

daß intrazellulär breitfaserige Fragmente wahrzunehmen sind, welche regellos im Innern des Zellkörpers verlaufen. Diese breitfaserigen Fragmente scheinen die Bruchteile des Achsenzyinders der zugrunde gegangenen Zelle zu sein.

Aus der Schilderung der einzelnen Zellveränderungen des ganzen Zentralnervensystems ist die Tatsache festzustellen, daß auch in diesem Falle, wie in allen Schafferschen Fällen, alle Zellen der familiär-amaurotischen Idiotie (infantile Form) eine Blähung oder Schwellung als auch eine Dekomponierung des endozellulären Netzes erleiden, welche Blähung nicht nur den Zellkörper, sondern auch die Fortsätze betrifft. Der Achsenzyylinder bleibt meistens unverändert.

Sehr charakteristisch für diese Krankheit ist das Verhalten der Purkinjeschen Zellen im Kleinhirn. Bei diesen Zellen betrifft die Blähung außer dem Zellkörper noch die Dendriten, in der Form von enormen, ballonförmigen Schwellungen, wodurch die Purkinjeschen Zellen eine monströse Gestalt annehmen können. Bei diesen Zellen kann öfters eine Blähung auch am Achsenzyylinder bemerkt werden.

Die Spinalganglien zeigen außer der Blähung der Ganglienzellen keine solchen Veränderungen, welche für die familiär-amaurotischen Idioties spezifisch charakteristisch wäre, denn die Proliferation der Satelliten kommt bei allen krankhaften Veränderungen der Spinalganglienzellen vor.

Für die Überlassung des Falles und für die bei der Aufarbeitung dieses Falles mir gewährten Ratschläge drücke ich Herrn Prof. Schaffer meinen ergebensten Dank aus.

XXV.

Ein Fall von Alkaptonurie bei einem Tuberkulösen.

Von

Privatdozenten Dr. Franz v. Gebhardt,
Primararzt der Abteilung für Lungenkranké im hauptstädtischen St. Johann-Spitale zu Budapest.

Bei Harnuntersuchungen von Tuberkulösen sehen wir, daß ihr Urin öfters vom Normalen abweichende Eigenschaften zeigt. So ist es uns bekannt, daß unter normalen Verhältnissen nur in sehr geringer Menge Phenol und Kresol im Harn zu finden ist, während bei mit eitrigem Zerfall oder Darmgärung einhergehenden Prozessen, so z. B. bei Darmtuberkulose, Lungengangrän usw., größere Mengen von Kresol und Phenol im Harn auftreten.

Das Hämatoporphyrin, das eisenfreie Produkt des Blutfarbstoffes, finden wir im normalen Harne nur in Spuren, während bei an vorgeschrittener Tuberkulose Leidenden im Sinne der Untersuchungen G a r r o d s¹⁾ dasselbe wesentlich vermehrt erscheint. Im Harne von tuberkulös Erkrankten, und zwar an meiner Abteilung in beiläufig 35% der Fälle, gelingt mir des öfteren auch die E h r l i c h sche Diazoreaktion und die R u s s o s c h e²⁾ Methylenblaureaktion. Viel Untersuchungen wurden unternommen über die klinische Bedeutung dieser Farbenreaktionen, noch mehr über die Isolierung und Genese dieses sogenannten E h r l i c h s c h e n Stoffes. So lange wir aber jenen Stoff nicht kennen, der die scharlachrote Entfärbung hervorruft, uns über die chemische Abstammung desselben aus dem Organismus nicht überzeugen, sind wir kaum imstande, seinen Zusammenhang mit der Tuberkulose zu würdigen.

Im Nachstehenden bringe ich den Auszug einer Krankengeschichte einer an Lungen-, Rippenfell-, Bauchfelltuberkulose und wahrscheinlich an Leberzirrhose und Darmtuberkulose leidenden Patientin, deren Harn an der Luft sich bräunte, später schwärzte.

Die Erscheinung ist interessant genug, da dieselbe im allgemeinen und speziell bei Tuberkulösen selten in die Erscheinung tritt und die Beziehung derlei braun bzw. schwarzwerdender Harne zur Tuberkulose kaum bekannt ist.

H. L., 16 Jahre alt, geboren in Fiume, Tochter eines Rechnungsrates, aufgenommen am 16. Januar 1913, mit Tod abgegangen am 2. Februar.

Bei Untersuchung der Patientin in ihrer Privatwohnung fiel es auf, daß an ihrem Hemde, entsprechend dem Harnorgane, gelblichbraune bis schwarze Flecken waren. Die Kranke und ihre Angehörigen gaben an, daß diese Verfärbung ihnen bisher entgangen ist, und konnten für dieselbe auch keine Ursache angeben. Mit Rücksicht auf den weiter unten beschriebenen Krankheitszustand empfahl ich die Aufnahme in das Krankenhaus.

Die Eltern der Pat. sind nicht blutsverwandt, leben und erfreuen sich ungestörter Gesundheit. Unter ihren Geschwistern ein Todesfall an Tuberkulose. Anamnestisch wird erhoben, daß sie Ende November 1912 fieberhaft wurde, ihr Bauch schwoll an, alsbald stellte sich Husten ein und Atembeschwerden, auch fehlt seit dieser Zeit die Menstruation. Bei der Aufnahme ist die Temperatur 37,8° C, Puls 120, klein, leicht unterdrückbar, Atmung oberflächlich, vermehrt, in der Minute 28 bis 30.

Pat. ist stark abgemagert, ihre Haut auffallend blaß, trocken, an ihrer Unterextremität bleiben die Fingereindrücke bestehen. Am Halse und in der Leistenbeuge fühlbare Lymphdrüsen. Brustkorb schmal und lang, sein Umfang 64 cm.

Die Herzspitze ist außerhalb der Mamillarlinie sichtbar und fühlbar. In der Grube oberhalb und unterhalb beider Schlüsselbeine dumpfer Perkussionsschall. Rechts Knisterrasseln, links über die gedämpfte Perkussionsstelle rauhe Ein- und Ausatmung. Außerdem in der rechten Brusthälfte von der 5. Rippe nach abwärts, in der linken Thoraxhälfte auch von der 8. Rippe nach abwärts gedämpfter Perkussionsschall; oberhalb den Dämpfungen geschwächter Stimmfremitus, abgeschwächte Atmung und bronchiales Exspirium wahrnehmbar; der Bauch vorgewölbt, seine Haut gespannt, sein Umfang in der Zirkumferenz des Nabels 108 cm, überall auf Druck empfindlich, mit nachweislicher Fluktuation, die bei Lageveränderungen der Pat. ihren Ort ändert; über dem-

¹⁾ The Journal of Pathology and Bacteriology vol. I, 2 (1892).

²⁾ D. med. Wschr. 1906, 39.

selben gedämpfter Perkussionsschall. Stuhl unregelmäßig, Stuhlverstopfung mit Darmkatarrh alternierend; im Koten kein Blut oder Eiter nachweisbar.

Sputum gering, zäh, schleimig-eitrig, viele Kochsche Tuberkelbazillen enthaltend. Am 16. Januar entleerte Prof. Verbiely aus der Bauchhöhle beiläufig 5 l blutig-eitrig Flüssigkeit mit einem spezifischen Gewichte von 1022; aus der rechten Brusthälfte ein 1,5 l betragendes Exsudat mit einem spezifischen Gewichte von 1018. Nach der Bauchpunktion palpieren wir das Leberende unter dem Rippenbogen als kartenpapierdünnes, hartes Gebilde, nebstbei bestand überall Schmerz und waren die Därme meteoristisch aufgetrieben. Als Resultat der Thorakozentese lagerte sich das Herz zurück, die Atmung besserte sich und hob sich das Allgemeinbefinden der Kranken. Die Ernährung der Pat. zu bessern gelang aber nicht recht; Pat. aß kaum eine Kleinigkeit, trank wenig, ließ wenig Harn; Stuholverstopfung wechselte mit Darmkatarrh ab, hustete, hatte hochgradige Atembeschwerden, keinen Schlaf, der Bauch schwoll hierbei wieder zum ursprünglichen Volum an, so daß am 24. Januar eine neuerliche Bauchpunktion notwendig wurde. Seit dieser Zeit trat zunehmende Herzschwäche trotz Anwendung von Kardiotonizis und Diuretizis ein, die Temperatur stieg an, unfreiwilliges Harnlassen zeigte sich, bis endlich am 2. Februar unter Erscheinungen von Herzschwäche der Tod sie erlöste.

Wegen des am Hemde der Pat. bemerkten braunen Fleckes, den wir aber während des Spitalsaufenthaltes nicht mehr beobachteten, haben wir ihren Urin einer eingehenden Prüfung unterzogen. Die Farbe des Harns war nach der Entleerung schmutzigbraun, ein wenig trübe, bei Luft-

Tabellarische Übersicht.

zutritt bräunte er sich immer mehr, auf Laugenzusatz nahm er schwarze Farbe an, seine Reaktion war nach der Entleerung schwach sauer, die aber alsbald amphotер, später alkalisch wurde, sein spezifisches Gewicht schwankte zwischen 1017—1027, die E h r l i c h sche Diazoreaktion zeigte sich in stark positiver Form; zu einer in eine Eprouvette gebrachten Probe Kalilauge und Kupfer-vitriollösung hinzugefügt, schwärzte sich der Harn noch mehr; mit M i l l o n s Reagens gab es orangefarbenen Niederschlag, der auf Kochen rot wurde, daher atypisch auftrat.

In der vorstehenden tabellarischen Übersicht notierten wir, wieviel Harn wir in den einzelnen Tagen in dieser Weise verändert sahen. Wir prüften das spezifische Gewicht, machten hierbei mit F e h l i n g scher Lösung, ammoniakalischer Silberlösung, M i l l o n s Reagens alltäglich Untersuchungen.

In den ersten Tagen dachten wir an Melanin, Blutfarbstoff; da wir denselben jedoch mit den entsprechenden Proben auszuschließen vermochten, konstatierten wir das Vorhandensein von Alkaptonurie. Und tatsächlich bot der Harn unserer Patientin während 10 Tage bis zum zweiten Punkt folgenden Tage — dem 24. Januar — sämtliche bisher beschriebenen Proben derselben dar. Der Urin zeigte nachher noch eine bestimmte bräunlichrote Entfärbung und reduzierte auch die F e h l i n g sche Lösung und ebenso die ammoniakalische Silbernitratlösung, doch war die Reaktion von jener während der ersten 10 Tage beobachteten vollständig abweichend. Wohl trat gleichzeitig damit, daß die Alkaptonreaktion schwand oder sagen wir mißlang, wenigstens nicht so zu erzeugen war wie vorher, im Harn der Patientin Eiter und Eiweiß auf, und nebstbei waren aus der Blase und den Nieren stammende Formelemente nachweisbar. Die Temperatur stieg höher an, selbst bis 39,5° C, das Herz schwächte sich, und Pat. konnte Digalen und Diuretin nicht entbehren. Später konnten wir keinen Harn mehr erhalten, da dieser sich mit den profusen Stühlen des Darmkatarrhes vermengte, bis schließlich unter den Erscheinungen der Herzschwäche Exitus eintrat.

Die Obduktion scheiterte an dem entschiedenen Widerstande der Eltern.

Aus der Literatur über Alkaptonurie ist es uns bekannt, daß dieselbe im Jahre 1859 von B o e d e k e r ¹⁾ entdeckt wurde. Sie ist eine seltener vorkommende Anomalie des Stoffwechsels, die seither nach der Zusammenstellung M i t t e l b a c h s ²⁾ bei Individuen verschiedenen Alters beobachtet wurde. Oft ist sie angeboren, auch kann dieselbe bei aus Verwandtschaftshaben stammenden Kindern vorkommen, wie dies M e y e r ³⁾ behauptete. Die Stoffwechselanomalie ist meist chronischer Natur und kann während des ganzen Lebens dauern, ohne dem von ihr Betroffenen irgendeinen Nachteil zu bringen. Transitorisch beobachtete man dieselbe bei der Zuckerharnruhr, Leberschrumpfung, bei Magenkatarrh, Pyonephrose usw. und nur singulär bei einem einzigen Falle von Tuberkulose, wo sie von M o r a c z e w s k i als prämortale Erscheinung beschrieben wurde ⁴⁾.

Der Harn unserer Patientin bot sämtliche Proben dar, die zur Erkennung der Alkaptonsaure beschrieben worden sind. Beim Stehen an der Luft wurde er dunkelbraun bis schwarz, insbesondere auf Alkalizusatz; er reduzierte stark die alkalische Kupfervitriollösung und die ammoniakalische Silbernitratlösung, mit dem M i l l o n schen Reagens gemengt, ist die Probe atypisch, da sie vorher einen

¹⁾ Zt. Rat. med. (3) 7, 138 (1859).

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. 71, 50 (1901).

³⁾ Ibid. 70, 443 (1901).

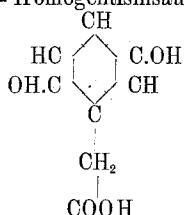
⁴⁾ Ztbl. f. inn. Med. 1896, 7.

orangeroten Niederschlag gab und nur nach dem Kochen rot wurde, nur die Brune-sche¹⁾ Eisenchloridreaktion mißlang.

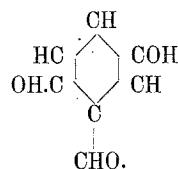
Die Substanz selbst, die mit Alkali eine bräunlichschwarze Verfärbung gab nennen wir Alkapton, die Stoffwechselanomalie hingegen wird als Alkaptonurie bezeichnet.

Nach vielen chemischen Versuchen gelang es im Jahre 1891 zwei Forschern, Wolkow und Baumann²⁾, diesen Alkaptonkörper zu isolieren. Sie wiesen nach, daß er ein Derivat des mit dem Brenzkatechin isomeren Hydrochinons ist, eine Hydrochinon-Essigsäure. Baumann und Fränckel³⁾ stellten denselben später auch synthetisch aus dem Gentisinaldehyd dar und bezeichneten ihn als Homogentisinsäure.

Hydrochinon-Essigsäure
= Homogentisinsäure.



Gentisinaldehyd



Im Sinne der Untersuchungen von Baumann und Wolkow ist die Alkaptonurie eine Stoffwechselanomalie der aromatischen Eiweißgruppe, namentlich des Tyrosins. Die Alkaptonsubstanz (Hydrochinonessigsäure = Homogentisinsäure) herzustellen als direktes Eiweißprodukt, ist mit Rücksicht auf die chemische Konstitution des Tyrosins und der Homogentisinsäure unmöglich, doch ist die chemische Umänderung im Darmkanal unter Einwirkung der spezifischen Bakterien möglich. Dieser Annahme widerspricht die Erfahrung Enden⁴⁾, daß er durch die verschiedenen Darmantiseptika nicht imstande war, die Alkaptonurie zu beeinflussen, aber auch die Hungerexperimente Mittelbachs, aus denen hervorgeht, daß der ausgeschiedene Alkaptonstoff nicht nur aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Eiweiße, sondern auch aus dem organischen Protein seinen Ursprung nimmt. Weit würde es führen, alle in dieser Richtung gemachten Untersuchungen zu beschreiben (s. Neuberg⁵⁾ diesbezügliche Arbeit), bis sich die Anschauung herauskristallisierte, daß die Alkaptonurie eine Störung des Eiweißstoffwechsels sei, bei welchem die aromatischen Spaltungsprodukte des Eiweißes, namentlich das Tyrosin und Phenylalanin, nicht vollkommen zu Harnstoff sich spalten, sondern sich zu Homogentisinsäure umwandeln.

Der Entscheidung harrt noch die Frage, ob die erwähnten Aminosäuren auch bei normalem Stoffwechsel zuerst auf diese Weise gespalten werden oder ob im

¹⁾ Boston med. Journal 115, 621 und 116, 83.

²⁾ Ztschr. f. phys. Chemie 15, 228 (1891).

³⁾ Ztschr. f. phys. Chemie 20, 219, (1894).

⁴⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie 17, 182 (1892) und 18, 304 (1893).

⁵⁾ Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, IV. Bd. (1910).

alkaptonurischen Organismus die Spaltung dieser Aminosäuren schon von Anfang an in atypischer Weise vor sich geht und nicht unter weiterer Modifikation derselben Aminosäuren entstehen.

In einem noch größeren Dunkel sind wir betreffs der im Anschluß einzelner Krankheiten beobachteten Eiweißanomalien. Es ist wahrscheinlich, daß in einzelnen Geweben des kranken Organismus diese atypische Spaltung der Aminosäuren vor sich geht.

In unserem Falle boten das Exsudat im Brustkorbe und in der Bauchhöhle, die pathologischen Veränderungen in der Lunge, Leber, Niere, im Darm reichlichen Grund zur Entwicklung der Anomalie, die aber später aus unbekannter Ursache verschwand.

Unsere Beobachtung steht in diametralem Gegensatze zu jener Morae - z e w s k i s , der wenige Tage vor Eintritt des Todes das Auftreten der Alkaptonurie konstatierte und als prämortale Erscheinung der Tuberkulose bezeichnete. Wir fanden das Phänomen bis zum Eintritte des Todes allmählich in geringerem Grade auftreten, was wir allerdings nicht zu erklären imstande sind.

Die Mitteilung dieses verhältnismäßig selten auftretenden Falles schien uns gerechtfertigt, weil die am Hemde der Patientin beobachteten braunen Flecken unsere Aufmerksamkeit zur genaueren Untersuchung des Harnes wachriefen. Wichtig ist die Unterscheidung eines solchen stark reduzierenden Harnes, was durch die Gärungsprobe und durch die Polarisation gelingt.

XXVI.

Ein Fall von Fibroma durum multiplex petrificans, zugleich Beiträge zu den sogenannten multiplen subkutanen harten fibrösen Geschwülsten.

(¹is der kgl. ungar. chirurgischen Universitätsklinik Nr. 1 in Budapest.

Direktor: Hofrat Professor Julius Dollinger.)

Von

Dr. Emerich Gergő, Privatdozent und I. Assistent der Klinik.

(Hierzu 10 Textfiguren.)

In der ersten ordentlichen Sitzung des Budapester Königl. Ärztevereins vom 14. Januar 1912 erlaubte ich mir im Auftrage meines Chefs, des Herrn Hofrat Professor Julius Dollinger, einen Patienten der ersten chirurgischen Klinik vorzustellen, dessen eigenartige Erkrankung vor allem in pathologischer und diagnostischer Hinsicht unsere Aufmerksamkeit erweckte. Vor kurzem sah ich den Kranken neuerdings und halte mit Hinzufügung der letzten Beobachtungen den Fall für so weit interessant, um die diesbezüglichen Beobachtungen zu veröffentlichen.

V. J., 36 jähriger Landmann aus Kenderes (Komitat Jásznagykunsszolnok, Ungarn), wurde am 7. Januar 1911 zum erstenmal in die Klinik des Herrn Prof. Dollinger aufgenommen.