer Abgangsstelle vom Herzen, sieht man zahlreiche, theils mehr umgrenzte, grösstentheils zusammenfliessende grau-schwärzlich gefärbte Stellen, denen entsprechend die Intima aber nirgends makroskopisch regressiv verändert erscheint; insbesondere fehlt auf dem Durchschnitt auch jegliche Verdickung. — Im Douglas-Raum findet sich ein klein kindskopf-grosser abgekapselter Bluterguss, dessen Wandung gegen den dunkelroth gefärbten mehr dickflüssigen Inhalt zwar abzugrenzen aber ausserordentlich leicht zerreisslich ist. Der Bluterguss reicht nach vorn oberhalb der Harnblase bis fast an die vordere Bauchwand; nach oben und vorn grenzen an den Erguss Darm-schlingen, die mit der Blutkapsel nur verhältnissmässig lose verklebt sind. Die benachbarten Lymphknoten, insbesondere die mesenterialen und inguinalen, zeigen makroskopisch eine geringe Schwellung, aber keinerlei abnorme Pigmentirung. Die retrosternalen Lymphknoten dagegen sind auffallend stark vergrössert, und haben eine intensiv gelbbraun, zum Theil goldgelb gesprengelte dunkelrothe Durchschnittsfläche.

Bei der weiteren Section der Bauchhöhle finden sich zahlreiche eitrig-fibrinöse Auflagerungen und feinste Gefäss-Injectionen der Darmserosa. Die Nierenrinde ist beiderseits verbreitert, deutlich gelb gefleckt. Die Leber ist stark braun gefärbt, die Gallenblase gefüllt mit einer Anzahl maulbeerförmiger Cholestearin-Pigmentsteine; eine icterische Färbung fehlt der Leber. Der Darm-Inhalt ist überall gallig gefärbt, die Darm-Wandung ohne Besonderheiten, insbesondere makroskopisch ohne jede Pigmentirung. In der Magenschleimhaut finden sich vereinzelte, ganz oberflächliche Schleimhaut-Blutungen (die Frau hatte in der letzten Zeit vor dem Tode öfter gebrochen). — Die Milz ist stark vergrössert, ihre Structur auf dem Durchschnitt nicht mehr zu erkennen; die Pulpa ist mit dem Messer leicht abzustreifen. — Bei der Section des Herzens findet sich eine ausgesprochene Verdickung der Mitralklappe mit beginnender Stenosirung des Ostium; an der Schliessungslinie der Aortenklappen sieht man warzenförmige Auflagerungen, die sich nicht abstreifen lassen; eine Verdickung ist an den Aortenklappen-Flächen nicht nachzuweisen. Der linke Ventrikel ist abnorm weit, seine Wand aber von normaler Dicke. Das Endocard des linken Ventrikels

ist fleckenweise verdickt. Es fehlen am ganzen Herzen, auch an den pathologisch veränderten Partien, abnorme Pigmentirungen. Das Pankreas ist unverändert. Die Section der übrigen, noch nicht beschriebenen Organe ergiebt normale Verhältnisse.

Den zweiten Fall verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. Beneke in Braunschweig, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

Es handelt sich um eine 52-jährige Frau mit altem Ulcus cruris, das im Laufe vieler Jahre zu häufigen Blutungen geführt hatte. Auch hier fand sich dieselbe gelbbraune bis tiefschwarze Pigmentirung des hyalinen Rippen- und Kehlkopfknorpels, des Faserknorpels (Zwischenwirbelscheibe), so wie ich sie beim 1. Fall beschrieben habe. Die Knorpel waren hier auf dem Durchschnitt eben so hart, brüchig und theilweise aufgefaserst. Die schlechte Schneidbarkeit war wiederum besonders auffällig an den centralen Partien der Rippen und an den peripherischen Abschnitten der Trachealknorpel; diese helleren Partien erscheinen makroskopisch zum Theil frei von Pigment oder doch nur leicht gelbbraun gefärbt. Uebereinstimmend mit dem 1. Fall sind auch hier die Knie- und Schultergelenks-Knorpel wie in einen leicht grauen Schleier gehüllt; es fehlen aber auch hier an den Gelenken jegliche regressive Veränderungen. Die Intensität der Pigmentirung an den beschriebenen Organen steigt um so mehr, je näher den blutzuführenden Theilen sie sich findet. Die weitere Section ergiebt eine noch stärkere Verdickung und Retraction der Mitralklappe mit Stenosirung des Lumen, als wir bei unserem 1. Fall sahen. Im Gegensatz zum 1. Fall wird aber hier makroskopisch keine Pigmentirung an der Aorten-Intima und den Lymphdrüsen gefunden, aber wohl finden sich auch hier sowohl eine deutlich vergrösserte, weiche Milz, wie auffallend rothes Knochenmark. Die Farbe der Leber ist etwas braun, aber nicht icterisch; die Gallenblase enthält ebenfalls zahlreiche maulbeerförmige Gallensteine.

Mikroskopisch habe ich vom 1. Fall sämmtliche Organe genau untersucht; vom 2. Fall standen mir leider nur die Knorpel zur Verfügung, deren Untersuchungs-Resultat durchaus mit dem

Ergebniss der Untersuchung des 1. Falles übereinstimmt. Ich werde somit das mikroskopische Untersuchungs-Ergebniss beider Fälle zugleich beschreiben, um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden.

Die mikroskopische Untersuchung der äusserlich am stärksten gefärbten Rippenkuorpel versprach von vorne herein am meisten Erfolg. Frisch sieht man neben normalem oder unwesentlich vermehrtem Fettreichthum der Knorpelzellen, in geeigneten Rasirmesser-Schnitten, neben überwiegend diffusem, braunem Pigment, deutlich amorphes, körniges, deutlich gelbbräun gefärbtes Pigment, das sich auf Zusatz von Salzsäure (oder von anderen Reagentien) nicht verändert, und zwar sowohl innerhalb einzelner Zelleiber, als noch zahlreicher diese umlagernd. Bei einzelnen dieser Zellgebilde hebt sich der Kern bei geeigneter Einstellung deutlich gegen das aussen anhängende Pigment ab.

Am gehärteten Präparat war der grösste Theil des Rippenknorpels, der makroskopisch rissig und hart, äusserlich die intensivste, vielfach tintenschwarze Färbung zeigte, mikroskopisch diffus gelbbräun gefärbt. Die rissige, theilweise aufgefaserte hyaline Grundsubstanz ist wie mit brauner Farbe überpinselt; die Knorpelzellen liegen nur vereinzelt und stark zusammengepresst zwischen der streifigen Grundsubstanz; theilweise heben sich die Zellen nur noch als braune Klumpen, an denen Einzelheiten, insbesondere Kerne, nicht zu unterscheiden sind, von der nicht so intensiv braun gefärbten Grundsubstanz ab. Besonders bemerkenswerth ist, dass an allen Stellen, auch den makroskopisch tintenschwarz gefärbten Stellen, das Pigment mikroskopisch gelbbräun bis schwarzbraun, aber nie rein schwarz gefärbt ist. — Schon bei der Section fielen in der Mitte der Rippenquerschnitte hellere, sehr schwer schneidbare Inseln auf, die immer Hohlräume, anscheinend Gefässquerschnitte, umschlossen.

In der That handelt es sich hier mikroskopisch um stark gewucherte Markräume, und die makroskopisch farblosen Inseln sind nicht diffus braun gefärbt, aber wohl mit zahlreichem, amorphem, körnigem, deutlich gelbbräun gefärbtem Pigment durchsetzt, dieselben Bilder, die wir schon bei der frischen Unter-

suchung sâben. Theilweise ist das körnige Pigment feiner brauner Staub, in dem die normal gefärbten, äusserlich unveränderten Zellkerne wie eingescheidet liegen, zum Theil sieht man es aber in Form von grossen unformigen Klumpen, und dann ist vom Zellkern wenig oder nichts mehr zu erkennen. Je mehr aber die Kerne mit Pigment überladen sind, um so mehr Pigment findet sich ausserhalb der Zellen in der Knorpel-Grundsubstanz. Zuerst findet es sich dann als Pigmentwall um die Zellen; dort, wo normaler Weise die Kapsel ist, sehen wir jetzt einen runden, braunen mehr oder weniger breiten Streifen, der vielfach homogen braun erscheint, vielfach aber aussieht, als bestände er aus einer Menge unmittelbar aneinander liegender, radiär zur Knorpelzelle gestellter, brauner Streifchen (Fig. 1a). Erst jetzt, da wir an Stelle des Zellkernes klumpige Pigmenthaufen, an Stelle der glänzenden Knorpelkapseln braune, mehr oder weniger wohl geordnete Pigmente sehen, erst jetzt sieht man in der Knorpel-Grundsubstanz ebenfalls Pigment. Je weniger zahlreich dieses ist, um so weniger deutlich ist eine bestimmte Anordnung zu erkennen, aber in Fällen von hochgradiger Pigmentirung der Knorpelzellen sieht man neben den radiär gestellten Pigmentstreifen an Stelle der Zellkapsel auch in der Grundsubstanz deutliche Züge körnigen Pigmentes. Weiter von den Zellen entfernt erscheinen diese Körnerzüge mehr parallel, dagegen in der Nähe der Knorpelzellen nähern auch sie sich untereinander, so dass eine gewisse, gegen die Zellen zu convergirende Richtung dieser Pigmentzüge sehr wohl zu erkennen ist. Neben diesen mehr regelmässig verlaufenden Körnerzügen sieht man braun gefärbte Liniensysteme, die sich bald kreuzen, bald einander parallel verlaufen, und die bald die Knorpelzellen von allen Seiten einzufassen, bezw. zu umfassen scheinen, bald auch ohne Beziehung zu den Zellen nur in der Knorpel-Grundsubstanz zu finden sind (Fig. 1, b und c). Erst bei sehr starker Vergrösserung und auch dann oft nur sehr undeutlich, lassen sich auch diese braunen Linien in einzelne feinere Pigmentkörner auflösen. Neben diesen beschriebenen intercellulären Pigment-Anordnungen sah ich ganz vereinzelt auch scheinbar schwanzartige Ausläufer der Knorpelzellen selbst mit braunem Pigment beladen, so dass wir hier die verschiedenen, als Saftwege im Knorpel beschriebenen Erschei-

nungsformen nebeneinander sehen. Die von Wolters<sup>1)</sup> beschriebenen Saftwege sah ich nirgends. Die soeben beschriebenen Bilder in der Knorpel-Grundsubstanz erinnern ungemein lebhaft an die von Arnold<sup>2)</sup> veröffentlichten, welche dieser am Knorpel lebender Thiere gewann, denen er indigschwefelsaures Natron eingespritzt hatte. Schon Arnold betonte damals gegenüber Gerlach<sup>3)</sup>, dass durchweg nur dort sich in der Grundsubstanz die Pigmentreihen finden, wo die Zellen selbst mit Pigment am meisten überladen sind. Der schwerwiegende Einwurf, es könne sich in unserem Fall um Einwirkung von Härtungsflüssigkeiten oder derartigem handeln, fällt weg, da wir dasselbe körnige gelbbraune Pigment auch an frischen Präparaten gerade auch um die Zellen in der Knorpel-Grundsubstanz als vollständige Pigmentreihen sahen. Auf diese Erscheinungsform des körnigen Pigmentes im hyalinen Knorpel werde ich in dem 2. Theil meiner Arbeit (über Pseudo-Ochronose) zurückkommen.

Wir sahen bislang eine diffus braune Pigmentirung an der wesentlich veränderten Grundsubstanz, wir sahen eine körnige braune Pigmentirung der Zellen selbst, die ohne Zweifel in dem Grade zunahm, als die Färbbarkeit der Zelle, bezw. ihres Kernes abnahm, ebenso, wie in der Knorpel-Grundsubstanz gerade die Theile am intensivsten gefärbt waren, welche die stärkste Auffaserung, die ausgedehntesten regressiven Metamorphosen zeigten. Aber andererseits sahen wir Knorpelzellen deutlich mit feinkörnigem, braunem Pigment besetzt, die in ihrer Färbbarkeit oder sonstigem Aussehen keinerlei Abweichung vom Normalen zeigten. Hiermit übereinstimmend finden sich, bei weiterer Untersuchung, die dem gewucherten Mark anliegenden zahlreichen Bindegewebszellen, die in ihrem Aussehen keinerlei Schlüsse auf morphologische Veränderungen zulassen, finden sich selbst die unveränderten Endothelzellen der Markgefässe deutlich besät mit demselben

1) Wolters: Zur Kenntniss der Grundsubstanz und der Saftbahnen des Knorpels: Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 37 und 38, S. 492.

2) Arnold: Die Abscheidung des indigschwefelsauren Natrons im Knorpelgewebe: Dieses Archiv, Bd. 73, S. 125.

3) Gerlach: Ueber das Verhalten des Indigschwefelsäurekalks im Knorpelgewebe lebender Thiere: Centralblatt für die medicinische Wissenschaft, No. 48, 1875, und „Stabilizationsschrift“, Erlangen 1876.

körnigen, braunen Pigment, das wir an den Knorpelzellen sahen; und zwar liegt das Pigment mit besonderer Vorliebe an beiden Polen der Bindegewebszelle, in den beiden Protoplasma-Fortsätzen, Bilder, die an die Polstellung des Pigmentes bei der braunen Atrophie der Herzmusculatur erinnern. Diese Pigmentirung von Bindegewebszellen, deren Kern vollständig intact erscheint, wiederholt sich in noch stärkerem Maasse an der Peripherie der Rippen, an den Periostzellen, die so regelmässig mit Pigment beladen sind, dass sie vollständige Pigmentreihen bilden, die durch die nur wenig mit Pigment besprinkelten, normal gefärbten Zellkerne unterbrochen werden. Diese pigmentirten Periostzellen erinnern wieder ungemein lebhaft an die Bilder, die Arnold nach Einspritzung von indigschwefligsaurem Natron an den lebenden Bindegewebszellen bekam.

Nachdem wir nun zweierlei Arten von Pigment, diffuses und körniges, im hyalinen Knorpel und seinen Bindegewebs-Theilen sahen, musste es von höchstem Interesse sein, eventuell Bilder zu bekommen, die in noch nicht so hochgradig pigmentirten Organen vielleicht den Beginn der Pigmentirung zeigten. Dieses gelang an den Gelenkknorpeln und besonders schön an der hyalinen Grenzknorpelschicht des intervertebralen Faserknorpels. Gerade bei letzterer sieht man deutlich an der Grenzschicht von pigmentirter und pigmentfreier Schicht, wie bei der fortschreitenden Pigmentirung der diffuse Farbstoff die Knorpelzelle und den sie unmittelbar umgrenzenden Theil der Grundsubstanz in regelmässiger Wiederholung gleichmässig braun gefärbt hat, so dass die fortschreitende Pigment-Linie in unregelmässig vorspringenden braunen Zacken verläuft, die jedesmal aus einer Knorpelzelle mit der ihr rings anliegenden Knorpel-Grundsubstanz besteht, Bilder, die sehr für die von R. Virchow<sup>1)</sup> zuerst angenommenen Knorpelzell-Territorien sprechen (Fig. 2). Auf diese Erscheinung werde ich bei der Pseudo-Ochronose zurückkommen. Hier wäre nur noch zu betonen, dass an den Knorpelzellen der Zacken selbst sehr selten, und dann nur verschwindend wenig körniges Pigment sich fand, dass man dagegen an den angrenzenden, länger pigmentirten Zellen meistens deutliche braune Körnelung sah. In dem eigentlichen Faserknorpel der intervertebralen

<sup>1)</sup> Virchow: Cellularpathologie, S. 17.

Knorpelscheibe sieht man nur diffuses braunes Pigment, eine pathologische Veränderung fehlt am Faserknorpel vollständig. Das Fortschreiten der Pigmentirung in diffus braun gefärbten Zacken sieht man ebenfalls sehr schön an dem in keiner Weise abnorm veränderten Knorpel des Knie- und Schultergelenkes. Hier sieht man außerdem, dass verschiedene der dem Knorpel zunächst gelegenen Knochenkörperchen ebenfalls deutlich, wenn auch nicht in sehr hohem Grade, mit feinen, braunen Pigmentkörnchen beladen sind. — Schon bei der Section fiel die schlechte Schneidbarkeit der peripherischen Theile der Trachealknorpel auf, die, im Gegensatz zu den diffus braun gefärbten centraleu Partien, vollkommen farblos schienen. Mikroskopisch sind die peripherisch gelegenen Knorpelzellen geradezu von einem Wall allerfeinster, glänzender Körnchen und Kugelchen umgeben, die auch die Knorpel-Grundsubstanz regellos durchsetzen. Die Unterscheidung gegen das früher beschriebene Pigment ist leicht; diese Körnchen sind absolut farblos, bei auffallendem Licht wenig glänzend, und verschwinden auf Salzsäure-Zusatz. Wir haben hier also ausgedehnte Kalk-Ablagerung vor uns, die selbst absolut frei von jeder Färbung ist, neben der aber auch jede Pigment-Ablagerung fehlt. Die centralen Theile der Tracheal-knorpel sind nicht verkalkt, und hier sehen wir dann wieder Knorpelzellen und Grundsubstanz wenig, aber deutlich diffus braun gefärbt, und an die Knorpelzellkerne stellenweise körniges braunes Pigment sich anschliessen. — An den mikroskopischen Schnitten der pigmentirten Aorten-Intima findet sich keinerlei progressive oder regressive Veränderung; aber die Intimazellen, und zwar gerade die der Media am nächsten liegenden, sind in üppigster Weise mit braunem Pigment beladen, das theilweise in grossen Klumpen die Zelle ganz vergräbt, theilweise aber, zu schönen braunen Spindeln angeordnet, den vollkommen normal aussehenden Zellkern einschliesst. Eine Ablagerung von diffusem braunem Pigment fehlt an der Aorta vollständig; das körnige Pigment ist nur auf die Bindegewebszellen der Intima beschränkt, an den Muskeln ist kein Pigment zu sehen. — Die Sehnen sind im Verhältniss zu den vorher beschriebenen Organen nur gering diffus braun gefärbt; körniges Pigment findet sich gar nicht. — Bei der Section füllte ein kindskopfgrosser, abgekapselter Blut-

erguss den Douglas-Raum aus. Bei der drei Tage vorher in Folge geplatzter Tubarschwangerschaft stattgefundenen Laparatomie waren die Adnexe extirpiert worden. Mikroskopisch zeigt die leicht zerreissliche Wand des Hämatoms beginnende Organisation, zahlreiche grosse, gequollene Zellen neben vielen leukocytären Elementen. Das Innere des Blutergusses besteht aus schmutzig dunkelrothem, mehr dickflüssigem Blut; die innerste Schicht der Wandung zeigt ausgedehnten Kernzerfall, der äussere Theil, neben den genannten grosskernigen und gelapptkernigen Zellen, auch schon vereinzelte kleinste Capillaren. Die innere nekrotische Wandschicht enthält zahlreiche rhomboedrische Hämatoidin-Krystalle, während wir in dem lebenden Gewebe nur körniges, amorphes, meistens leuchtend gelbbraunes Pigment sehen. Dieses vollkommen dem Hämosiderin im Aussehen gleichende Pigment giebt zum grossen Theil deutliche Eisen-Reaction, zum kleinen Theil, und zwar mehr in den peripherischen Wandschichten, ist es vollständig indifferent. Das meiste Pigment ist in Zellen eingeschlossen, die, mächtig gequollen, auch vielfach mehrere Kerne haben, ein kleiner Theil des Pigmentes liegt frei im Gewebe. Bei dem in die Zellen eingeschlossenen Pigment nun war vielfach eine Beobachtung von hohem Interesse zu machen, die im Einklang steht mit dem, was ich bei den später zu beschreibenden Lymphdrüsen erhielt. Bei dem in die Zellen eingeschlossenen Pigment war vielfach nach Behandlung mit Ferrocyanicalium und Salzsäure zu sehen: das körnige Pigment ist auch jetzt unverändert leuchtend gelb oder mehr bräunlich gefärbt, aber der das gelbe Pigment beherbergende Zellleib des Protoplasma ist deutlich diffus blau gefärbt, obwohl an den gleichen Schnitten, ohne angestellte Eisen-Reaction, diese Zellen auch nicht die leiseste Andeutung von diffuser Pigmentirung zeigten, vielmehr bis auf das eingeschlossene gelbe Pigment absolut farblos waren (Fig. 3). Die blaue Färbung stellte sich sofort nach Behandlung mit Ferrocyanicalium und Salzsäure an ganz frisch gemachten Schnitten ein, so dass eine Diffusion des Berlinerblau ausgeschlossen ist. M. B. Schmidt<sup>1)</sup> sah ganz

<sup>1)</sup> M. B. Schmidt: Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Dieses Archiv, Bd. 115, S. 437.

leicht diffus pigmentirte Zellen, deren Pigmentgehalt erst recht auffällig wurde nach der positiv ausgefallenen Eisen-Reaction; die Kerne dieser Zellen zeigten dann immer abnorme Veränderungen, insbesondere schlechte Färbbarkeit, so dass M. B. Schmidt diese Pigmentirung als Ausdruck des Unterganges der Zellen ansah. Dieses trifft bei den von mir beobachteten Zellen nicht zu: die Zellkerne färben sich absolut gut, an den Zellleibern sind keinerlei regressive Veränderungen zu erkennen, eine diffuse Pigmentirung ist ohne Eisen-Reaction trotz genauerster Beobachtung nicht zu sehen, so dass wir, wie es Quincke<sup>1)</sup> und Schurig<sup>2)</sup> beschrieben haben, eine vollständige Abspaltung des farblosen Eisens vom Pigment annehmen müssen. Dieser Vorgang wird noch verständlicher durch Bilder, bei denen das Pigment in den Zellen zum Theil noch eisenhaltig, zum grössten Theil aber schon eisenfrei ist, und wir dann sehen, dass die Eisenverbindung schon diffus das Zell-Protoplasma durchsetzt hat (Fig. 3b).

Wie oben gesagt, waren sämmtliche mediastinalen und inguinalen Lymphknoten makroskopisch frei von Pigmentirung; auch mikroskopisch lässt sich nirgends Pigment-Anhäufung an den unveränderten Lymphknoten finden. An den retrosternalen Lymphknoten dagegen fiel schon bei der äusseren Besichtigung der Durchschnitt auf: gelbbraun gesprengelte, mosaikartig angeordnete Pigmentirung auf blutig dunkelrothem Untergrund. Das mikroskopische Bild übertrifft noch die Vorstellungen von dem Reichthum des abgelagerten Pigmentes. Man sieht bei schwacher Vergrösserung fast gleichmässig leuchtend gelbbraun gefärbte Flächen, die bei stärkerer Vergrösserung sich in körniges Pigment auflösen, das grösstentheils an Zellen gebunden ist, und zwar vielfach an mächtige Riesenzellen, die sich besonders in den Lymphräumen förmlich an einander stauen; zum geringen Theil findet sich dasselbe Pigment auch frei zwischen den zelligen Elementen. Schon bei Hämatoxylin-, wie Carmin-Färbung fällt neben dem Pigment ein feines, regelmässig angeordnetes Netz hellglänzender, aber vollständig farbloser Fasern auf, deren Glanz im ersten

<sup>1)</sup> Quincke: Zur Pathologie des Blutes. Ueber Siderosis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. XXV u. XXVII.

<sup>2)</sup> Schurig: Ueber die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 41, 1898.

Augenblick an elastisches Gewebe erinnert; einer specifischen Färbung auf elastische Fasern gegenüber verhält sich das Netz aber absolut indifferent, wie es auch nach der van Gieson'schen Methode absolut nicht zu färben ist. Aber nach Behandlung der Schnitte mit Ferrocyanalkalium und Salzsäure treten die Fasern als prachtvoll himmelblau gefärbtes Netz heraus (Fig. 4), und nach Behandlung mit Schwefel-Ammonium bekommt man ganz dieselben Bilder, die man hier in histologischen Cursen zu demonstrieren pflegt, um das Heraustreten des reticulirten Faser-Netzes nach der Golgi'schen Methode als schwarze Netze zu zeigen. An der Vereinigungsstelle vieler dieser blau gefärbten Fasern sieht man gewissermaassen den Knotenpunkt des Netzes vielfach von einer besonders grossen Riesenzelle vollständig umflossen, die von den früher beschriebenen leicht zu unterscheiden ist, da sie gar kein oder nur wenig Pigment einschliesst (Fig. 5). Wenn ich nun sage, dass die Massen körnigen Pigments sich den Eisen-Reaktionen gegenüber fast ausschliesslich indifferent verhalten, so liegt die Aehnlichkeit mit den in der Blutkapsel beschriebenen Bildungen auf der Hand. Auch diese Blau-, bezw. Schwarzfärbung des Netzes muss wohl als eine vollständige Abspaltung vollkommen farbloser Eisen-Verbindungen von dem körnigen Pigment anzusehen sein, die hier dann das reticulirte Fasernetz durchtränkt haben.

Bei der Untersuchung der übrigen Organe sieht man in der Nierenrinde entsprechend der makroskopisch gelben Fleckung starke Verfettung, ausgedehnte Epithel-Nekrosen und zahlreiche interstitielle Rundzellen-Infiltrationen, die Bilder einer älteren Nephritis; aber nirgends ist etwas von Pigmentirung zu sehen. Entsprechend der makroskopisch braunen Pigmentirung der Leber sieht man die central gelegenen Zellen der Läppchen mit braunem, körnigem Pigment beladen; die Leberzellen an der Pheripherie der Lobuli sind frei, aber, und dies erscheint mir sehr bemerkenswerth, die spindeligen Zellen des periportalen Bindegewebes sowohl, wie die Kupfer'schen Sternzellen sind ebenfalls mit schönem, gelbbraunem Pigment beladen, das keine Eisen-Reaktion giebt, während das eben beschriebene Pigment der Leberzellen sich deutlich mit Ferrocyanalkalium und Salzsäure bläut. Die Untersuchung der makroskopisch vergrösserten Milz, der Neben-

nieren, Speicheldrüsen, Pankreas und Schilddrüse ergiebt nichts Wesentliches; insbesondere ist weder in der Milz, noch in sämmtlichen Epithelien irgend etwas von Pigment nachzuweisen. Die Untersuchung von Herz und Darm ergiebt keine Pigmentirung der Musculatur.

Wenn ich jetzt nochmals kurz den mikroskopischen Befund zusammenfasse, so fand ich ebenso, wie die früheren Untersucher, eine starke Auffaserung des hyalinen Rippenknorpels mit Zugrundegehen der Knorpelzellen, und ich fand diese Partien mit braunem, diffusem Pigment besonders stark beladen. Ebenso fand ich, wie die früheren Untersucher, körniges Pigment, und zwar besonders viel in den Knorpelzellen, die in ihrer Ernährung gestört waren, oder deren Färbbarkeit vollständig geschwunden war.

Aber ich sah, im Gegensatz zu den früheren Untersuchern<sup>1)</sup>, diffuses Pigment, schwache Braunfärbung in vollständig unveränderter Grundsubstanz der hyalinen Rippen-, Gelenk- und Trachealknorpel; ich fand körniges, amorphes, braungelbes Pigment in den Knorpelzellen selbst, deren Färbbarkeit und ganzes Aussehen keinen Schluss auf irgend welche regressiven Vorgänge zu liess; ich fand endlich dasselbe körnige, deutlich gelbbraun gefärbte Pigment, an die Aussenseite der veränderten und vollständig unveränderten Knorpelzellen sich anschliessend, grössttentheils reihenweise in der hyalinen Grundsubstanz angeordnet, so zwar, dass, je grösser die Pigment-Mengen wurden, um so stärker Zellen, wie Grundsubstanz in ihrem normalen Aussehen gestört waren. Aber ich fand nicht nur die Knorpelzellen pigmentirt, ich sah ebenfalls die Endothelzellen der Markgefässe, die Bindegewebsszellen des Markes, des hyalinen Rippenknorpels, die Periostzellen der Rippen, die Bindegewebsszellen der Leber, die Kupfer'schen Sternzellen mit demselben körnigen, braunen Pigment beladen, das ich auch in den Knorpelzellen sah. Die Intima der Aorta war in meinen Fällen absolut unverändert und doch fand ich in meinem ersten Falle ausgedehnte Ueberladung der Intimazellen mit demselben Pigment, in dem zum Theil die normal gefärbten

<sup>1)</sup> Nur Hansemann giebt kurz an, auch in den pathologisch nicht veränderten Tracheal- und Gelenkknorpeln deutliche Pigmentirung gesehen zu haben.

Kerne mit feinkörnigen Pigment-Mengen besprengt, zum Theil aber die Zellkerne durch grobkörnige Pigmentmassen ganz verdeckt waren, und gerade dann fand sich dasselbe braune Pigment auch besonders deutlich aussen an beiden Kernpolen in Spindelform angeordnet. (Die makroskopisch unverändert scheinende Aorta des zweiten Falles stand mir zur mikroskopischen Untersuchung leider nicht zur Verfügung). In den Sehnen fand ich nicht sehr ausgedehnte, aber deutliche diffus braune Pigmentirung. — Schliesslich fand ich, ähnlich wie Boström, in den medias-tinalen, so in den retrosternalen Lymphdrüsen zahlreiches, grossen-theils in Zellen eingeschlossenes, theilweise freies, mehr gelb-braunes Pigment, das durchaus keine Eisen-Reaction gab. — Ich sah sowohl in den pigmenthaltigen Zellen der Kapsel des retro-uterinen Blutergusses, wie in dem ohne besondere Färbung nicht sichtbaren, leimgebenden Fasernetz der stark pigmentirten retrosternalen Lymphdrüsen, das Eisen vollständig von dem Pigment abgespalten, indem die farblose Eisenverbindung in dem einen Fall das Zellprotoplasma, in dem anderen Fall das Fasernetz imbibirt hatte, so dass der Zelleib, gegenüber dem von ihm eingeschlossenen eisenfreien, braunen Pigment, und das Fasernetz gegen das überall anliegende eisenfreie braune Pigment sich nach Behandlung mit Ferroeyankalium und Salzsäure diffus blau, und nach Behandlung mit Schwefelammonium intensiv schwarz abhob. (Eine mikroskopische Untersuchung der makroskopisch nicht pigmentirten Lymphdrüsen des zweiten Falles war mir leider nicht möglich.) [Dass ich beim ersten Fall nur in den retrosternalen Lymphdrüsen Pigmentirung fand, stimmt mit der Beobachtung von Muscatello<sup>1)</sup> überein, der ausführt, dass bei der Resorption von intraabdominellen Blutergüssen zu allererst in den retrosternaleu Drüsen Pigment nachzuweisen ist.]

Eine auffällig starke Verfettung der pigmentirten Organe, insbesondere der hyalinen Knorpel, konnte ich weder an frischen, noch an nach Flemming gehärteten Schnitten sehen. Auch konnte ich keine Besonderheiten im Glykogengehalt nachweisen. Wohl aber liess sich feststellen, dass die Pigment-Ablagerung in den Knorpelzellkernen sich gerne an unregelmässig grosse

<sup>1)</sup> Muscatello: Ueber den Bau und das Aufsaugungsvermögen des Peritoneum. Dies. Arch., Bd. 142, S. 327.

Hohlräume anschliesst, die in ihrem Aussehen ganz an Vacuolen erinnern, während nur seltener nachzuweisen war (durch Osmiumsäure-Behandlung u. s. w.), dass auch den Fetttröpfchen das Pigment aussen anhängt.

Eine mikrochemische Eisen-Reaktion konnte ich an den verschiedenen pigmenthaltigen Schnitten nicht erzielen; obwohl ich versucht habe, durch Oxydation, bezw. Reduction eine eventuelle Umsetzung des Pigmentes herbeizuführen. Dagegen färbt sich das diffuse, wie körnige Pigment mit Methylenblau deutlich grün, was insofern sehr wesentlich ist, als nach Buss<sup>1)</sup> sich nur das eisenfreie Pigment grün färbt; da wir nachher sehen werden, dass auch in dem Filtrat des gekochten Knorpels nur verschwindend geringe Mengen Eisen nachgewiesen werden konnten, wird auch hier die Methylenblau-Reaction das wesentlich Richtigste angegeben haben.

Eine vollständige Lösung des Farbstoffes habe ich ebenso, wie Boström, durch kochende 10 pCt. Kalilauge bewirkt. Eine gleich gute Lösung des Farbstoffes ist möglich durch Kochen des Knorpels mit chlorsaurem Kali und concentrirter Salzsäure. Der auch beim Abkühlen in Lösung bleibende Farbstoff löst sich nicht in Aether, Amylalkohol, Benzol und Chloroform; dagegen konnte ich den Farbstoff sowohl durch Baryt wie durch essigsaurer Blei fällen; bei Zusatz von Phosphor-Wolframsäure, bezw. Schwefelwasserstoff findet sich dasselbe Pigment im Filtrat, also ein Weg, der geeignet ist, das Pigment reiner darzustellen. Bei Zusatz von einigen Tropfen Eisenchlorid zum Filtrat entsteht ein deutlicher, grobflockiger, dunkelbraun gefärbter Niederschlag.

Das Filtrat verhält sich spektroskopisch indifferent; auch die pigmenthaltigen Schnitte geben im Mikrospektroskop keine Absorptionsstreifen.

Ebenso, wie Boström und Salkowsky, gelang es mir, in dem gelösten Farbstoff Spuren von Eisen nachzuweisen, indem ich sowohl eine schwache, aber deutliche Rothfärbung nach Zusatz von Rhodanammon, als eine leichte Grünfärbung nach Zusatz von Ferrocyanikalium und Salzsäure, wie auch nach Zusatz von Ferricyanikalium bekam.

Wie ist nun der ganze Process aufzufassen? Virchow stellte den Process als eine gesteigerte Altersveränderung hin.

<sup>1)</sup> Göttinger Dissertation.

Dies ist nicht mehr haltbar, da Boström Ochronose bei einer 44-jährigen, Hansemann bei einer 41-jährigen beschrieben haben, und da es sich in unserem ersten Fall sogar um eine 36-jährige Frau handelt.

Boström vermutete ein Steckenbleiben des durch nachweisbare Blutergüsse zerfallenen Blutfarbstoffes in den pathologisch veränderten Organen, und zwar besonders den hyalinen Knorpeln, die schon normaler Weise einen weniger lebhaften Saft-Austausch haben.

Hansemann beschrieb aber Ochronose bei reiner Melanurie, ohne dass er irgend wo einen Bluterguss oder Reste desselben im Körper hätte nachweisen können. Hansemann konnte aber wohl den im Urin gelösten Farbstoff nach Einspritzen körnig in den Lymphdrüsenzellen des Versuchthieres wiederfinden. Ausserdem wird man auf Resorption von den Blutergüssen in meinen Fällen ebenfalls kaum die hochgradigen Pigmentirungen zurückführen können: im ersten Fall handelt es sich um einen vier Tage bestehenden Bluterguss, im zweiten Fall haben wir äusserliche Blutungen an einem *ulcus cruris*, wo das Blut also nur geringe Gelegenheit hatte, sich im Gewebe zu sammeln und resorbirt zu werden. Mir scheint sonach, dass ein Bluterguss nicht absolut nothwendig oder nicht genügend zur ochronotischen Pigmentirung ist. — Was nun die Vorstellung anbelangt, das Pigment bliebe in den regressiv veränderten Geweben mechanisch stecken, so spricht dagegen auch schon eine Beobachtung von Hansemann, der Pigmentirung an normalen Gelenkknorpeln sah. Hiermit vollständig übereinstimmend sahen wir in den von mir beschriebenen Fällen nicht nur braunes Pigment in vollständig normalen Gelenkknorpeln, sondern auch in dem pathologisch nicht verändertem Faserknorpel (Zwischenwirbelscheiben) und den unveränderten centralen Partien der Trachealknorpel. Aber weiter sahen wir dasselbe Pigment nicht nur in den Sehnen und der Aorten-Intima, die wiederum, im Gegensatze zudem Boström'schen Fall, beide keinerlei regressive Veränderungen zeigten, wir fanden, und dies scheint mir für das Verständniss der ganzen Pigment-Ablagerung entscheidend zu sein, dasselbe braune Pigment in vollkommen normal aussehenden Bindegewebeszellen des Rippenknorpelmarkes, in den nicht veränderten Periostzellen der Rippen,

in den gut gefärbten Zellen des periportalen Bindegewebes, und in den Kupferschen Sternzellen. — Ich meine darnach, dass die Organe bei der Pigment-Ablagerung nicht pathologisch verändert zu sein brauchen, vielmehr glaube ich: „das System der Knorpel und des Bindegewebes hat zu dem in dem Blute kreisenden Farbstoff eine Affinität, wie es für den Knorpel schon Virchow vermutete. Und zwar wird der Farbstoff in gelöstem Zustande<sup>1)</sup> aus dem Blute in die Gewebe überreten, sie imbibiren, um dann an den zelligen Elementen sich wieder körnig einzudichten. Diese Umwandlung wird man zum Wesentlichen physikalisch erklären müssen, als einfache Eindichtung des gelösten Pigmentes, die um den Zellkern beginnt, und sich rückstauend um die Zelle und zwischen die Grundsubstanz sich niederschlägt; und zwar wird um so mehr Pigment angehäuft, je mehr aus dem Blute zugeführt wird, weshalb gerade die den Markgefassen anliegenden Knorpelzellen und die der Media am meisten benachbarten Intimazellen am stärksten mit körnigem Pigment beladen sind. Wenn nun zu der normal schon vorhandenen Affinität der Knorpel und Bindegewebe zu dem in dem Blute kreisenden Farbstoff noch ausgedehnte regressive Veränderungen an den befallenen Organen, Auffaserung der Grundsubstanz u. s. w. hinzukommen, so steigert sich diese Affinität ohne Zweifel; schon gewöhnliche, unpigmentirte hyaline Knorpel erleiden bei dieser Auffaserung ohne Zweifel stärkere chemische Umsetzungen, denn diese aufgefasereten Partien vollkommen unpigmentirter Knorpels färben sich, z. B. nach van Gieson, so intensiv braun, als stammten sie von einem Fall von Ochronose. Wir werden mithin in dem Vorgange der Pigmentirung neben physikalischen Vorgängen auch chemische Umsetzungen sehen müssen, dereu genauere Vorgänge wir leider nicht verfolgen können. Wir werden, meine ich, dem Verständniss der ochronotischen Pigmentirung näher kommen, wenn wir den ganzen Vorgang als eine besondere Art von Hämochromatose ansehen, die sich nur findet an den Knorpeln und knorpelähnlichen Theilen, dem Bindegewebe, Sehnen, Periost, periportalem Bindegewebe, Kupfer'schen Sternzellen, Aorten-Intima, mit anderen Worten eine Hämochromatose, die Organe

<sup>1)</sup> Vergleiche; 1. Hansemann, 2. meine zackigen Abbildungen der fortschreitenden Pigmentirung.

mit leimgebenden Substanzen befällt. Bei der Frage, warum die Ochronose eine so selten beobachtete Erscheinung ist, müsst man, scheint mir, eine besondere Disposition annehmen und ich glaube, dass man sehr wohl an die Möglichkeit einer gichtisch-rheumatischen Diathese denken kann, wie sie z. B. durch Diabetes für die Drüsen-Chromatose besonders der Leber gegeben ist. — Diese letztere Möglichkeit wird um so wahrscheinlicher, als wir bei sämtlichen fünf veröffentlichten Fällen mehr oder weniger ausgedehnte Störungen im Circulationsapparat, und bei mehreren starke Gelenk-Veränderungen finden, die ja gerade als Ausfluss einer rheumatischen Diathese gelten: der Fall von R. Virchow hatte ein Aortenaneurysma, der Hansemann'sche Fall eine stärkere aneurysmatische Erweiterung des linken Ventrikels mit Thrombose, unsere zwei Fälle haben beide eine chronische Mitral-Endocarditis, und der Boström'sche Fall eine chronische Verdickung der Mitral-Schliessungsränder. Die von Virchow und Boström veröffentlichten Fälle zeigten ausserdem ausgedehnte schwere Gelenk-Atrophien.

Das abgelagerte Pigment ist spektroskopisch und mikrospektroskopisch absolut indifferent; es lässt sich durch Baryt und essigsaurer Blei fällen: Eisenchlorid erzeugt dicke braune Fällungen in ihm; sein Eisengehalt ist verschwindend klein, aber vorhanden. Wir werden also nach unserer jetzigen Auffassung, besonders der Fällung durch Eisenchlorid und des absolut negativen spektroskopischen Verhaltens wegen, das Pigment zur grossen Gruppe der Melanine rechnen; interessant ist dann, dass das Melanin nach der oben beschriebenen histologischen Erscheinungsweise hier sicher auf Imbibition aus dem Blute zurückzuführen ist, ferner, dass es hier sicher, wenn auch nur kleine Mengen Eisen enthält. — Für starke Umsetzung im Circulations-system, für chemische Veränderungen in den Blutbahnen sprechen in meinen Fällen die Milzschwellungen und das anfallend rothe Knochenmark.

Auch die chronischen parenchymatös-interstitiellen Nieren-Veränderungen deuten auf toxische Einflüsse vom Blute aus hin. Die Ueberfüllung der Blutbahnen mit zerfallenen Blutderivaten wurde dann in meinem ersten Fall ohne Zweifel beschleunigt durch Resorption eines retro-uterinen Blutergusses, und auch in

meinem zweiten Fall mögen gewisse Resorptionen vom blutenden *ulcus cruris* aus einen, wenn auch noch viel geringeren Theil der Blutderivate geliefert haben, die, ausser der direct in den Circulationsbahnen umgewandelten Hauptmenge, erforderlich waren für die chemische Umsetzung der grossen Pigmentmengen, die dann höchstwahrscheinlich ganz allmäthlich im Laufe vieler Jahre diffus gelöst in die besonderen Organe überreten. Dem Chemismus dieser Blutzersetzung wird man wohl nur bei einem Falle näher treten können, bei dem es möglich war, schon intravital die Knorpel-Veränderungen zu diagnosticiren. Insbesondere wäre daran zu denken, dass die Knorpelzellen auf dem Wege der Oxydation das im Kreislauf circulirende Chromogen in Melanin überführten, eine Umsetzung, die Ganghofer und Pribram<sup>1)</sup> zuerst nachwiesen für das Dunkeln des Urins bei Melanurie.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit wurde in der „Festschrift zur Feier des 500-jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt“ ein Fall von Ochronose von A. Hecker und F. Wolf beschrieben. Es handelt sich um einen 73-jährigen Greis mit langjähriger Melanurie; bei der Section wird nirgends ein Bluterguss nachgewiesen, wohl aber litt Patient seit seinem 25. Lebensjahr an Gelenk-Rheumatismus, und bei der Section fand sich schwere chronische Mitral-Endocarditis und ausgedehnte Zerstörung aller Gelenkflächen. Die ochronotische Färbung betraf dieselben Organe, wie bei den bisher beschriebenen Fällen, nur waren hier die Skleren noch ausserdem fleckweise pigmentirt, und die Dura mater in etwas grösserer Ausdehnung. Im Gegensatz zum Hansemann-Salkowsky'schen Fall konnten die Autoren das Pigment im Urin durch Zusatz von rauchender Salpetersäure, Chromsäure und Eisenchlorid fällen. Das in Natronlauge gelöste Knorpelpigment zeigt bei Zusatz von Eisenchlorid ebenso, wie in meinem Fall, einen dichten dunkelbraunen Niederschlag. Die Autoren rechnen das Pigment im Urin und in den Geweben zu den Melaninen. Nähere histologische Untersuchungs-Ergebnisse führen die Autoren nicht an; auch versuchen sie keine weitere Erklärung der Pigmentirung. — Die Ueber-einstimmung der Befunde in diesem Fall mit den von mir erhobenen ist frappant; kein Bluterguss auf den die Pigmentirung

<sup>1)</sup> Ganghofer und Pribram: Prager Vierteljahrsschrift 1876, S. 77.

zurückgeführt werden könnte, aber Melanurie, wie im Hansemann'schen Falle. Ausser den Knorpeln, der Gefäss-Intima und den Sehnen sind auch hier noch andere bindegewebige Theile des Körpers pigmentirt: Sklera und Dura mater. Der Patient hatte schweren Gelenk-Rheumatismus seit seinem 25. Lebensjahr: es fanden sich chronische Mitral-Endocarditis und ausgedehnte rheumatische Gelenk-Atrophien.

Schon lange war es uns im Institut aufgefallen, dass Präparate, welche längere Zeit einer Formolwirkung ausgesetzt waren, eine der ochronotischen ähnliche Färbung zeigten; dieses fiel uns besonders an den Trachealknorpeln auf. Aeusserlich war ein Unterschied gegenüber den chronotischen fast nicht zu machen; auf dem Durchschnitt war die Färbung der Formolknorpel allerdings immer an der Peripherie am intensivsten, ja in vielen Fällen auf die äusseren Knorpelschichten beschränkt. Bei eigens angestellten Versuchen mit 1—40 pCt. Formoldahyd-Lösung zeigten sich bei Einwirkung der starken Lösungen fast unmittelbar nach dem Einlegen, bei ganz dünnen erst nach mindestens 48 Stunden an Knorpeln, quergestreiften Muskelfasern, in Leber, Lunge und Milz u. s. w. mikroskopisch feinkörnige, meist schwärzliche, vielfach gelbbräunliche Farbstoffkörnchen, die zum grössten Theil deutlich intercellular gelagert waren, und zwar besonders schön in den leukocytären Elementen, seltener im interstitiellen Gewebe, wo die Körnchen besonders reichlich an die Knorpelkapseln und die Membranen der Fettzellen angelagert waren. Die Schnelligkeit, mit der die Formol-Färbung makroskopisch eintritt, richtet sich nach dem Blutgehalt der Theile: der Knorpel erscheint erst nach vielen Wochen schwarz, blutreiche Lebern und quergestreifte Muskeln schwärzen sich fast unmittelbar nach dem Einlegen in starke Lösung. Wurden von demselben Präparaten Stücke erst stark entwässert, so nahm mit dem Grade der Entwässerung auch die Formol-Pigmentirung ab, so dass zuletzt Pigment nur noch in einzelnen leukocytären Elementen nachweisbar war. Derselbe Erfolg des Auswässerns könnte allerdings auch durch den Schwund von Glykogen bedingt sein, wenn dieses durch Formol geschwärzt würde. Meine darauf gerichteten Versuche aber mit reinem Glykogen sowohl, wie mit stark

glykogenhaltige Organen ergaben, dass Formol mit Glykogen keine Verbindungen eingeht, auch keine Fällungen verursacht. Zur Sicherstellung, dass bei blutarmen Organen, wie hyalinen Knorpeln, nicht das normalerweise im Knorpel befindliche Blut oder die Eiweisskörper genügen, um nach Einlegen in Formol die oben beschriebenen Pigment-Ablagerungen hervorzurufen, zog ich von den hyalinen Knorpeln das Periost ab und legte den Knorpel in reine unvermischte Formaldehydlösung. Jetzt bekam ich gar keine Pigmentirung. Liess ich dagegen das Periost sitzen, sah man ganz geringe Pigment-Ablagerungen in den äussersten Schichten; legte ich nun aber den Knorpel in gleiche Theile Blut und concentrirte Formoldehyd-Lösung, sah man nach geraumer Zeit starke Pigment-Ablagerung, am stärksten an der äusseren Seite, nach dem Centrum zu immer schwächer werdend, die besonders in ihrem makroskopisch schwarzem, vielfach auch deutlich braunschwarzem Aussehen durchaus den Ochronose-Knorpeln glichen. Die mikroskopischen Bilder, die ich bei diesen Formolknorpeln erhielt, sind ebenfalls den oben bei der Ochronose beschriebenen zum Verwechseln ähnlich. Auch bei den Formolknorpeln sieht man im Ganzen eine diffuse bräunliche Färbung der Knorpel-Grundsubstanz mit denselben vorspringenden Knorpelzell-Territorien, die ich bei der Ochronose beschrieb (Fig. 6). Die Knorpelkapsel ist wiederum dann besonders schön mit braunem Pigment durchsetzt, wenn die Zelle selbst recht stark überladen ist; dann sieht man das körnige Pigment die Kapsel vielfach in radiären Streifen durchsetzen, die dann auch in die Knorpel-Grundsubstanz immer mehr divergirend zu verfolgen sind (Fig. 7, a und b). Ausser diesen regelmässigen kleinsten Körnerreihen sieht man das Pigment noch manchmal als mehr schwärzliche Streifen, die nur schwer in einzelne Pigmentkörnchen zu zerlegen sind, und keine so regelmässige Anordnung zeigen. Zu diesen intercellularen Pigment-Ablagerungen kommen dann noch Bilder, bei denen man an den zwei Polen der langgezogenen Knorpelzellen das bräunliche Pigment gehäuft sieht, welches von hier aus weit in die hyaline Grundsubstanz hineinragt, so dass man durchaus den Eindruck hat, es handele sich hier um pigmentbeladene Knorpelzell-Fortsätze. Die schon bei den ochronotischen Knorpeln gemachte Beobachtung,

dass das körnige Pigment sich in den Knorpelzellen vielfach aussen an die Zellkerne und an mehr oder weniger regelmässige Hohlräume innerhalb der Kerne anschliesst, kann auch bei den pseudo-ochronotischen Formol-Knorpeln gemacht werden. In vielen Fällen handelt es sich hier um Fett, mit dem das Formol-Pigment zum Theil Verbindungen eingeht, indem es die ausgefällten Fett-säure-Nadeln prachtvoll braungelblich imbibirt; zum grössten Theil aber handelt es sich um Vacuolen, in denen kein Inhalt, insbesondere kein Glykogen nachgewiesen werden kann. Die Zellkerne, welche noch nicht zu stark mit Pigment beladen sind, färben sich noch vollständig gut, ähnlich wie bei der ochronotischen Pigmentirung. Schon oben sagte ich, dass man neben schwärzlichem, deutlich gelbbraunes Pigment sehe. Mir fiel nun auf, dass beim Vermischen von reinem Blut mit Formol das Knorpel-Pigment mehr schwärzlich war; hatte ich aber das Blut erst faulig zersetzen lassen und vermischt dann dieses mit Formol, fand ich in viel grösserer Zahl gelbbräunliche Pigmentirung. Das frische, wie besonders auch das ältere Blut, wurden aber nach Zusatz von Formol vollkommen fest, sie vereinigten sich zu einer dem Glase so innig anhaftenden, etwas zähen, sehr consistenten Masse, dass es sehr schwer war, diese aus dem Glase wieder herauszubekommen. Schon frühere Untersucher, Benedicenti<sup>1)</sup> und Puppe<sup>2)</sup>, wiesen darauf hin, dass es sich hier um eine innige Verbindung des Formols mit den Eiweissen des Blutes handele. Ich fand nun, dass bei frischem Blut Formol im Wesentlichen Hämatin (mehr schwärzliches, schwarzbraunes Pigment), bei Zusatz aber von fauligem Blut vielfach Hämochromogen (mehr gelbbräunliches Pigment) auszufallen pflegt, mit anderen Worten: das Formol wandelt das Oxyhämoglobin in Hämatin, und das durch Fäulniss reducirete Oxyhäm-

<sup>1)</sup> Benedicenti: Ueber die Einwirkung des Formaldehyd, Hydragins und anderer reducirender Agentien auf den Blutfarbstoff: Archiv für Anatomie und Physiologie, 1897, S. 219.

<sup>2)</sup> Puppe: Ueber das Prinzip der Conservirung anatomischer Präparate in den „natürlichen“ Farben mittelst Formaldehyd, nebst Bemerkungen über die Verwerthbarkeit dieses Mittels beim forensischen Blut-Nachweis. Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin und öffentliches Sanitätswesen. 3. Folge, XVII, 2.

globin in Hämochromogen um. Sowohl in Reagensgläschchen-Versuchen, als auch an den Schnitten, erhielt ich spektroskopisch und mikrospektroskopisch durchaus die dem Vorigen entsprechenden Absorptions-Streifen, die Streifen des sauren Hämatin in Roth und Grün, wie die des Hämochromogen, einen schärfer contouirten Streifen rechts von D und einen schwächeren in der Nähe von E und b. — Ich möchte aber noch betonen, dass auch bei Vermischen von verhältnissmässig frischem, jedenfalls noch nicht faulig zersettem Blut, man auch gelbbraunes Pigment, allerdings in viel geringerem Maasse, vielfach nur ganz vereinzelt findet, das mikrospektroskopisch sich ebenfalls als Hämochromogen erweist. Dieses ist nicht verwunderlich, da ja der Sauerstoff sehr locker an das Hämoglobin gebunden ist, und schon geeignete leichte mechanische oder chemische Einflüsse ihn abzuspalten vermögen.

Diese Formol-Pigmente sind chemisch indifferent. Eine Umsetzung des Pigmentes in den Schnitten, z. B. des Hämatin in Hämochromogen, ist ohne schwerere Gewebs-Zerstörungen nicht möglich. Nach Einlegen der Formol-Pigmentschnitte in concentrirte Schwefelsäure oder rauchende Salzsäure von 180°, erhält man deutlich die Absorptions-Streifen des sauren Hämatoporphyrin, einer tief roth gefärbten Lösung, aus welcher beim Neutralisiren der Farbstoff sich in braunen Flocken abscheidet. Durch Methylenblau wird das pseudo-ochronotische Pigment, im Gegensatz zum ochronotischen, nicht verändert. Nachdem wir in der durch Formol-Einwirkung hervorgerufenen Pigmentirung eine der ochronotischen Pigmentirung so überaus ähnliche histologische Erscheinungsweise gesehen haben, das Vordringen von diffus gelöstem Farbstoff in zackig vorspringenden Knorpelzell-Inseln, das Niederschlagen von körnigem Pigment um die Knorpelzell-Kerne, -Kapseln und secundär zwischen die Knorpel-Grundsubstanz, bleibt uns nur noch übrig, nachzuweisen, dass das Pigment ausserhalb der Gewebe in Reagensglas-Versuchen mikroskopisch wirklich gelöst ist, und dass die körnige Form erst Folge der mechanischen und chemischen Einwirkung ist. In der That zeigt sich nach genügend langer Einwirkung von Formaldehyd auf Blut, dass der bei weitem grösste Theil des Pigmentes gelöst ist, und dass nur

ein kleiner Theil Pigment körnig um die Zellkerne oder an den Protoplasma-Körnern (Granula) der weissen Blutkörperchen niedergeschlagen ist. Also auch hier ist zu sehen, dass das diffuse Pigment zur körnigen Eindichtung mechanischer Concentration, bzw. chemischer Verbindung, vielleicht hier des Formols mit dem Eiweiss, bedarf. Die Aehnlichkeit dieses Vorganges mit dem bei der Ochronose beschriebenen liegt auf der Hand.

---

## IX.

### Ueber alimentäre Oxalurie.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts in Berlin.)

Von

Dr. Galileo Pierallini,  
Assistenten der med. Klinik in Florenz.

---

Fast alle bisherigen Angaben über die pathologische und physiologische Oxalurie gründen sich auf die von Neubauer angegebene und von Fürbringer und Czapek modifirte Methode; denn sie wurde von fast allen Autoren gebraucht, welche quäntitative Bestimmungen der Oxalsäure oder ihrer Salze in den Nahrungsmitteln und im thierischen und menschlichen Harn ausgeführt haben.

Wenn aber diese Methode bei einigen Nahrungsmitteln (im Allgemeinen bei Vegetabilien) auch zu gebrauchen ist, ist sie sicher ungenügend bei der Harn-Untersuchung.

Die Neubauer'sche Methode und ihre Modificationen kommen darauf hinaus, grosse Mengen von phosphorsaurem Kalk und sehr kleine Mengen von oxalsaurem Kalk durch Behandlung mit Essigsäure von einander zu trennen, in der Voraussetzung, dass der oxalsaure Kalk in Essigsäure ganz unlöslich ist. Aber schon im Jahre 1887 hat O. Nickel in einer unter E. Salkowski's Leitung ausgeführten Arbeit gezeigt, dass diese Voraussetzung nicht zutrifft, dass somit eine genaue Bestimmung unter den