

Anteflexio beschleunigt wird. So läßt sich auch erklären, daß in den von mir beobachteten Fällen von Anteflexio bei Vorhandensein von narbigen Veränderungen am Zungengrunde und sicheren Anzeichen einer bestehenden oder überstandenen Syphilis der Knorpel bereits die oben beschriebenen Zeichen einer vorgeschrittenen Degeneration bot. So waren beispielsweise in einem Falle zwei, in einem andern sogar drei durch fibröses Gewebe verbundene Knorpelinseln in dem umgeknickten Stück sichtbar. Dagegen fehlte an der Umbiegungs- bzw. Verwachungsstelle des Epithels jede Spur einer narbigen Veränderung; es lag also kein Grund vor, an dieser Stelle die Ursache der „Anteflexio“ zu suchen.

Fasse ich die Resultate meiner Untersuchungen nochmals zusammen, so ergeben sich folgende drei Hauptpunkte:

1. Am Kehldeckelknorpel machen sich in relativ frühem Alter Veränderungen regressiver Natur bemerkbar. In ausgesprochenen Fällen sieht man dann als Haupterscheinung eine Umbiegung des oberen Randes desselben nach vorne eintreten.

2. Durch gewisse Veränderungen des Atmungsapparates scheint dieser Prozeß gelegentlich eine Beschleunigung zu erfahren.

3. Sehr begünstigend wirken narbige Veränderungen am Zungengrunde, wie sie sich im Gefolge mancher Krankheiten, namentlich der Syphilis, darstellen.

---

#### L i t e r a t u r.

1. v. Hansemann, Über eine häufig bei Syphilis vorkommende Veränderung der Epiglottis. Verhandl. der Berliner med. Ges., 1896.
  2. Broesike, Lehrbuch der normalen Anatomie des Menschen.
  3. Stöhr, Lehrbuch der Histologie.
- 

### XV.

## Zur Kenntnis der Ochronose.

(Aus dem Pathologischen Institut Greifswald.)

Von

Dr. Felix Landois,

Erstem Assistenten am Institut.

---

Die Ochronose der Knorpel und Binde-substanzen gehört zu den seltensten Sektionsbefunden in der pathologischen Anatomie.

Nach den ersten Veröffentlichungen hatte es den Anschein, als wenn es sich bei dieser merkwürdigen Erkrankung lediglich um ein anatomisches Bild handelte, das klinisch nicht in die Erscheinung getreten und bisher als zufälliger Befund bei Sektionen aufgedeckt worden war. Erst in den letzten Jahren war man darauf aufmerksam geworden, daß bei solchen Individuen schon bei Lebzeiten im Harn gewisse Veränderungen vorhanden waren, die zu der Annahme berechtigten, daß die unter dem Namen Ochronosis bekannte Verfärbung der Knorpel und der Binde-substanzen höchstwahrscheinlich auf eine Stoffwechselanomalie zurückzuführen sei, und immer mehr wurde die Ansicht geltend gemacht, daß eine gewisse Beziehung, wenn nicht sogar ursächlicher Zusammenhang zwischen der eigenartigen Stoffwechselstörung, der sogenannten Alkaptonurie (Alkali und  $\alpha\pi\tau\omega$ ) und Ochronose bestehen müsse.

Virchow war der erste, der im Jahre 1866 das pathologisch-anatomische Bild der Ochronose in seinem Archiv beschrieben hat. Bei einem 67 jährigen Invaliden fand er als zufälligen Befund eine Schwarzfärbung aller Knorpel und Binde-substanzen, die mikroskopisch durch einen braunen Farbstoff, der in diffuser Form in den genannten Geweben verteilt war, hervorgerufen wurde, weswegen er diese Erkrankung mit dem Namen Ochronose ( $\omega\chi\rho\sigma$  gelb) belegte. In der gesamten Literatur des In- und Auslandes sind seit der ersten Veröffentlichung Virchows im ganzen nur elf Sektionsergebnisse publiziert, und in Wien ist überhaupt erst im Jahre 1902 der erste Fall dieser Art beobachtet worden. Es würde zu weit führen, wollte ich hier alle Einzelheiten aus der Literatur aufführen. Im großen und ganzen sind die makroskopischen und mikroskopischen Grundlagen der verschiedenen Autoren dieselben. Ich verweise deshalb auf die beigegefügte chronologische Übersicht, in der ich alle mir besonders beachtenswerten Momente zusammengestellt habe. Nur betreffs der Ätiologie dieser eigenartigen Erkrankung differieren die Ansichten der Autoren ganz außerordentlich, und auf diese Fragen werde ich im Verlaufe meiner Arbeit noch des genaueren eingehen.

Bei dem von mir jetzt zu beschreibenden Falle handelt es sich um den 47 jährigen Arbeiter W., der auf der Inneren Klinik (Prof. Minkowski) über ein Jahr wegen arthritischer Be-

schwerden behandelt war und bei dem Alkaptonurie festgestellt wurde. Herr Prof. Minkowski hat eingehend über den Urinbefund dieses Mannes berichtet, und ebenso sind von Gross und Allard an demselben Patienten „Untersuchungen über Alkaptonurie“ angestellt worden. Es liegen genaue Angaben in ihrer Arbeit über die Höhe der Homogentisinsäureausscheidung vor, so daß ich hier auf diese beiden Publikationen nur zu verweisen brauche.

**Anamnese:** Vater und Mutter sind im hohen Alter an unbekannter Ursache gestorben. Eine Schwester und ein Bruder leben und sind gesund. Patient selbst hat keine Kinderkrankheiten durchgemacht, will auch später bis zum Jahre 1892 nicht krank gewesen sein. Damals erkrankte er an Rheumatismus in allen Gelenken; dieselben sollen nicht geschwollen, jedoch sehr schmerzhaft gewesen sein, so daß er sich nicht bewegen konnte. Er lag den ganzen Winter 1892/93 zu Bett; als er im Frühjahr 1893 wieder aufstand, konnte er nur mit Hilfe von Krücken gehen. Später besserte sich sein Zustand so, daß er keinerlei Beschwerden von seiten der Gelenke mehr hatte. Im Jahre 1905 bekam er allmählich zunehmende Schmerzen in beiden Knien und Hüftgelenken, besonders rechts; es trat beim Gehen Knirschen in den Gelenken auf. Seit dem Sommer dieses Jahres konnte Patient nur mühsam gehen.

Auf eingehendes Befragen gibt der Kranke an, daß er zum ersten Male im Sommer 1892, als er sich erkältet hatte, bemerkte, daß sein Urin schwarz war. Derselbe soll schon schwarz bei der Entleerung gewesen sein. Nach einigen Tagen sei der Urin wieder hell gewesen. Später will der Patient nie wieder dunklen Urin gehabt haben bis zum Herbst dieses Jahres. Seit September wird der Urin beim Stehen dunkel. Der Patient weiß nicht anzugeben, ob in seiner Familie die gleiche Anomalie des Urins beobachtet ist. Jetzt führen ihn seine Gelenksbeschwerden ins Krankenhaus.

3. Dezember 1906. Kräftig gebanter, gesund aussehender Mann von gutem Ernährungszustand. In der linken Kniekehle ein faustgroßes Lipom. Das rechte Hüftgelenk ist fast vollkommen ankylotisch, Beugungsversuche sind sehr schmerzhaft; das Bein wird im Hüftgelenk leicht flektiert und etwas adduziert gehalten. Das rechte Kniegelenk befindet sich in geringer Beugstellung. Bewegungen sind mit starkem Knirschen begleitet. Das linke Hüft- und Kniegelenk ist weniger stark erkrankt. Beim Beugen in beiden Schultergelenken etwas Knarren, der rechte Arm kann nur bis zur Horizontale gehoben werden.

**Herz:** Töne sehr leise. An der Spitze hört man, sich nach der Aorta fortsetzend, ein leises systolisches Geräusch. Herztätigkeit regelmäßig.

**Lungen:** Grenzen wenig verschieblich, Atmung vesikulär.

Am 13. Januar 1908 bekam der Kranke unter erheblichem Temperaturanstieg eine heftige Drüenschwellung paralaryngeal auf der rechten Seite. Die Entzündung breitet sich flächenhaft am rechten Sternocleidomastoideus

Name des Autors	Alter und Geschlecht	Urin	Arthrit. Veränderung	Veränderungen am Herzen	Dauer der Urin-ausscheidung	Klinisch Gelenk-rheumatis-mus	Verfärbung der Haut
1. Virchow 1866	67 jähr. Mann	—	+	Aorta-verkalkungen	—	—	—
2. Bostroem 1891	44 jähr. Frau	—	+	Aortenklappen und Mitralis schwarze Kalkmassen	—	—	—
3. Hansemann 1892	41 jähr. Mann	Melanurie	— Nur rechtes Kniegelenk eröffnet	Schwarze Flecke in der Mitralis	18 Jahre	—	—
4. Hecker u. Wolf 1899	73 jähr. Mann	Melanurie	+	Aorta- und Mitralis-verkalkungen	11 Jahre	Seit seinem 25. Jahre Gelenk-rheumatismus	Verfärbung der Skleren
5. Heile 1900	36 jähr. Frau	—	—	Stenose und Verdickung der Mitral-klappe und der Aortensegel	—	—	—
6. Heile 1900	52 jähr. Frau	—	—	Verdickung und Stenose d. Mitralis	—	—	—
7. Albrecht 1902	47 jähr. Mann	Melanurie. Keine Alkalaptionsäuren	— besond. betont	Keine Veränderungen	—	—	Verfärbung der Ohrmuscheln

8.	Osler 1904	57 jähr. Mann	Melanurie Alkapton	nicht seziert	Mehr als 10 Jahre	—	Nase, Wangen, Skleraflecke, Ohren
9.	Osler 1904	49 jähr. Mann Bruder	Melanurie Alkapton		—	—	Skleraflecke, Ohren
10.	Wagner 1904	67 jähr. ledige Köchin	—	+	—	Rheumatis- mus	—
11.	Frank M. Pope 1906	47 jähr. Frau	Melanurie. Keine Alkaptonurie	—	5 Jahre	—	Starke Verfä- rbung d. Gesichtes u. d. Nägel
12.	L. Pick 1906	77 jähr. Frau	—	+	—	Gicht	Starke Verfä- rbung d. Gesichtes
13.	Clemens & Wagner 1907/1908	31 jähr. Mann	Melanurie Alkaptonurie	—	Seit 6 Wochen	—	—
14.	Landois 1908	47 jähr. Mann	Melanurie Alkaptonurie	+	1892 zuerst bemerkt. Angeblich Sistierung bis Herbst 1906	Arthritische Beschwerden seit 1892	Leichte Verfä- rbung der Fingernägel

und nach dem Jugulum aus. Verlegung auf die chirurgische Klinik, wo der Abszess gespalten wird. Tod an Herzschwäche am 25. Januar 1908.

Die klinische Diagnose lautete: Alkaptonurie. Arthritis alcaptonurica, Ochronose. Letztere wurde auf Grund des Gelenkbefundes, sowie des Verhaltens der Finger- und Fußnägel, die einen leicht bräunlichen Ton in der letzten Zeit angenommen hatten, gestellt (siehe die Arbeit).

Die am nächsten Tage von mir vorgenommene Sektion bestätigte die Diagnose: Ochronose.

Das Greifswalder Pathologische Institut ist in der Lage das vollständige Skelett dieses Mannes zu besitzen, so daß über alle Teile der Knochen und Knorpel Aufschluß erhalten werden konnte.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Ochronosis. Phlegmone colli lateris dextri usque ad M. sternocleidomastoideum. Atheromatosis nigra Valvulae Aortae et Mitralis et Intimae Aortae. Concrementa renis sinistri et Prostatae nigra. Struma parenchymatosa. Arthritis deformans.

Ich lasse die wichtigsten Punkte aus dem Sektionsprotokolle folgen:

Mittelgroße, kräftig gebaute Leiche eines Mannes in den besten Jahren, mit gut ausgebildetem Fettpolster, kräftiger Muskulatur, starkem Knochenbau. Die Kniegelenke sind aufgetrieben. An der rechten Halsseite befindet sich eine lange Operationswunde, die mit Eitermasse belegt ist und bis auf die Faszie herabreicht. Die Skleren sind gleichmäßig weiß, die Nägel der Finger leicht braun gefärbt, die Fußnägel zeigen jetzt keine anormale Pigmentation mehr.

Gleich bei Freilegung des Brustbeins und der Rippen fällt auf, daß die letzteren durch ihr Perichondrium eine tief dunkle Farbe durchschimmern lassen, die sich mit dem Ansatz der Rippen an das Brustbein scharf absetzt. Auffallend ist beim Schneiden der Knorpel ihre Konsistenz. Es springen überall kleine Splitterchen ab und jetzt kommt auf dem Durchschnitt eine tief schwarze, ebenholzartige Beschaffenheit zutage. Die Schnittfläche ist glatt und glänzend und die Farbe mit Ausnahme eines kleinen zentralen Verknöcherungsherdess ganz gleichmäßig verteilt, so daß man nicht sagen kann, ob ein Unterschied in der Intensität zwischen Zentrum und Außenschicht des Rippenquerschnittes besteht. Anders verhält sich die Sache, wenn man mit dem Messer eine ganz dünne Scheibe abschneidet und dieselbe gegen das Licht hält. Da zeigt sich, daß die Randzone nicht schwarz, sondern dunkelbraun erscheint, während die Mitte des Durchschnittes hellgelb ist. Die Bandscheiben und das Lig. spinale der Wirbelsäule sind ebenfalls tief schwarz verfärbt, sodaß die weißgrauen Wirbelkörper immer durch eine schwarze Schicht voneinander getrennt sind, wodurch im wahrsten Sinne des Wortes eine „Schilderhauszeichnung“ hervorgerufen wird. Auf der Sägefläche durch die Wirbelsäule wird dieses Bild fast noch anschaulicher als bei der Betrachtung von außen und fehlt nur an einigen völlig ossifizierten Intervertebralscheiben. Überall, wo am Becken Knorpel und knorpelähnliche Substanzen vorhanden sind, wie an der Symphyse, an den Sitzhöckern, an den Spinae iliacae sind auf dem Knochen schwarze Beläge vorhanden. Die Knorpeln des Kehlkopfes und der Trachea

sind ebenfalls schwarz, und zwar von außen ganz gleichmäßig tingiert. Auf dem Durchschnitt zeigt sich jedoch, daß diese Verfärbung nicht so ganz homogen ist, sondern daß der Ringknorpel, der zum Teil verknöchert ist, nur im Bereiche seiner knorpeligen Substanz eine intensiv schwarze Tinktion angenommen hat, die sich von dem Rot der Knochenspongiosa scharf abhebt. Ebenso sind auf der Schnittfläche die Trachealknorpeln in der Mitte und an den Rändern, wo das gefäßhaltige Perichondrium anstößt, schwarz, während der übrige Teil frei geblieben ist. Die deutlich schwärzlichgraue Färbung der Epiglottis gibt nur Anlaß, auf diesen Befund für künftige Fälle zur sicheren Diagnosestellung *intra vitam* hinzuweisen.

Sehr beachtenswert sind die Befunde an den verschiedenen Gelenken.

Während die überknorpelten Flächen an den Fingern und Zehen glatt sind und eine vollständig normale weißgraue Farbe zeigen, sind die Veränderungen an den großen Gelenken, was Gestalt und Tinktion anbetrifft, ganz bedeutende.

Beide Humerusköpfe, um mit den Schultergelenken zu beginnen, befinden sich im Zustande einer sicheren Arthritis deformans. Sie sind vollständig plattgedrückt und während in der Mitte die überknorpelte Fläche fast ganz oder teilweise abgeschliffen ist, so daß hier der graue glatte Knochen zum Vorschein kommt, sind die Ränder des Knorpels stark gewulstet und hängen über, wodurch das Collum humeri vollkommen verkürzt erscheint. Hier, sowie an den Corpora libera des einen Schultergelenkes ist die Verfärbung wieder vorhanden und die Farbe nuanciert sich von tiefstem Schwarz zum mehr hellen Rauchgrau. Auch die Gelenkflächen der Scapula sind völlig von Knorpel entblößt. Genau dasselbe Aussehen hat der linke Femurkopf, während der rechte intakt, gleichsam aus Ebenholz gedreht zu sein scheint. Ebenso sind auch die beiden Gelenkpfannen des Beckens tiefschwarz und völlig glatt.

Ganz besonders prägnant sind die Verhältnisse an den beiden Kniegelenken. Hier ist die überknorpelte Fläche des unteren Femurendes an den Rändern stark gewulstet und aufgetrieben, während in der Mitte eine Abschleifungsfläche von etwa Zweimarkstückgröße vorhanden ist, in deren Grunde der an dieser Stelle dunkelbraun verfärbte Knochen hervorsieht, eingerahmt von tiefschwarzer Knorpelsubstanz. Auf den korrespondierenden Flächen der Patella liegen dieselben Abschliffsfacetten. An den Kondylen der Ober- und Unterschenkel der beiden Kniegelenke zeigen sich gleichfalls von Knorpel entblößte Partien; der Knochen liegt hier in einer Ausdehnung von  $3:1\frac{1}{2}$  cm, durch eine braune Färbung charakterisiert, frei zutage. Während nun im oberen Teile des Gelenkes die Farbe eine mehr rauchgraue ist, hat der Knorpel an den Kondylen ein ebenholzartiges Aussehen bekommen. Die Menisci der Kniegelenke variieren in ihrer Verfärbung zwischen hellem Grau und tiefem Schwarz. Auffallend ist im Gegensatz zu der weißen Farbe der Synovialhaut der übrigen Gelenke die tief braune bis schwarze Tinktion der Kniegelenkmembran auf beiden Seiten. Diese wird erst verständlich durch die mikroskopische Untersuchung, welche ergibt, daß das Bindegewebe in dichtester Weise von kleinen Knorpel-

splitterchen durchsetzt ist, die von dem ochronotischen Gelenkknorpel abgerieben sind (siehe mikroskopischen Befund).

Die Ohr- und Nasenknorpel zeigen dieselbe schwarze Verfärbung. Überall dort, wo sich an Knochenvorsprüngen die Sehnen der größeren Muskeln ansetzen, wie z. B. am Tuberculum majus und minus des Humerus sind die Ansatzstellen pechschwarz im Gegensatz zu den Sehnen, deren Aussehen ein mehr rauchgraues ist.

Die Farbe der Knochen ist keine einheitliche. Während an den Röhrenknochen die Färbung eine mehr hellbraune ist, ist dieselbe an den platten Knochen, so am Schädel, vorwiegend aber am Becken, eine dunkelbraune.

An den Zähnen ist das Dentin ockergelb gefärbt, so auffallend, daß man in Zukunft an der Wurzel eines extrahierten Zahnes allein beim Lebenden die Krankheit erkennen könnte.

Ganz ähnlich, wie er schon bei anderen Fällen früher beschrieben worden ist, war auch hier der Befund am Herzen. An der Aorta sind die einzelnen Segel mit einem glatten, zarten Rande ausgestaltet. An ihrer Insertionsstelle sind dieselben mit Kalk inkrustiert, und zwar so reichlich, daß die Taschen der Segel vollständig ausgefüllt sind. Es ist nun bemerkenswert, daß diese Kalkkonkremente tief schwarz gefärbt sind und daß diese schwarze Verkalkung längs des Ansatzes der Segel auf die Intima der Aorta sich forterstreckt, die selber in toto eine diffuse rauchgraue Farbe erhalten hat. In dieser so beschaffenen Intima liegen vereinzelte verkalkte, atheromatöse Stellen, die ebenfalls pechschwarz tingiert sind.

Lungen, Milz, Nieren, kleine Beckenorgane, Magen, Leber, Darm und Pankreas zeigen keine Abweichungen von der Norm. An den Nebennieren fällt die Intermediärzone durch stärkere Verfärbung auf; in der Prostata und dem Becken der linken Niere liegt ein freibewegliches schwarzes Kalkkonkrement.

Die Schilddrüse ist vergrößert, sie wiegt 125 g und bietet makroskopisch und mikroskopisch das Bild der Struma parenchymatosa.

Dura mater ohne Pigmentierung, Gehirn ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: Die Untersuchung geschah vorwiegend an frischen, mit dem Gefriermikrotom hergestellten Schnitten, aber auch an gefärbten Objekten, die mit Hämatein-Eosin, Methylenblau, Thionin behandelt waren.

Rippenknorpel: Die Interzellulärsubstanz der Knorpel ist stark aufgefaserter. Die Knorpelzellen sind am Rande nahe am Perichondrium äußerst klein und liegen hier dichter aneinander als in der Mitte, wo sie wesentlich größer sind und sich durch besonders schöne Kapseln auszeichnen. Das ganze Gewebe ist mit einem braunen Farbstoff in diffuser Weise imbibierte, und zwar in der Art, daß der Rand des Knorpeldurchschnittes eine dunkelbraune Färbung angenommen hat, während die Mitte sich durch einen hellbraunen Farbton auszeichnet. Überall dort, wo die Grundsubstanz aufgefaserter ist, ist auch die Pigmentierung am stärksten. Verschiedentlich liegen in der Interzellulärsubstanz verstreut kleinste Knorpelzellen, an denen eine Scheidung in Kapsel



und Zelle nicht mehr möglich ist. Diese Zellen, die im Begriffe sind, in die Interzellulärsubstanz aufzugehen, heben sich von der Grundsubstanz durch eine besonders intensive braune Farbe ab, ohne daß jedoch der Farbstoff hier in Gestalt von amorphem Pigment abgelagert ist. Die normalen Knorpelzellen sind nicht besonders deutlich tingiert. An keiner Stelle war in der Knorpelsubstanz körniger Farbstoff nachweisbar, im Gegensatz zum Perichondrium, in dem amorphes Pigment von rostbrauner Farbe abgelagert ist.

Die Gelenkknorpel zeigen das Bild der diffusen Verfärbung. Nur ist hier die Verteilung der braunen Farbe eine sehr ungleichmäßige, indem einige Partien, die dem Knochen unmittelbar aufliegen, stärker imprägniert sind, während andere wieder jeglicher Pigmentierung entbehren.

An den Trachealknorpeln findet man diffus und amorph den Farbstoff verteilt. Letzteren wieder nur im Perichondrium.

Ganz im Gegensatz zu diesen Bildern steht der Nasenknorpel. Hier ist der Farbstoff vorwiegend als Pigment vorhanden. Die Imprägnation von Zellen und Kapseln ist so stark, an einigen Stellen, daß infolge dieser rostbraunen Haufen jede Einzelheit der Zell- und Kapselstruktur verwischt ist. Nur ganz vereinzelt liegen auch kleine Farbstoffpartikel in der Grundsubstanz zerstreut.

**Kehldeckel:** Das Knorpelgewebe des Kehldeckels ist, wie bekannt, außerordentlich zellreich. Die einzelnen Knorpelzellen liegen so dicht aneinander, daß von der Grundsubstanz nur wenig zu sehen ist. Von dem Perichondrium ziehen bald mehr, bald weniger feine elastische Faserzüge in dieselben ein. Längs dieser Züge setzt sich das Pigment des Perichondriums, das sehr dicht angeordnet ist, in die Knorpelsubstanz hinein, und dort ist die Pigmentanhäufung am stärksten, wo die meisten Fasern in der Interzellulärsubstanz liegen. Die Mitte des Knorpels ist frei von Farbstoff. Im allgemeinen sind die Kapseln der Knorpelzellen sowie letztere selber nicht gefärbt. Nur an vereinzelter Stellen hat das Pigment der Grundsubstanz, und zwar dort, wo es besonders dicht liegt, auf die Kapseln übergegriffen. Besonders bevorzugt sind die in Atrophie begriffenen Zellen mit ihren Umhüllungen. Eine diffuse Verfärbung ist nicht vorhanden.

Ganz im Gegensatz hierzu steht der Faserknorpel vom Ohr. Hier ist keine Spur von amorphem, körnigem Pigment, weder im Perichondrium noch in den Knorpelzellen und der Grundsubstanz vorhanden. Vielmehr ist hier die Interzellulärsubstanz mit einem diffusen, auffallend orangefarbenen Farbstoffe getränkt, der an die Fasern gebunden ist und dementsprechend am Rande, wo dieselben am dichtesten liegen, auch am intensivsten ist. Hier sind auch die Knorpelkapseln und vereinzelt die Knorpelzellen diffus braun imprägniert.

Sehr auffallend ist der Befund an den beiden Synovialmembranen der Kniegelenke, die sich, wie erwähnt, durch eine schwarze Tüpfelung auszeichneten. Die Synovialmembran besteht aus einem zarten, sehr zellreichen Bindegewebe, dessen Zellen teils rund, teils spindlig sind. In ihr ist nun haufenweise reichlich rotbraunes Pigment abgelagert, das sowohl in den Zellen selber liegt, als auch in der zarten Interzellulärsubstanz. Am auffallendsten ist aber,

daß überall in den Lymphspalten des Gewebes teils größere (1 mm lange), teils kleinere Knorpelstückchen bis hinab zu den feinsten Splitterchen liegen, die sich durch eine intensiv braune Farbe von der Umgebung abheben. An den größeren Partikelchen, die eckige, scharfkantige Begrenzungen aufweisen, ist deutlich die Struktur (Knorpelzellen mit ihren Kapseln) vorhanden.

Diese Knorpelsplitter sind durch den deformierenden Prozeß an den beiden Kniegelenken von dem Knorpel losgerissen, sie sind in die Lymphbahnen gekommen und hier schließlich in die Spalten der Synovialmembran hineingeschwemmt, wo sie dann allmählich eingeheilt sind. Virchow, der einen ähnlichen Befund erhoben hat, hat die Knorpelstückchen als Ecchondrosen erklärt, und Wagner hält dieselben (Fall 1) für Inseln, die durch Metaplasie von Bindegewebe zu Knorpel entstanden sind. Es ist möglich, daß die Befunde in diesen früheren Fällen andere gewesen sind als in meinem. In den Sehnen, Bandscheiben und Menisci ist nur diffuser Farbstoff abgelagert, dasselbe gilt von der Substantia ossea der Knochen. In der Aorta liegt sowohl in der Intima wie in der Media rostbraunes Pigment, immer zu kleinen Häufchen angeordnet, hier und da zerstreut. Die Untersuchung von Leber, Milz und Pankreas ergab nichts Pathologisches und nirgends Pigment. In den Nieren ist in den gewundenen Harnkanälchen an ein paar Stellen der etwas kolloide Inhalt leicht braun verfärbt.

In den Nebennieren ist in der Intermediärzone reichlich körniges Pigment vorhanden. Überhaupt erscheint diese Schicht etwas breiter als unter sonstigen Verhältnissen.

Mikrochemisch konnte mit Ferrozyankalium und Salzsäure kein Eisen in dem Farbstoff gefunden werden. Mit Methylenblau und Thioninlösung trat eine deutliche Grünfärbung der braunen Partien auf.

Aus der makroskopischen Beschreibung geht also hervor, daß die Schwarzfärbung der Knorpel keine einheitliche ist, wie dies auch schon von früheren Untersuchern hervorgehoben ist. Besonders gilt dies von den Knorpeln der verschiedenen Gelenke. So sind die Finger- und Fußgelenke im Gegensatz zu den großen überhaupt nicht verändert, und andererseits ist die Verfärbung der großen Gelenke in ihrer Intensität nicht einheitlich. Was nun die Verteilung des Farbstoffes mikroskopisch anbetrifft, so ist für dieselbe auch hier keine Norm aufzustellen; denn das körnige Pigment und die diffuse Braunfärbung finden sich ohne jede Regel, bald einzeln, bald kombiniert im hyalinen, im elastischen und im Bindegewebsknorpel zerstreut, ganz unabhängig davon, ob der Knorpel pathologische Auffaserungen zeigt oder nicht. In den Kupffer'schen Sternzellen der Leber, ebenso im Bindegewebe der Nieren war kein Pigment vorhanden, wie das von anderer Seite beschrieben ist. Über die Natur des Farbstoffes ist nichts zu ermitteln; man

kann nur soviel sagen, daß er kein Eisen enthält, und damit nähern wir uns der wichtigsten Frage, der Herkunft des Pigments und der Ätiologie dieses gesamten Krankheitsbildes Ochronose überhaupt.

Seit der ersten Beobachtung Virchows hat das höchste Interesse der Forscher dieses Problem angeregt, und es sind eine ganze Reihe von Hypothesen aufgestellt, die diese eigenartige Schwarzfärbung der Knochen und der Binde-substanzen erklären sollten. So glaubte Virchow, daß es sich um eine Imbibition mit Hämatin infolge einer „chromatischen Dyskrasie“, d. h. einer besonderen Beziehung der schon vorher veränderten Gewebe zu dem Farbstoff handelte; daß dieselbe aber im Grunde genommen analog sei der Knorpel- und Bandscheibenpigmentation im hohen Alter. Bei einem bejahrten Manne habe diese Alterserscheinung nur einen ganz ungewöhnlichen hohen Grad angenommen. Bostroem ist der Ansicht, daß lediglich in dem Zerfall von Erythrocyten und damit Freiwerden des Blutfarbstoffes die Ursache für die Pigmentation zu suchen sei und daß dieselbe unabhängig wäre von den Einflüssen des Alters und der Beschaffenheit der Gewebe, eine Anschauung, für die das Alter der von ihm seziierten Leiche (44 Jahre) sprach.

Hecker und Wolf sowie Heile rechnen den Farbstoff zu der Gruppe der Melanine, die vom Blute her in gesundes und erkranktes Gewebe abgelagert wird. Im Gegensatz dazu steht Salkowsky, der den Harn des von Hansemann beschriebenen Falles untersucht hat. Er kann keinen Zusammenhang mit den Melaninen auffinden.

Auf ein ganz anderes Arbeitsgebiet wurde die Untersuchung über diese Frage verlegt, als H. Albrecht, Wien, unter Mitwirkung von Zdarek im Jahre 1902 die Vermutung aussprach, daß die Ochronose im engen Zusammenhang stehen müßte mit der von Boedecker 1859 zuerst beschriebenen Stoffwechselanomalie, der Alkaptonurie.

Bei dieser von Wolkow und Baumann 1891 genau analysierten Stoffwechselstörung werden die aus dem Tyrosin und dem Phenylalamin gebildete Homogentisinsäure und die Uroleucinsäure, die beim normalen Menschen weiter gespalten werden, nicht mehr abgebaut. Es tritt beim Alkaptonuriker eine Hemmung bei der Oxydation dieser Substanzen ein, und ähnlich wie beim Diabetiker der Zucker nicht umgesetzt wird, kommen bei dieser Stoffwechselanomalie die Homogentisinsäure und die Uroleucinsäure in den Kreislauf und werden schließlich im Urin zur Ausscheidung gebracht. Nach der Ansicht von Albrecht können diese Alkaptonsäuren sich dann im Knorpel und in der Aorta mit der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid nach einem noch nicht genauer bekannten Modus verbinden und schließlich die Schwarzfärbung dieser Substanzen bewirken.

Die Versuche von Z d a r e k , in A l b r e c h t s Falle, die Alkaptonsäuren nach dem von W o l k o w und B a u m a n n angegebenen Verfahren aus dem in der Blase der Leiche sich noch befindendem Urin (20 ccm) darzustellen, schlugen fehl. Der Körper, den Z d a r e k schließlich isolieren konnte, hatte große Ähnlichkeit mit der Uroleucinsäure, enthielt aber weniger Sauerstoff und außerdem Stickstoff.

Angeregt durch diese neue Auffassung von dem Wesen der Ochronose hat O s l e r zwei weitere Fälle von Alkaptonurie im Jahre 1904 mitgeteilt, bei denen — es handelte sich um zwei Brüder — bei Lebzeiten infolge von Vererbung der Skleren, der Ohrmuscheln und bei dem ältesten auch des Handrückens die Diagnose auf Ochronose gestellt wurde. Doch konnte dieselbe nicht durch einen Sektionsbefund bestätigt werden.

Gegen diese Anschauung A l b r e c h t s , des Zusammenhanges von Alkaptonurie und Ochronose, die noch durch die Mitteilung von O s l e r befestigt war, wendet sich L. P i c k , der bei einer 77 jährigen Frau schon bei Lebzeiten die Diagnose auf Ochronose gestellt haben will, der aber den Urin auf Alkaptonurie nicht untersucht hat. Er betont in seiner Polemik gegen A l b r e c h t , daß diesem der tatsächliche Nachweis von Alkaptonsäuren nicht gelungen sei und daß es Sektionsbefunde gäbe, die bei Alkaptonurikern keine Ochronose zutage gefördert hätten. Ganz besonders aber stützt er sich auf die Mitteilung von L e o L a n g s t e i n , der den Harn des von H a n s e m a n n 1892 seziierten Falles zwölf Jahre später vergeblich auf Homogentisinsäure und Uroleucinsäure untersucht hat, sodann darauf, daß L a n g s t e i n in den Knorpeln der von ihm ( P i c k ) beobachteten 77 jährigen Frau keine Alkaptonsäuren nachweisen konnte. Gegen die letzten beiden, besonders stichhaltig erscheinenden Gründe, muß nun, wie das von G r o s s und A l l a r d schon mit Recht geschehen ist, eingewendet werden, daß die Homogentisinsäure des Harns, die über zwölf Jahre in einer zugeschmolzenen Glasröhre aufbewahrt war und tief schwarz aussah, längst zersetzt war. Denn ihre Versuche in dieser Richtung haben gelehrt, daß in Urinen, die bei Luftabschluß aufbewahrt und mit Chloroform versetzt sind, schon nach ganz kurzer Zeit die Homogentisinsäure verloren geht. Ebenso wenig ließ sich in dem von mir beschriebenen und von G r o s s und A l l a r d chemisch untersuchten Falle von Alkaptonurie und Ochronose in den Knorpeln und Organen Homogentisinsäure auffinden. Dieser Nachweis ist damit überhaupt unmöglich, und somit fällt auch dieser Einwand P i c k s weg. C l e m e n s hat auf den Zusammenhang von Alkaptonurie und Ochronose bei einem 31 jährigen Manne hingewiesen, hält aber auch andererseits die Entstehung der O c h r o n o s e durch Melanogene möglich. In diesem Sinne drückt sich auch sein Schüler W a g n e r , der die genaue Bearbeitung des Materials vorgenommen hat, aus, indem er am Schlusse seiner Arbeit in der Zusammenfassung schreibt: „Die Ochronose kann kombiniert sein mit Alkaptonurie. Beide haben vielleicht die gleiche Stoffwechselanomalie zur Ursache. Doch ist nicht eines jeweils Voraussetzung des andern.“

W a g n e r war es nicht gelungen, die Homogentisinsäure rein herzustellen. „Gefunden ist“, so schreibt er, „eine Substanz, die alle charakteristischen Re-

aktionen der Homogentisinsäure gibt.“ Wegen fehlender Pigmentierungen konnte bei Lebzeiten die Diagnose nicht auf Ochronose gestellt werden.

Auf Grund der Anwesenheit von Homogentisinsäure im Urin, die in großen Mengen gewonnen wurde, ferner einer geringen Verfärbung der Nägel und aus dem Vorhandensein von Gelenkaffektionen, die sich „jeder Therapie gegenüber unzulänglich erwiesen“ und auf die ich später noch genauer zu sprechen komme, wurde auf der Greifswalder medizinischen Klinik zum ersten Male zielbewußt die Diagnose auf Ochronose gestellt und durch die Sektion bestätigt. Dadurch unterscheidet sich dieser Fall besonders von den früher beschriebenen. In Betracht kommen nur noch die beiden Alkaptonuriker von Osler, die auch sicher Ochronose hatten, bei denen aber der endgültige Beweis durch die Sektion nicht erbracht werden konnte.

Nachdem Gross und Allard die Homogentisinsäure rein in großen Mengen dargestellt hatten, lag es nahe, experimentell die Ochronose zu erzeugen, was ihnen in der Tat auch gelungen ist. An Knorpeln, die sie in eine farblose Homogentisinsäure-Lösung brachten, konnten sie nach einiger Zeit dieselbe typische Schwarzfärbung hervorrufen, wie sie bei der Ochronose in Wirklichkeit vorkommt.

Damit ist der Beweis, daß die Ochronose der Folgezustand der Alkaptonurie ist, endgültig erbracht, und die von L. Pick angeführten Einwände, daß die Schwarzfärbung der Knorpel und der Binde-substanzen durch Absorption geringer Mengen von Karbolsäure entstünden — es handelte es sich um protrahierte Umschläge von Karbolsäure-Lösung um ein altes Ulcus cruris —, unter Hinweis auf eine ähnliche Beobachtung von Frank Pope, sind hinfällig geworden.

Wie sind nun aber die Fälle zu erklären, bei denen bei Lebzeiten Alkaptonurie beobachtet ist, aber keine Ochronose an der Leiche bestand, wie sie von Fürbringer und von Moraczewski mitgeteilt sind? Die Frage ist in folgendem Sinne zu beantworten. Einmal sind diese Sektionsbefunde zu einer Zeit mitgeteilt worden, als man die Homogentisinsäure, die erst 1891 von Wolkow und Baumann aufgefunden wurde, noch nicht kannte. Sodann braucht durchaus nicht jeder Alkaptonuriker Ochronose zu haben. Wenn nämlich die Ausscheidung der Alkaptonsäuren erst seit

kurzem bestanden, ist es zu der Verfärbung der Knorpel eben noch nicht gekommen. Wohl aber muß jeder Ochronotiker unbedingt Alkaptonurie haben. In allen Fällen in der Literatur, bei denen der Harn sachverständig beurteilt ist, von 12 Sektionsfällen sechsmal, bestand auch eine Schwarzfärbung, und es ist auf Grund der Untersuchungen von Gross und Allard mit aller Sicherheit anzunehmen, daß in ihnen die Alkaptonsäuren vorhanden waren.

Eine besondere Beschreibung verdienen die Veränderungen an den Gelenken, die in mehreren früheren Fällen gefunden sind, in andern Fällen wieder nicht. Es ist auffallend, daß unter den zwölf bis jetzt bekannten Sektionsberichten von Ochronose bei sechs das Bild der Arthritis deformans oder des Malum senilae coxae vorhanden war. Ich glaube, man darf dies nicht als zufälligen Befund ansehen, sondern als ein charakteristisches Merkmal bei der Ochronose, das auch Gross und Allard bei ihrer Diagnosenstellung gestützt hat. Diese vorzeitige Veränderung der Gelenkknorpel bei dem 47 jährigen Manne wird mit aller Bestimmtheit durch die im Blute kreisende Homogentisinsäure herbeigeführt, die den Knorpel derart schädigt, daß er schneller als sonst dem Abschleifungsprozesse anheimfällt. Einen scheinbaren Widerspruch, der darin begründet liegt, daß nicht bei allen Sektionsfällen Arthritis deformans vorgelegen hat, glaube ich durch die Auffassung beseitigen zu können, daß es erst einer langen Zeit bedarf, bis der Knorpel durch die Homogentisinsäure-Wirkung ernstliche Störungen erleidet. Vor allem aber ist der Prozentgehalt derselben ausschlaggebend. Bei diesem Manne war zeitweise während 24 Stunden die Homogentisinsäure-Ausscheidung 12 bis 14 g, bisweilen sogar 16 bis 18 g, ganz im Gegensatz zu den Resultaten der meisten anderen Untersucher, die über Alkaptonurie gearbeitet haben. Durch die Kombination dieser beiden genannten Faktoren erkläre ich mir das Vorhandensein der ungewöhnlich schweren arthritischen Veränderungen dieses erst 47 Jahre alten Mannes, sowie auf der andern Seite bei kurzdauernder Einwirkung und niedrigem Prozentgehalt der Homogentisinsäure das Fehlen der Gelenkerscheinungen in den sechs übrigen Mitteilungen in der Literatur. In diesem Sinne sind vielleicht auch die Herzerkrankungen der Klappen, die fast in allen Fällen beobachtet sind, auf-

zufassen, die dann durch Quellung der Intima, in der nach M ö r n e r s Untersuchung Chondroitinschwefelsäure vorkommt, zustande kommen. Bis zu einem gewissen Grade hat also Heile Recht, wenn er von einer gichtisch-rheumatischen Diathese bei dieser Erkrankung spricht.

Wenn nun die im Blute zirkulierende Homogentisinsäure dasjenige Agens ist, das diese schwere Störung der Knorpel herbeiführt, so darf man vielleicht noch einen Schritt weiter gehen und die Frage aufwerfen, ob überhaupt das Krankheitsbild der Arthritis deformans schlechtweg als Alterserscheinung aufzufassen ist oder ob nicht auch hier ähnliche Verhältnisse wie bei der Ochronose vorliegen. Dies hat nun meinen Chef, Herrn Geheimrat G r a w i t z, zu der Vermutung geführt, daß die gewöhnliche Arthritis deformans mit einiger Wahrscheinlichkeit ebenfalls als eine Stoffwechselanomalie aufzufassen ist, bei der irgendwelche farblose, sonst aber in ihrer Wirkung der Homogentisinsäure ähnliche Eiweißstoffe in die Zirkulation kommen und hier eine Auffaserung der Knorpelsubstanz herbeiführen. Möglicherweise gelingt es einmal, durch systematische Stoffwechseluntersuchungen an solchen an Arthritis deformans leidenden Menschen über dieses bisher stiefmütterlich behandelte und kurzweg auf senile Involution zurückgeführte Krankheitsbild Aufschluß zu erhalten.

---

### L i t e r a t u r.

1. Virchow, Rudolf, Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Teile. Dieses Archiv Bd. 37, 1866, S. 212.
2. Bostroem, E. Über Ochronose der Knorpel. Int. Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Festschrift zu Rudolf Virchows 70. Geburtstage. Berlin 1891.
3. Hansemann, D., Über Ochronose. Berliner Klin. Wochenschr. 1892, Nr. 27, S. 660.
4. Hecker und Wolf, Ein Fall von Ochronose. Festschrift zur Feier des 50jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. Dresden 1899.
5. Heile, Über die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel. Dieses Archiv 1900, Bd. 160.

6. Albrecht, Über Ochronose. Zeitschrift für Heilkunde Bd. 23, 1902, S. 366; und Zdarek, E., Über den chemischen Befund bei Ochronose der Knorpel.
7. Osler, Ochronosis. The Lancet 1904, vol. I, p. 10.
8. Wagner, A., Beitrag zur Kenntnis der Ochronose. Inaug.-Diss., Freiburg 1904.
9. Pope, M., Frank, A case of ochronosis. The Lancet 1906, vol. I, p. 24.
10. Pick, Über die Ochronose. Berliner Klin. Wochenschr. 1906, Nr. 16.
11. Clemens, Verhandlung der Innern Medizin, 1907. Diskussion zur Alkaptonurie.
12. Wagner, A., Über Ochronose. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 65, H. 1 u. 2, 1908.
13. Langstein, Leo, Zur Kenntnis der Ochronose. Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. IV. Bd., 1904, S. 145.
14. Wolkow und Baumann, Über das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschrift für physiol. Chemie 1891, S. 228.
15. Fürbringer, B. P., Über einen Fall von Alkaptonurie. Berliner Klin. Wochenschr. 1875, Nr. 23.
16. v. Moraczewski, W., Ein Fall von Alkaptonurie. Zentralblatt für innere Medizin 1896, Bd. 17, S. 177.
17. Langstein, Leo, Zum Chemismus der Ochronose. Berliner klin. Wochenschr. 1906, S. 597.
18. Minkowski, O., Über Alkaptonurie. Med. Klinik 1907, Nr. 1.
19. Gross, O., und Allard, E., Untersuchungen über Alkaptonurie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 64, H. 3 u. 4, 1907.
20. Dieselben, Alkaptonurie und Ochronose. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Med. und Chir., 1908.
21. Dieselben, Alkaptonurie und Ochronose. Deutsche Med. Wochenschrift 1908. (Vortrag)

---

## XVI.

### Die Trunksucht als Todesursache in Basel in den Jahren 1892—1906.

Von

Dr. med. Rud. Pfister.

Mit 3 Kurven im Text.

---

Die Zahl der an „Altersschwäche“ zu Grunde gehenden Individuen ist in unsern Kulturländern relativ so klein, daß man sich