

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain  
in Berlin [Abteil.-Direktor: Prof. Dr. Ludwig Pick].)

## Über die Carbolochronose.

Von

**Dr. Ella H. Fishberg, New York**

(Eingegangen am 22. Februar 1924.)

Vor fast 60 Jahren hat *R. Virchow* den ersten Fall von Ochronose ( $\omega\chi\varrho\circ\varsigma$  = blaßgelblich) beschrieben. Er fand die Affektion bei der Sektion eines 67jährigen Mannes, der an einem Aneurysma der aufsteigenden Aorta zugrunde gegangen war. Die „bleibenden Knorpel“ und manche, namentlich dichtere, mehr knorpelähnliche Bindegewebsmassen (Sehnen, Ligamente, Zwischenknorpel der Gelenke, Periost, die Intima der Arterien, zumal der Aorta) waren in auffallender Weise pigmentiert. Die Rippenknorpel, Beckensynchondrosen und Zwischenwirbelscheiben waren z. T. so schwarz, „als ob sie in gewöhnliche Tinte getaucht worden waren“. Die Gelenkknorpel waren an ihren Gelenkflächen mehr hellgrau, stellenweise fast rauchig, die Trachealknorpel im Zentrum braun, braungelb, vielfach ockerfarben, mit helleren, meist verknöcherten Randteilen. Die knorpelähnlichen Bindegewebe waren mit bald dunkler, bald lichter grauen oder mit rauchigen oder selbst tiefschwarzbraunen und schwarzen Färbungen versehen. Die mikroskopischen Schnitte ergaben eine ausschließlich diffuse braune oder gelbliche Färbung der knorpeligen oder kollagenen Grundsubstanz, die nur teilweise und bei besonderer Stärke auch die Zellen einbezog. *Virchow* hielt, gestützt auf die chemischen Untersuchungen *Kühnes*, den Farbstoff für ein Hämatinderivat. Er betont das in hohem Grade Merkwürdige des Falles, der ihm „ähnlich weder vorher noch nachher vorgekommen sei“, und in der Tat hat sich weiterhin auch die große Seltenheit dieser eigenartigen Pigmentierung der Knorpel und knorpelähnlichen Teile bestätigt. In den folgenden 6 Jahrzehnten sind in der internationalen Literatur bisher nicht mehr als 42 Fälle berichtet worden<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Ich konnte die 1922 zuletzt von *Kleinschmidt* angegebene Zahl von 34 Fällen (außer einem eigenen neuen Fall) um 8 aus der Literatur vermehren: 3 Fälle von *Umber* und *Bürger*, je 1 Fall von *Söderbergh*, *Ebstein*, *Heymann* (zit. bei *Ebstein*), *Marchand*, *Beneke*. Möglicherweise ist noch dieser oder jener klinische Fall in der umfangreichen Alkaptonurieliteratur versteckt. Ähnlich wie z. B. der *Ebsteinsche* Fall. Vergl. ferner den Nachtrag betr. einiger weiterer Beobachtungen.

Die Mitteilungen weiterer Beobachtungen nach *Virchow* (*Böström* 1891, *v. Hansemann* 1892, *Hecker* und *Wolf* 1899, *Heile* [2 Fälle] 1900) lagen zunächst auf rein morphologischem Gebiet. Dabei bezeichnen aber *Hecker* und *Wolf* im Gegensatz zu *Virchow* das braungelbe oder braune Pigment als ein Melanin. Erst *Albrecht* (1902) klärt die Genese der Affektion als eine Begleiterscheinung der Alkaptonurie. Zugleich richtet sich in steigendem Maße die Aufmerksamkeit auf die klinisch wahrnehmbaren Pigmentierungen äußerer Teile — der Augen, Ohren, Nase, Haut, vereinzelt auch der Lippenschleimhaut und Nägel —, die unter den folgenden Autoren *Osler* (1904, 2 Fälle nebst einem früheren [1895] Fall *Ogdens*) die erste klinische Diagnose ermöglichen.

Während *Albrecht* das Pigment weder als ein Hämatinderivat noch als ein Melanin gelten läßt, es vielmehr als eine von ihm nicht näher definierte Verbindung von Alkaptionsäuredederivaten oder auch diesen verwandter Produkte mit der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromucoid auffaßt, betont *L. Pick* (1906) nach dem Ausfall der makro- und mikrochemischen Reaktionen in aller Schärfe den melaninartigen Charakter des Farbstoffes und bringt, gestützt auf eine eigene und eine kurz zuvor (1906) von *Frank M. Pope* in England bekannt gegebene Beobachtung, zugleich den Nachweis, daß die Ochronose nicht nur als Begleiterscheinung der Alkaptonurie, sondern in genau der gleichen Morphologie auch als Folge jahrelanger Einfuhr kleinstter Carbolmengen in den Körper zustande kommt. Diese war in seinem und in *Popes* Fall durch Daueranwendung von Carbolumschlägen auf chronische Unterschenkelgeschwüre gegeben. Danach unterscheidet *L. Pick* eine endo- und eine exogene Form der Ochronose. Seine Erklärung der Melaninbildung stützt er auf den für die natürliche und künstliche (experimentelle) Genese des Melanins erbrachten Nachweis, daß diese aus hydroxylierten Substanzen der aromatischen Reihe unter der Einwirkung oxydativer Fermente (der Tyrosinase) erfolgt. Alkaptonurie bedeutet die Hemmung des normalen Eiweißstoffwechsels an einem bestimmten Punkt. Der Alkaptonuriker vermag nicht wie der normale Mensch die aus dem Tyrosin und Phenylalanin des zerfallenden Eiweißmoleküls gebildete Homogentisinsäure zu verbrennen. Sie wird als solche mit dem Urin ausgeschieden und ist neben Tyrosin und Phenylalanin im Blute der Alkaptonuriker nachweisbar. Homogentisinsäure („Alkaptionsäure“) aber ist die Dioxyphenyl- bzw. Hydrochinonessigsäure, d. h. also ebenso wie das im Körper aus dem eingeführten Carbol (Phenol) entstehende Hydrochinon und Brenzkatechin ein hydroxyliertes Benzolderivat, und da nach *v. Fürth*, einem der hervorragendsten Kenner der Chemie der Melanine, „tyrosinaseartige Fermente im tierischen Organismus weit verbreitet vorkommen und vielleicht überall dort auftreten, wo immer die Bildung melanotischer

Pigmente physiologisch und pathologisch erfolgt“, so entsteht das ochronosische Melanin sowohl bei der Alkaptonurie (aus Tyrosin und Homogentisinsäure) wie bei der chronischen Carbolssäureeinfuhr (aus dem Hydrochinon). Gleichzeitig erwies *L. Pick*, daß die ochronosische Pigmentierung zwar in erster Linie das System der Knorpel und knorpelähnlichen Gewebe befällt, aber sich auch auf bindegewebige Substanzen anderer Art, auf lockeres Bindegewebe, z. B. die Gefäßadventitia, das Corium, ferner auf glatte und quergestreifte Muskulatur sowie auf das epitheliale Parenchym der Niere ausdehnen kann.

*Gräffner* (1907) schließt sich der *L. Pickschen* Lehre ohne Vorbehalt an. Von *Clemens-Wagner* (1907 und 1908), namentlich aber von *Allard-Gross* (1907, 1908, 1909; vgl. auch neuerdings [1919] *Gross*), deren Fall *Landois* (1908) sezierte, wird sie angegriffen. Die Möglichkeit der Carbolochronose und der Pigmentgenese im Sinne *L. Picks* werden bestritten.

Dagegen finden *L. Picks* Angaben und Anschauungen durch *V. Poulsen* (1910) in ausgedehnten anatomischen und chemischen Untersuchungen volle Anerkennung<sup>1)</sup>. *Poulsen* gelingt auch der Nachweis eines wahrscheinlich der Tyrosinase entsprechenden oder ihr nahestehenden Enzyms im Knorpel. Die von *L. Pick* erörterte Frage, ob eine Ochronose auch aus anderer, dritter Ursache entstehen könne, läßt er unentschieden. Jedenfalls aber werden durch *Poulsens* sehr eingehende Beweisführung die in den gleichzeitig (1910) erschienenen Arbeiten von *P. J. de Bruine Ploos van Amstel* (Fall von Ochronose bei Alkaptonurie mit Cystinurie kombiniert) und *Kolaczek* (3 Fälle von Alkaptonurie-Ochronose) gegen *L. Pick* erhobenen Einwände widerlegt. Die rein klinischen Untersuchungen von *Umber-Bürger* (1913) zur Ochronose bei Alkaptonurie beschäftigen sich mit der Natur und besonders der Genese des ochronosischen Pigmentes nicht. Die Autoren sprechen kurzerhand, ähnlich wie *Allard* und *Gross* (1908) von „farbigen Abbauprodukten“ („Oxydationsprodukten“, *Minkowski*) der Homogentisinsäure, die der Knorpel bildet und aufstapelt, und auch *Beneke*, der jüngst (1923) in einer kurzen Mitteilung zur alkaptonturischen Ochronose die Frage der Pigmentnatur und -entstehung gleichfalls nicht näher erörtert, läßt „die Ablagerung der braunen Pigmentierung durch die Bindung der Homogentisinsäure durch ein Alkali (Natrium) in bestimmten Knorpelschichten in der Nähe sauerstoffhaltiger Knochensubstanz geschehen“. Die Färbung „entspricht im Farbenton der durch Alkali und Sauerstoff zu erzielenden Harnreaktion“.

<sup>1)</sup> *P.* verfügt an eigenem Material über 6 Fälle endogener und 3 Fälle exogener Ochronose mit je einer Sektion; vgl. bei ihm die Gesamtkasuistik (25 Fälle) bis 1910; 3 Fälle — je 1 von *Reid* (1908) und *Beddard* (1910) sowie eine weitere eigene Beobachtung von Ochronose bei einem 23jährigen Alkaptonuriker — bringt *Poulsen* 1912 in einem Nachtrag.

*Kolaczek* vermeidet in der Frage der Auffassung und der Bildung des Farbstoffes eine eigene Stellungnahme.

Aber die letzten Autoren, *Jantke* (1913) und *Kleinschmidt* (1922), die selbst wie *L. Pick* und *Poulsen* die Makro- und Mikrochemie des Farbstoffes eingehend untersuchen, zählen wiederum im Sinne dieser Autoren das Ochronosepigment zu den Melaninen oder doch (*Kleinschmidt*) zu den diesen am meisten ähnlichen Pigmenten<sup>1)</sup>. Beide erkennen die Doppelform der Ochronose als Folge der Alkaptonurie auf der einen, des chronischen Carbolmißbrauchs auf der anderen Seite vorbehaltlos an.

Es scheint danach die Erörterung insbesondere über die Ätiologie und Pathogenese der eigenartigen Erkrankung, soweit die Untersuchungen auf gesicherte chemische Befunde sich stützen, zur Zeit zu einem gewissen Abschluß gekommen zu sein<sup>2)</sup>. So handelt es sich jetzt um den weiteren inneren Ausbau der Lehre, um die Beseitigung gewisser morphologischer Unstimmigkeiten, das Hinzufügen besonderer morphologischer Eigentümlichkeiten und vor allem auch um die Frage, ob nicht entsprechend der verschiedenen Ätiologie sich doch auch vielleicht gewisse, sei es klinische oder anatomische Unterschiede zwischen der alkapturonurischen und der Carbol-Ochronose finden lassen.

Will man das, wie schon hervorgehoben, 42 sichere<sup>3)</sup> Fälle von Ochronose umfassende Material gemäß der besonderen Genese einteilen, so ergeben sich:

1) Vgl. dazu auch die neuen, die *v. Fürthsche Theorie* der Melaninogenese bestätigenden Untersuchungen über den derzeitigen Stand der Melaninforschung aus dem *Störkschen Institut von Kutschera-Aichbergen* (1922).

2) Vgl. auch bei *Oberndorfer* I. c. S. 108.

3) Die Fälle von *Gessner* (1907) (vgl. auch unten) und *Parkes Weber* (1907) hat bereits *Kolaczek* als unsicher abgetan. Auch die von *Kolaczek* als Ochronose gewertete und in seiner Zusammenstellung aufgeführte Beobachtung von *Harsten* und *Soltau* (1908) erscheint mir als solche durchaus zweifelhaft. 60-jähriger Farmer. Innere Organe gesund. „Leichte Braunfärbung“ außen von der Cornea am linken Auge, Ohren dunkelblau, besonders an den Helices, Gesicht schieferblau, an den Backenknochen fast schwarz; Stirn und Kinn waren frei. Keine Alkaptonurie und kein chronischer Carbolmißbrauch. Die gesamten Veränderungen sollen innerhalb eines Monats entstanden sein nach Behandlung eines Ausschlages auf der Brust mit Einreibungen von *Unguentum Hydrargyri nitrici*.

Die Art der Pigmentierung der Augen ist keineswegs die der Ochronose, so wenig wie die „mit der Hutkrempe und Bartgrenze abschneidende“ des Gesichts. Pathognomonisch für Ochronose ist lediglich die auf die Knorpel beschränkte blaugraue oder blauschwarze Pigmentierung der Ohren und Nase (*Poulsen*, S. 476). Bei der Pigmentierung der Ohren ist in den sicheren Ochronosefällen die Helix eher von der Pigmentierung verschont („einen hellen Rahmen bildend“, *Kolaczek*, S. 290), und vor allem ist eine Entwicklung der ochronosischen Pigmentierung in einem Monat völlig ausgeschlossen. Sie entsteht vielmehr namentlich in ihren stärkeren Graden langsam und unmerklich erst in langen Jahren. Ohne nach den vorliegenden Angaben die Ätiologie dieser Pigmentierung klären zu können, läßt sich jedenfalls sagen, daß sie einer Ochronose nicht entspricht.

1. Fälle von Ochronose bei Alkaptonurie insgesamt 26: *Albrecht, Osler* (2), *Ogden, Clemens-Wagner, Allard-Gross, Poulsen* (7), *de Bruïne Ploos van Amstel, Kolaczek* (3), *Umber-Bürger* (3), *Söderbergh, Jantke, Ebstein, Heymann, Beneke, Köster-Kleinschmidt*.

2. Fälle von Ochronose bei chronischem Carbolmißbrauch insgesamt 8: *Frank M. Pope, L. Pick, Gräffner, Reid, Poulsen* (3), *Beddard*.

3. Fälle von Ochronose nicht mehr bestimmbarer Ätiologie, insgesamt 8: *Virchow, Boström, Hecker-Wolf, v. Hansemann, Heile* (2), *A. Wagner, Marchand*<sup>1)</sup>.

Die Fälle der letzten Kategorie sind, wie man sieht, bis auf den *Marchands* (1922) die ersten der Ochronosereihe überhaupt, d. h. also diejenigen, in denen dem Verhalten des Urins in der Richtung einer Alkaptonurie noch keine genügende Beobachtung geschenkt wurde. In den Fällen von *Hecker-Wolf* und *v. Hansemann* bestand aber eine „*Melanurie*“, und da weder das eine noch das andere Mal in dem für die moderne Auffassung maßgebenden Sinne ein Melanin erwiesen wurde, dürften auch diese beiden Fälle mit Wahrscheinlichkeit zu denen der Alkaptonuriegruppe zu zählen sein. Bei *Virchow* und *Heile* (Fall 2) war der Urin angeblich „normal“, bei *Boström, Wagner* und *Heile* (Fall 1) ist über das Verhalten des Urins überhaupt nichts bekannt; ebenso nicht in *Marchands* neuem Fall, in dem ihm nur einige Knorpelknochenteile des von anderer Seite erhaltenen Materials zur Verfügung waren. So stellt sich das Verhältnis der Fälle von Ochronose mit Alkaptonurie zu den Fällen von Carbolochronose und zu denjenigen mit jetzt nicht mehr bestimmbarer Ätiologie wie 28 : 8 : 6.

Anatomisch untersucht wurden in den einzelnen Ochronosekatorenien 8 Fälle mit Alkaptonurie (Sektionsfälle bei *Albrecht, Clemens-Wagner, Allard-Gross-Landois, Poulsen* [Fall 1], *Jantke, Köster-Kleinschmidt, Beneke*; bei *Kolaczek* [Fall 1] Untersuchung am amputierten Bein); 3 Fälle mit Carbolochronose (Sektion bei *Pope, L. Pick* und *Poulsen* [Fall 2]); 8 der letzten ätiologisch undefinierbaren bezw. als zur Alkaptonurie gehörig nicht sicheren (*Hecker-Wolf, v. Hansemann*) Gruppe (Sektion bei *Virchow, Boström, Hecker-Wolf, v. Hansemann, Heile* [Fall 1 u. 2], *Wagner, Marchand*). Oder in tabellarischer Zusammenstellung:

Ochronosefälle	nur klinisch beobachtet	klinisch u. pathologisch- anatomisch untersucht	insgesamt
Bei Alkaptonurie . . . . .	18	8	26
Bei chronischem Carbolmißbrauch .	5	3	8
Bei nicht mehr bestimmbarer Ätiologie	—	8	8
Insgesamt . . . . .	23	19	42

<sup>1)</sup> Hierzu kommt noch eine Beobachtung von *R. Maresch* aus dem Linzer Jüläumsspital, die *v. Füirth* in seinem letzten Referat über die Physiologie und Pathologie melanotischer Pigmente (1920) erwähnt. Eine Beschreibung des klinischen oder anatomischen Befundes wird nicht gegeben, die Frage der Ätiologie nicht gestreift.

Wie man sieht, sind also unter dem Gesamtmaterial die Fälle von Ochronose bei Alkaptonurie bei weitem in der Überzahl. Die Summe der Sektionen ist relativ etwa gleich groß (30,8 bzw. 37,5%) bei den Alkaptonurie- und den Carbolochronosefällen gegen 100% bei den Ochronosefällen nicht mehr sicher bestimmbarer Ätiologie; absolut genommen am kleinsten bei den Carbolochronosefällen mit nur 3 Obduktionen. Der Grund ist unschwer ersichtlich. Carbolochronose tritt, wie *L. Pick* zuerst feststellte, ein, wenn kleine Phenolmengen eine Anzahl von Jahren hindurch unablässig dem Organismus zugeführt werden. Das geschah in den ersten beiden Fällen, dem von *Pope* und dem von *L. Pick*, durch Carbolwasserwaschungen und Carbolwasserschläge, die 12 bzw. 20 Jahre auf Unterschenkelgeschwüre beigebracht wurden, und das Nämliche war ausnahmslos der Fall in sämtlichen übrigen bekanntgewordenen Fällen von Carbolochronose.

Die Ulcera (vgl. auch unten Tabelle) waren bei *Pope* und *Poulsen* (Fall 2) einseitig, sonst stets doppelseitig lokalisiert; die Dauer der Carbolanwendung in Form von 2—3 proz. Carbolwasser oder 5 proz. Carbolöl (*Reid, Beddard*) schwankt zwischen 12 und 30 (im Falle *Reid*) Jahren. Einmal (*Poulsens* Fall 5) waren die Carbolwasserumschläge in etwas geringerer Konzentration (1 $\frac{1}{4}$ %) und zweimal während „nur“ 8 Jahren (*Poulsen*, Fall 5) oder 4 $\frac{1}{2}$  Jahren (*Beddard*), im letzten Fall allerdings „Tag und Nacht“, angewandt worden. Jetzt ist Carbol als Antisepticum seit langen Jahrzehnten durch weniger schädliche Mittel verdrängt. Das Antisepsis hat der Asepsis Platz gemacht, und die Generation, in der das Carbol als Wundheilmittel Volkstümlichkeit besaß, (1866—1890) ist nahezu verschwunden. So dürfte auf einen irgendwie erheblichen Zuwachs der Carbolochronosefälle, soweit sie als Folge einer durch Jahre fortgeföhrten Carbolbehandlung chronischer Ulcera zustande kommen, nicht mehr zu rechnen sein<sup>1)</sup>, zumal alle überhaupt

<sup>1)</sup> Theoretisch möglich wäre eine Carbolochronose natürlich auch bei protiertem Eindringen von Carbonsäure in den Organismus auf anderem Wege. So berichtet *Gessner* (vgl. bei *Kolaczek* S. 278) von einer 60jährigen Patientin mit Ochronose, die er 1907 in der Nürnberger medizinischen Gesellschaft vorstellte. Sie war 18 Jahre lang in einer Tintenfabrik mit dem Einfüllen von chinesischer Tusche beschäftigt, die Carbonsäure enthielt. Sie litt an heftigen neuralgischen Schmerzen in der linken Schlafengegend. Das Gesicht war bronzefarbig, an der linken Schläfe und Wange zeigte sich eine Anzahl feinster, wie gespritzt ausschender blauschwarzer Pünktchen. Urin stets klar, nicht nachdunkelnd, frei von Alkapton oder Carbol. Die Frau starb an einer interkurrenten Krankheit. Eine Autopsie wurde nicht gemacht. Besonders aus letzterem Grunde habe ich den Fall nicht unter die sicheren Beobachtungen von Ochronose aufgenommen (vgl. o.). Carbonsäure wird zur Zeit in der chemischen Industrie als Ausgangspunkt vieler aromatischer Substanzen, hauptsächlich der Salicylsäure, verwendet. Doch ist mit der Gefahr einer Aufnahme in den Körper, z. B. durch Inhalation, kaum zu rechnen. Die Technik hat nach allen Richtungen Vorkehrungen getroffen, um dem Übergang der Substanz in die Luft vorzubeugen (vgl. bei *Zangger* S. 665).

bisher bekanntgewordenen Fälle von Carbolochronose sich in das 1906 folgende Dezennium zusammendrängen. Um so willkommener ist daher sicherlich die Vervollständigung der geringen Zahl anatomischer Untersuchungen bei Carbolochronose durch 2 weitere Sektionsfälle aus dem Material meines hochverehrten Lehrers Prof. Dr. L. Pick. Der eine gibt den Sektionsbefund des seinerzeit von *Gräffner* demonstrierten und in der obigen Zusammenstellung bereits genannten Falles; die Patientin verstarb nach 7 jährigem Hospitalaufenthalt. Der zweite betrifft eine 66jährige Frau mit beiderseitigen Unterschenkelgeschwüren, die 16 Jahre mit Carbolumschlägen behandelt worden waren; auch diese Patientin war  $2\frac{3}{4}$  Jahre bis zu ihrem Tode im Hospital in Beobachtung.

Da sich bei *L. Pick* (1906) und *Poulsen* (1910) die Fälle der Literatur besonders eingehend referiert finden, auch *Kolaczek* die 30 bis 1910 bekannten Beobachtungen bzw. 31 einschließlich des von uns abgelehnten Falles von *Harston-Soltau* (vgl. oben) tabellarisch, ähnlich wie früher z. B. *Wagner* oder *Landois*, zusammengestellt hat, so erübrigts sich eine erneute detaillierte Wiedergabe der gesamten Reihe. Dagegen erscheint es uns zweckmäßig, das Gesamtmaterial der Carbolochronosefälle in einer tabellarischen Übersicht zusammenzustellen, die nach Möglichkeit alle klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte berücksichtigt.

Zunächst lasse ich die beiden eigenen Fälle folgen.

*Fall 1.* Frau M. Schr., 59jährige Arbeiterwitwe, aufgenommen in das Friedrich Wilhelms-Hospital (weild. Geh. Rat Dr. *Gräffner*) 25. VI. 1907 in sehr elendem Ernährungszustand; leidet seit langem an Unterschenkelgeschwüren, die sie seit 15 Jahren mit Carbolumschlägen verbunden hat. Geschwüre sehr tief, beiderseits männерhandgroß. Die Patientin hinfällig, abgemagert.

Gesichtshaut gelbbraun, Ohrmuscheln zeigen bis zur Höhe der Anthelices einen graubraunen Grund. Hornhaut ist beiderseits von je zwei schwarzblauen, scharf umschriebenen Flecken wie von Parenthesezeichen umgeben; sie sind auf der temporalen Seite weiter als auf der nasalen Seite vom Hornhautrand entfernt. Laryngo- und Tracheoskopie ergeben keine an der Schleimhaut dieser Organe sichtbare Pigmentierung. Dagegen findet sich beiderseits am Nasenseptum — dort, wo die *Cartilago quadrangularis* mit der *Lamina perpendicularis* des Siebbeins und dem *Vomer* einen spitzen Winkel bildet, dem oberen Schenkel desselben entsprechend — in der Länge von 1,5 cm ein graublauer Streifen. *Graeffner*, der den Fall am 24. VII. 1907 in der Berlin. med. Gesellschaft klinisch demonstriert hat, machte darauf aufmerksam, daß der Schatten, den die Ohrmuscheln bei durchfallendem Lichte zeigen, etwas größer ist als die graublaue Fleckung bei auffallendem Licht. Bei der Umwendung des oberen Augenlides erscheinen auch die Tarsalknorpel pigmentiert.

Chronische Nephritis. Verdichtung der linken Lungenspitze. Sonst innere Organe ohne besonderen Befund. Der Urin ist frei von Zucker, auch frei von Alkapton. (Prof. *Borutta*).

Im März 1911 Unterschenkelgeschwüre von gleichem Umfang; ihr Rand ist blaß, schlaff granulierend. Carbolumschläge während des Krankenhausaufenthaltes ausgesetzt. 2. II. 1914. Rechtsseitige trockene Pleuritis in der Gegend

der vorderen Axillarlinie. Die Verfärbung des Gesichts und der Ohrmuscheln ist in ihrer Stärke höchstens um einen Schimmer heller geworden, die der Skleren unverändert geblieben. Unter den Erscheinungen der Herzschwäche (Arrhythmie, Tachykardie) Tod am 6. II. 1914.

*Sektion* (Pathologisches Institut des Krankenhauses im Friedrichshain, Ass.-Arzt Dr. Christeller) 6. II. 1914. (Auszug aus dem Befundbericht, soweit für unsere Frage wichtig.)

Stark abgemagerte Frau, schlaffe, allgemein leicht bräunliche, im Gesicht ausgesprochen gelbbraun pigmentierte Haut. Grund der Ohrmuscheln dunkelblau durchschimmernd. Schwarzblaue parenthesesartige Flecke beiderseits von der Cornea im Bereich der Lidspalte. Innenfläche der oberen Augenlider gleichfalls dunkel pigmentiert. Schleimhaut der Lippen frei.

An beiden Unterschenkeln derbe diffuse elephantastische Schwellung der Weichteile. Beiderseits ca. 15 cm breite, zirkulär den Unterschenkel umgreifende, callöse Ulcera, mit schlaffen Granulationen besetzt.

Das Unterhautgewebe ist äußerst reduziert, die Muskulatur atrophisch, ohne auffallende Färbung.

Strangförmige Verwachsungen um die Gallenblase; auch alte Verwachsungen um die Milz.

Die bei der Ablösung der Weichteile des Brustkorbes freigelegten Rippenknorpel schimmern dunkelgraublau durch, da und dort in den Sehnen der Inter-costalmuskeln auch intensiver dunkel gefärbte, etwa linsengroße Flecke. Auf dem Durchschnitt und an der Oberfläche nach Ablösung des Perichondriums sind die Knorpel von diffuser dunkelbraungrauer Farbe. Im Perichondrium einige wenige kleine bräunliche Pünktchen. Am Sternum intermediäre Knorpel ossifiziert.

Bronchialschleimhaut beiderseits atrophisch, Knorpel der Hauptbronchien und ihrer Hauptäste weißlich-gelb, ohne Pigmentierung.

Weicher Gaumen, Uvula und Gaumenmandeln sind frei, ebenso Zunge, Speicheldrüsen und Kehlkopfeingang. Keine Pigmentierung an der Epiglottis. Die freipräparierten Schildknorpelplatten schimmern bläulich-grau, ebenso die Halbringe der Trachealknorpel. Der Durchschnitt der Ringknorpelplatte zeigt diese bräunlich-grau. Trachealknorpel auf dem Durchschnitt gleichmäßig hellbraun.

Milz klein und schlaff; Kapsel mit fleckförmigen, grauweißlichen Verdickungen. Auf dem Durchschnitt Trabekel sehr deutlich.

In der linken Nebennierenrinde ein kirschkerngroßer gelber Knoten.

Linke Niere ist klein und derb; Kapsel schwer abziehbar, Oberfläche grauötlich, dicht und fein granuliert, dazwischen einzelne gröbere Narben. Besonders auffallend ist eine große Zahl feiner stecknadelkopfgroßer Punkte oder bis hanfkörngroßer und dann kleinen Cysten entsprechender, dunkler rundlicher Flecken, die über die Oberfläche ungleichmäßig verteilt sind. Die feinen Stippchen sind tiefbraun bis schwarz, die Cystchen erscheinen etwas heller. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde sehr stark verschmälert, teilweise auf 2 mm, bei verwischter Zeichnung, von grauötlicher Färbung; Pyramiden dunkler graurot, wie die Markstrahlen ohne jede Pigmentierung. In der Rinde da und dort, aber im ganzen viel spärlicher als an der Oberfläche, feine nadelspitzzgroße, braunschwarzhelle bis schwärzliche Einlagerungen. Nierenbecken erweitert, bei starker Entwicklung von Fettgewebe. Gefäße und Ureter frei. Rechte Niere wie links.

Blasenschleimhaut gleichmäßig injiziert. Lymphfollikel treten als feinste weiße Knötchen stellenweise hervor.

Leber von gewöhnlicher Größe, Form und Konsistenz. Auf dem Durchschnitt leichte Blutüberfüllung der Läppchenzentren. Keine abweichende Färbung. An der Leberpforte bis eichelgroße weiche graublaue Lymphdrüsen.

Schädelhöhle ohne Besonderheiten, nirgends Pigmentierungen.

Das (ausschließlich eröffnete) rechte Kniegelenk zeigt keinen Erguß. Die Innenseite ist im allgemeinen glatt, aber überall bläulich-rauchgrau. Am linken Condylus nach vorn hin eine über linsengroße zackige graubräunliche, flache Ulceration. Intervertebralscheiben ohne deutliche Pigmentierung.

#### Anatomische Diagnose.

*Ochronose der Haut des Gesichts, der Ohrmuscheln, Scleren, der oberen Lidknorpel, der Kehlkopf-, Rippen- und Trachealknorpel, des Kniegelenks; ochronosische Pigmentflecke der Nieren. Alte callöse Ulcera cruris beiderseits. Kleine Knorpelusur am rechten Kniegelenk.*

*Doppelseitige Bronchopneumonien und frische serofibrinöse Pleuritis rechts.*

*Arteriolo- und arteriosklerotische Nierenšrumpfung. Braune Atrophie des Herzens. Leichte Erweiterung beider Kammern. Fibrose der Mitralklappe und Aortenklappe. Sklerose und Verkalkung der Coronararterien. Schiefrige Schwielen mit Verkäsung am rechten Lungenoberlappen. Alte Pleuraverwachsungen beiderseits, besonders links. Atherosklerose mit Verkalkung im Aortenbogen und in der Bauchaorta.*

*Atrophie der Milz. Kleine Kropfknöten im linken Schilddrüsenlappen. Kleiner Adenomknoten in linker Nebenniere. Schleimhautpolyp des Mastdarms. Frische partielle Durchblutung der Schleimhaut des Corpus uteri. Alte Verwachsungen um die linke Tube.*

*Adhärenz der Dura am Schädeldach. Leichte Atrophie des Gehirns mit Ventrikelverweiterung.*

#### Mikroskopische Untersuchung.

1. Die Gefrierschnitte des in 10 proz. Formalin gehärteten Rippenknorpels zeigen am besten im ungefärbten Präparat hervortretende gelbbraunlich, ganz augenfällig die äußersten subperichondralen Randteile betreffende Färbungen. Diese treten um so mehr hervor, als das angrenzende Perichondrium und der mehr zentrale Knorpel nur ganz leicht gelbliche Tönung besitzen. Die Färbung ist an allen diesen Stellen vollkommen diffus; körnige Gebilde fehlen überall. Am meisten fällt auf, daß die gelbbraune Färbung der Randzone keineswegs eine gleichmäßige ist. Sie ist vielmehr unregelmäßig wolkig verteilt und betrifft teilweise mehr die Knorpelzellen, teilweise mehr die Grundsubstanz, ersteres da, wo die Grundsubstanz hyalin ist und der Norm entspricht, letzteres da, wo ein feinfibrillärer Zerfall der Grundsubstanz eingetreten ist. An solchen Stellen aufgefaserter Grundmasse ist die Färbung besonders deutlich gebunden, und da hier die Knorpelzellen nebst ihren Kapseln unpigmentiert geblieben sind, erscheinen sie als helle Stellen förmlich ausgespart. Im übrigen ist, wie gewöhnlich, der Reichtum an Knorpelzellen am Rande am stärksten. Im Zentrum besteht feinkörnige Kalkablagerung in der Grundsubstanz. Pigmentierungen fehlen hier.

An den mit Hämalaun gefärbten Gefrierschnitten wird die Knorpelpigmentierung durch die hierbei mehr oder minder intensiv erfolgende Bläuing der Grundsubstanz verdeckt.

2. *Niere.* Untersuchung an Gefrier- und Paraffinschnitten nach Härtung in 10 proz. Formalin. Färbung mit Hämalaun. Es besteht eine an manchen Stellen sehr deutliche, aber im ganzen nicht sehr erhebliche Vermehrung des Stromas. Namentlich an diesen, aber auch an anderen Stellen fibrös obliterierte Glomeruli. Im übrigen sind die Glomeruli durchweg klein und frei. Die Epithelien der Harnkanälchen sind gut erhalten. Namentlich an der Oberfläche und öfters im deutlichen Anschluß an obliterierte Glomeruli finden sich umschriebene klein- und rundzellige Infiltrate. Da und dort, wiederum besonders in der oberflächlichen Zone, erscheinen flache, mit plattem Epithel ausgekleidete Cysten. Ihr Inhalt ist homogen, an sich farblos, im allgemeinen durch Hämalaun leicht bläulich ge-

färbt. In einer Anzahl von erweiterten Harnkanälchen, insbesondere der Rindenschicht, findet sich grob- und feinkörniger Inhalt, durch Hämalaun gleichfalls leicht bläulich gefärbt. Andere enthalten, wenn auch nur spärlich, hyaline Zylinder. Keine besonders auffallende Veränderung an den Blutgefäßen.

Die makroskopisch vortretenden braunschwarzlichen Pünktchen erweisen sich mikroskopisch ebenso wie die größeren, makroskopischen dunklen Flecke als pigmenthaltige, von abgeplatteten Epithelen ausgekleidete Cystchen. Ob diese im einzelnen durch Umbildung aus Glomeruluskapseln oder aus abgetrennten Abschnitten von Harnkanälchen hervorgegangen sind, ist nicht leicht zu entscheiden. Sicherlich entspricht bei ihrer ausgesprochen länglichen Form ein großer Teil Harnkanälchensegmenten. Das Pigment besteht aus braunschwarzlichen, ziemlich groben Körnchen und liegt zusammengebaut entweder in der Mitte des an sich homogenen Cysteninhalts oder ist mehr unregelmäßig über ihn verteilt. Daneben aber ist dann der Cysteninhalt auch in diffuser Form bräunlich gefärbt oder mit feinsten braunschwarzlichen Körnchen bestäubt. Immerhin ist, entsprechend der makroskopischen Verteilung, nur ein relativ geringer Teil der im Nierenparenchym überhaupt vorhandenen Cystchen pigmentiert. Zuweilen besteht der ganze Inhalt eines Epithelraumes aus dichtgelagerten graubraunen, größeren Schollen.

Die Sammelröhren der Pyramiden und die Henleschen Schleifen sind, wie makroskopisch, auch mikroskopisch frei von Pigmentierungen. Weder hier noch im Rindengebiet finden sich pigmentierte Zylinder. Wo länglich pigmentierte Hyalingebilde in Epithelräumen liegen, dürften letztere abgetrennten Segmenten von Harnkanälchen entsprechen (vergl. o.). Die mikrochemischen Reaktionen haben das nämliche Ergebnis wie am Rippenknorpel.

#### *Mikrochemische Reaktionen.*

Sie wurden in erster Linie mit den Gefrierschnitten der in 10 proz. Formalin gehärteten Rippenknorpel vorgenommen. Nur für die Versilberungsmethoden nach *Hück* und *Bielschowsky-Maresch* wurden auch Schnitte der ochronosisch pigmentierten Niere verwendet (s. u.).

1. Mikrochemische Eisenreaktion nach *Turnbull* ist negativ.

2. Behandlung mit 33—40 proz. *Kalilauge* erzielt auch bei tagelanger Einwirkung an den Gefrierschnitten der Rippenknorpel keine Lösung des Farbstoffes; sie folgt erst beim Erhitzen der Schnitte in der Lauge.

3. Behandlung mit 1—5 proz. *Salzsäure* bewirkt keine, mit 50 proz. Salzsäure in 4—5 Tagen teilweise deutliche, wenn auch geringfügige Lösung.

4. *Sudanfärbung* zeigt in vielen Knorpelzellen, insbesondere der peripherischen Zone, kleinere und größere Fetttropfen. Das Pigment wird selbst so wenig gefärbt wie durch *Neutralrot*- oder *Nilblausulfatlösung*.

5. Durch 10 proz. *Wasserstoffperoxyd* erfolgt nach 2 mal 24 Stunden eine merkliche Bleichung, eine völlige nach 4—5 mal 24 Stunden.

6. *Levaditi*-Behandlung von Rippenknorpeln (12 Tage lange Einwirkung der Argentumlösung) schwärzt das Pigment nicht, Versilberung von Nierschnitten nach *Hück* bewirkt deutliche Verdunkelung, aber keine Schwärzung. Die freundlicherweise von Prof. *Bielschowsky* selbst vorgenommene Versilberung nach seiner Methode bewirkt an den Paraffinschnitten des Nierenmaterials positive Schwärzung des Ochronosepigments in allen Cystchen.

#### *Chemische Analyse (Dr. Brahn)<sup>1)</sup>.*

Zur Verarbeitung gelangte ein Stückchen in 90% Alkohol konservierten Rippenknorpels.

<sup>1)</sup> Die chemische Untersuchung wurde dankenswerterweise in der chemischen Abteilung des pathologischen Instituts der Universität Berlin (G. R. Prof. *Lubarsch*) ausgeführt.

Das möglichst rein dargestellte Pigment war frei von Fett und Eiweiß (Biuretreaktion negativ). Die Menge betrug etwa 0,06—0,07 g. Es stellte ein gelblichbraunes Pulver dar, das sich in Natronlauge nur teilweise löste. Der gelöste Teil färbte die Lauge gelb (nicht braun) und war durch Säure (Salzsäure oder Schwefelsäure) nicht wieder ausfüllbar. Etwa 0,02 g wurden auf Schwefel untersucht. In dieser kleinen Menge konnte kein Schwefel nachgewiesen werden.

*Fall 2.* Frau F. Dr., 66jährige Arbeiterwitwe, am 1. XI. 1909 in das Friedrich-Wilhelms-Hospitäl (weild. Geh. Rat Dr. Gräffner) aufgenommen. Vor 3 Monaten hat sie einen linksseitigen Schlaganfall erlitten. Seit ca. 20 Jahren hat sie „offene Füße“, die sie seit 16 Jahren mit Carbolwasserumschläge behandelt hat. Sonst ist sie nie ernstlich krank gewesen.

Kleine Frau, ohne Ödeme oder Drüsenschwellungen. An beiden Unterschenkeln große Krampfadergeschwüre, rechts bedeutender als links. Gesichtshaut intensiv gelbbraun, wobei die Färbung an der Haargrenze abschneidet. Ohrmuscheln graublau verfärbt. Skleren ohne Pigmentierung. An der Schleimhaut der Nase und des Kehlkopfes ebenfalls keine Pigmentierung.

Linke Körperseite gelähmt; linker Arm und linkes Bein in maximaler Beugecontractur. Babinski links positiv.

Im Verlauf des Aufenthaltes in der Anstalt bleibt der Zustand unverändert. Die Carbolumschläge werden nicht mehr gemacht, die Geschwüre kommen allmählich zur Heilung. Es scheint, als ob die Färbung der Gesichtshaut allmählich leicht abblaßt. Der Urin, der stets frei von Eiweiß und Zucker war, enthält kein Alkapton (Untersuchung durch Prof. Boruttau). 10. VII. 1912. Es hat sich ein Decubitus der Kreuzbeinregion entwickelt; am 25. VII. eine linksseitige Pneumonie; am nämlichen Tage erfolgt der Exitus.

Die Sektion wird am 25. VII. ( $2\frac{1}{2}$  Stunden p. mortem) von Prof. L. Pick ausgeführt.

#### Auszug aus dem Sektionsbefundbericht.

Allgemeine starke Abmagerung.

Im unteren Teil beider Unterschenkel glatte, partiell rötlich pigmentierte, glänzende Narben. Sehr auffallend ist die hellkaffeebraune Farbe der Gesichtshaut, die in starkem Kontrast zu den weißen Haupthaaren steht. Die Ohrmuscheln schimmern bräunlich-bläulich. Der Knorpel auf dem Einschnitt ist diffus gelbbraun. Selera bis auf eine kleine dunkle, streifenförmige, postmortale Eintrocknung im Gebiet der rechten Lidspalte frei, ebenso Lippen, Handteller, Fußsohlen und die sonstige Haut ohne Pigmentierung.

Die bei der Ablösung der Thoraxweichteile freigelegten Rippenknorpel erscheinen bläulich-braun, an einigen umschriebenen Stellen mit dunklen, im Perichondrium gelegenen Sprengeln, nach Entfernung des Perichondriums diffus dunkelgrau, auf dem Durchschnitt graubraun; nicht selten ist die schmale, am meisten peripherische Zone unmittelbar unter dem Perichondrium besonders braun gefärbt. Intermediarknorpel des Sternums verknöchert.

Die gesamten Bronchien sind beiderseits diffus erweitert, ihre Mucosa ist gerötet und mit Eiter bedeckt. Die Knorpelstücke der Hauptbronchien scheinen dunkelbläulich durch die Schleimhaut, auf dem Durchschnitt sind sie ausgesprochen braun.

Die Schilddrüsennarben sind blaßrötlich-bräunlich, klein. Die freigelegten Schildknorpel sind diffus dunkelgrau blau, desgleichen das Zungenbein und die Knorpelringe der Trachea; an letzterer ist die Pigmentierung besonders stark, so daß durch Alternieren mit der blaßgelblichen Färbung der unveränderten intercartilaginösen Interstitien an der Außenfläche und glatten Innenfläche eine förmliche Schilderhauszeichnung zustande kommt. Am Zungenbein ist das losgelöste Periost diffus braun. Starke Anthrakose der Bifurkationslymphdrüsen. Der Durchschnitt der pigmentierten Knorpel ist diffus braun (Schildknorpel).

Im Aortenbogen und in der Brustaorta einzelne sklerotische Platten, vereinzelte Ulcera mit schwärzlich-fleckigem Grund und unbedeutenden Verkalkungen.

Beide Nebennieren, die großen Gefäße der Nieren und die Harnleiter sind frei. Kapsel der Nieren nicht ganz leicht abziehbar. Die Nieren sind klein, sehr derb, an der Oberfläche fein granuliert, mit einzelnen kleinen Cystchen. Nierenbecken leicht injiziert. Harnblase leer, kontrahiert. Mucosa leicht gerötet, glatt.

Schädeldach frei. Sinus longitudinalis leer. Dura nicht gespannt. Gyri sehr schmal, spitzwinklig gebogen. Subarachnoidalraum reichlich mit klarer Flüssigkeit gefüllt. Innenfläche der linken Dura zeigt einige wenige abstreifbare, blutige Auflagerungen. Diese sind sehr reichlich an der Innenfläche der rechten Dura; sie zeigt leichte diffusbräunliche Tönung; die blutigen Auflagerungen fehlen auch nicht in der rechten mittleren Schädelgrube. Das Gehirn wiegt 1000 g. Gefäße an der Basis mit einzelnen gelblich-weißen Fleckungen. Im Bereich der rechten Zentralwindungen eine tiefe, von vorn nach hinten ziehende, fingerbreite, grubige Vertiefung mit Verhärtung der angrenzenden Gyri und opakgelbbrauner Verfärbung mancher Stellen.

Die Eröffnung des rechten und des linken Kniegelenks ergibt Fehlen von Ergüssen und Knorpelusuren. Doch ist der Gelenkknorpel überall rauchgrau, dunkelgrau bis graubräunlich. Die gleiche Verfärbung bieten die Patellae und das Ligamentum patellae.

Die Wirbelsäule zeigt nach Abpräparieren aller Weichteile graubräunliche, regelmäßige die helleren Ligg. intervertebralia einsäumende Linien. Noch auffallender ist das Bild an der median durchsägten Wirbelsäule; außer den diffus bräunlichen Säumen ist auch in den vorderen Abschnitten die Substanz des Faserknorpels diffus bräunlich gefärbt.

#### Anatomische Diagnose.

*Ochronose an den Knorpeln des Kehlkopfs, der Trachea, der Hauptbronchien, der Ohrmuscheln, der Kniegelenke, der Patellae, an den Intervertebralknorpeln, am Zungenbein, an den Ligamenta patellae, an der Haut des Gesichts; schwärzliche Flecke in der Aorta.*

*Status nach apoplektischer Blutung in der rechten Großhirnhemisphäre. Allgemeine Atrophie des Gehirns. Atherosklerose der basalen Hirngefäße. Hydrops meningeus. Blutige Auflagerungen an der Durainnenfläche der Konvexität beiderseits, besonders rechts und in der rechten Schädelgrube. Beugecontracturen in den Hüft- und Kniegelenken und Atrophie der Muskeln an den Ober- und Unterschenkeln.*

*Konfluierende Bronchopneumonien im hinteren Abschnitt des linken Oberlappens und im linken Unterlappen. Diffuse Bronchiektasien und eitrige Bronchitis beiderseits. Leichtes Emphysem des linken Oberlappens und der rechten Lunge. Alte Pleuraverwachsungen. Schiefrige Spitzenschwiele rechts.*

*Intraperkardiale Verwachsungen. Hypertrophie des linken Ventrikels. Atherosklerose und Verkalkung der Coronararterien. Fibröse Schwülen und Verfettung des Herzmuskels. Atherosklerose der Mital- und Aortenklappen. Offenes Foramen ovale.*

*Arteriolosklerotische Nephrocirrhose mit kleinen Cystchen. Atherosklerose der Aorta mit Verkalkung.*

*Atrophie der Milz. Atrophie der Schilddrüse. Braune Atrophie der Leber. Obliteration der Appendix. Anthrakose der Bronchial- und Trachealdrüsen.*

*Oberflächlicher Decubitus auf dem Kreuzbein: gangränöser Decubitus auf dem linken Trochanter maior. Pigmentierte Narben an beiden Unterschenkeln.*

#### Mikroskopische Untersuchung.

Frische dünne Schnitte des pigmentierten Rippenknorpels zeigen eine gelbe diffuse Färbung der Grundsubstanz; die Knorpelzellen sind frei.

Der Untersuchung an gehärtetem Material wurde außer Rippenknorpel auch Haut vom Halse, Leber, Herzmuskel, Pankreas und Magenwand unterzogen.

Die Stücke wurden zur Vermeidung der Bildung von Formalinpigment in ca. 90-proz. Alkohol fixiert. Nur vom Rippenknorpel wurde der leichteren Schneidbarkeit halber formalinfixiertes Material für die Untersuchung verwendet und das Alkoholmaterial nur zur Kontrolle benutzt. Es wurden im wesentlichen Gefrierschnitte verarbeitet und teils ohne Färbung in Glycerin, teils nach Färbung mit Hämalaun in Glycerin oder Canadabalsam untersucht. Bei der Blaufärbung der Kerne ergab sich der beste Kontrast zu dem eventuell vorhandenen Pigment.

1. Querschnitte durch den *Rippenknorpel samt Perichondrium* erweisen die Färbung als eine ganz diffuse. Sie ist zart gelblich und in der Randzone des Knorpels am stärksten. Allerdings ist sie auch hier bei einem an sich überall gleich dicken Schnitt von wechselnder Stärke, gewissermaßen wolkig, und ferner zeigen einzelne Abschnitte des Perichondriums eine gleichfalls deutliche, gelbe diffuse Tönung der derben Fibrillenbündel. Im Knorpel betrifft die Färbung lediglich die hyaline Grundsubstanz. Die Zellen sind weder diffus gefärbt noch enthalten sie körniges Pigment. Sie sind in der Randzone viel reichlicher und dichter gestellt als in den mittleren Abschnitten. Hier besteht ein feinfibrillärer Zerfall der hyalinen Grundsubstanz. Eine etwas stärkere Färbung dieser fibrillären Abschnitte durch das Pigment ist einigermaßen ausgesprochen. Die Färbung von Knorpelgrundsubstanz und Perichondrium ist, wie schon gesagt, überall zart, so daß sie durch eine stärkere Hämalaunfärbung vollkommen verdeckt wird. Im übrigen ist das Verhalten der Grundsubstanz sowohl wie der Knorpelzellen, abgesehen von dem lokalen fibrillären Zerfall der ersteren, überall der Norm entsprechend. Nicht selten sind, wie gewöhnlich in den Schnitten gehärteten Materials von hyalinem Knorpel, die Knorpelzellen geschrumpft.

2. *Herzmuskel*. Enthält nur das bekannte braune Abnutzungspigment in reicherlicher Menge.

3. *Leber*. Leberzellen teilweise äußerst feinkörniges lichtbräunliches Pigment enthaltend. Fein- und grobkörniges schwärzliches Pigment (Formalinpigment?) in einer Gruppe vergrößerte Sternzellen.

4. *Niere*. Verstreute Herdchen kleinzelliger Infiltration mit Untergang von Harnkanälchen und Obliteration von Glomerulis, aber keine nennenswerte Bindegewebsvermehrung. Leichte Intimaverdickungen der kleinen Arterien. Keinerlei Pigmentierung im Nierengewebe. Sudanfärbung ergibt eine Einlagerung feiner Fetttröpfchen in den Epithelien einer geringen Zahl der Tubuli contorti.

5. *Pankreas*. Nur ziemlich reichliche inter- und intraacinöse Bindegewebsvermehrung.

6. *Magen*. Leichte Atrophie der Schleimhautdrüsen und ihres Stromas. Geringe Entwicklung des lymphatischen Gewebes. Nirgends Pigmentierung.

7. *Haut vom Hals*. Ziemlich reichliches bräunlich-gelbes Pigment in den Epithelen des Stratum germinativum. Sonst keinerlei deutliche Pigmentierung.

Betr. der mikrochemischen Reaktionen vgl. oben bei Fall 1. Die Resultate an Gefrierschnitten des Rippenknorpels decken sich völlig mit den in Fall 1 erhaltenen. —

Die Gesamtzahl der Ochronosefälle gesicherter Ätiologie erhöht sich durch unser Material auf 35 mit insgesamt 17 anatomisch untersuchten (16 Sektionen, ein amputiertes Bein), für die Carbolochronose auf 9 (*Pope, L. Pick, Gräffner, Reid, Beddard, Poulsen* Fall 2, 3, 5 und unser Fall) mit 5 Leichenöffnungen (*Pope, L. Pick, Gräffner, Poulsen* Fall 2, unser Fall).

Für die Gesamtzahl der Carbolochronosefälle ergibt sich danach folgende Übersicht, die ich nach den Gruppen der sezierten und nicht-sezierten Fälle trenne (s. Tab. auf S. 390).

Entsprechend dem Überwiegen des Ulcus cruris beim weiblichen Geschlecht sind 8 mal Frauen, nur 1 mal ein Mann betroffen. Das Lebensalter liegt 6 mal im 6. bis 8. Lebensdezennium, nur 3 mal im 5. Da das Auftreten der Ochronose eine vieljährige Anwendung der Carbolumschläge voraussetzt, das Leiden als solches auch das Befinden kaum beeinflußt, ist der Grund auch hierfür leicht ersichtlich. Die Lokalisation der Geschwüre (ein- oder doppelseitig), die Konzentration der verwendeten Carbollösungen und die Zeit ihrer Anwendung habe ich bereits besprochen. Die Einzelheiten über Form und Umfang der Ulcera habe ich, soweit ich sie in den einzelnen Arbeiten finden konnte, in die Tabelle eingetragen.

In dem besonderen anatomischen Gepräge und Befund weichen unsere beiden neu untersuchten Fälle von den bisher bekannten nicht wesentlich ab. Beide zeigen die pathognomonischen äußeren Pigmentierungen der Ochronose, die auch in beiden Fällen in Verbindung mit der Anamnese — protrahierter Carbolgebrauch für die Behandlung der doppelseitigen Unterschenkelgeschwüre — schon klinisch die Diagnose stellen und begründen ließen.

Im Fall *Gräffner-L. Pick* (Fall 3 der Tabelle) waren die Ohrmuscheln graublau, die Hornhäute beider Augen nasal- und temporalwärts von zwei schwarzblauen Flecken in der Sclera umgeben; auch der Tarsalknorpel des oberen Lides zeigte sich pigmentiert, und am Nasenseptum am hinteren oberen Ende der Cartilago quadrangularis linkersseits bestand ein 1,5 cm langer graublauer Streifen; die Gesichtshaut war gelbbraun. Im anderen Fall (Fall 5 der Tabelle) waren bei stark gelbbrauner (hellkaffeebrauner) Gesichtshaut allein die Ohrmuscheln bräunlich-bläulich pigmentiert, Auge und Schleimhäute nicht betroffen. Daß die im ersten Fall vorgenommene Laryngo- und Tracheoskopie ohne Ergebnis war, entspricht der allgemeinen Erfahrung bei der Ochronose. Allein *Kolaczek* (S. 260) findet in seinem Fall 1 von Alkaptonurieochronose an den Trachealringen „vielleicht einen etwas grauen Ton, aber keinesfalls sehr ausgesprochen“.

Besonders hervorzuheben ist für unseren 1. Fall die mit der Konkavität cornealwärts gerichtete ausgeprägte Sichelform der Scleralflecken, die in dieser Anordnung die Cornea wie zwei Parenthesezeichen umgeben. Auffallenderweise macht *Poulsen*, der das gleiche Verhalten für seinen Fall 3 und seinen Fall 6 von Alkaptonurieochronose auf Tafel XIII, Abb. 3 und 4 sogar abgebildet [vgl. auch im Carbolochronosefall *Popes*<sup>1)</sup> Abb. 2] auf diese offenbar häufigere Formung der Scleral-

<sup>1)</sup> Nach *Poulsen* (S. 405) war „*Pope-Franks* Patient nur an einem Auge pigmentiert, wo man zwischen der Cornea und dem Canthus externus einen braunen Flecken sah“. — Der Name des Autors ist nicht *Pope-Frank*, sondern *Frank M. Pope*; die Fleckung war gemäß der Originalbeschreibung *Popes* doppelseitig („on each conjunctiva“) und fand sich zwischen Cornea und Canthus internus, nicht externus (vgl. auch bei *Pope*, Abb. 2).

*Fälle von Carbolochronose.*

Lfd. Nr.	Autor und Jahr der Publikation	Alter (z. Zeit des Todes) u. Geschl.	Beschaffenheit der Ulcera cruris	Konzentration der Carbollösung und Behandlungsdauer	Äußere Pigmentierungen (klinisch beobachtet)
1	Frank M. Pope, The Lancet 1906, Nr. 1, S. 24	47 j. ♀	Ulcus am r. Un- terschenkel	Waschungen mit star- ker Carbollösung, 12 Jahre lang	seit 5 Jahren; Gesicht dunkelbraun, Ohren bläulich, ebenso Hände an den Palmar- flächen, den einander zugekehrten Seiten der Finger und unter den Daumennägeln; schwärzliche Flecke an der Innenseite der Lippen; in der Sclera jederseits zwischen Iris und den Augenwinkeln ein kleiner bläulich-schwarzer Fleck
2	L. Pick, Berl. klin. Wochen- schrift 1906, Nr. 16—19	77 j. ♀	an beiden Unter- schenkeln, ca. talergröß	Umschläge mit 2 bis 3 proz. Carbolwas- ser, ununterbroch. seit 20 Jahren, nur in den letzten 40 Tagen vor dem Tode ausgesetzt	seit 16 Jahren Färbung der Ohren, seit 4 Jahren an Gesicht, Augen und Hän- den; Gesicht dunkelgelbbraun, bronce- farben; Ohren stahlblau schillernd, Hände an Volarseite dunkelstahlblau, namentlich an Thenar und Hypothenar; gleiche Färbung zwischen den Fingern; auf beiden Scleren im Lidspaltenbe- reich je zwei kaffeebraune erbsen- große Flecke
3	Gräßner- (L. Pick), Berl. klin. Wochen- schrift 1907, Nr. 33	66 j. ♀	an beiden Unter- schenkeln; män- nerhand groß	Carbolumschläge seit 15 Jahren, dann 7 Jahre bis zum Tode ausgesetzt	Gesichtshaut gelbbraun, Ohrmuscheln graublau; je zwei die Cornea wie Paren- thesezeichen umgebende schwarzblaue Flecke der Scleren; linkerseits am Nasen- septum ein 1,5 cm langer graublauer Streifen; Pigmentierung des oberen Tarsal- knorpels; keine Angaben über Zeit der Entstehung der Pigmentierungen (Be- fund 7 Jahre vor dem Tode erhoben!)
4	Poulsen, Fall 2; Ziegli. Beitr. z. patholog. Anat. 48, H. 2, S. 346. 1910	63 j. ♀	Ulcus am l. Un- terschenkel, et- wa zwei Hand- flächen groß, im letzten Jahr fast um die Hälften verklei- nert	Umschläge mit 2 proz. Carbolwasser seit 21 Jahren; im letz- ten Jahr vor dem Tode durch Umschläge mit schwacher La- pislösung ersetzt	allmählich während der Carbolbehand- lung entstanden; Haut des Gesichts und Halses bläulich, Ohren blau- schwarz; in den Scleren beiderseits je zwei braune Streifen zwischen Corneal- rand und dem äußeren und inneren Augenwinkel; im letzten Jahr blau- schwarze Färbung der Ohren etwas zurückgegangen; braune Scleralflecke aber unverändert
5	L. Pick - Fishberg 1924	68 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> j. ♀	große Ulcera an beiden Unter- schenkeln; im Hospital Ver- narbung	Umschläge mit Car- bolwasser (Pro- zentgehalt ?) seit 16 Jahren; dann 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Jahre bis zum Tode ausgesetzt	über Zeit der Entstehung nichts bekannt; Gesichtshaut intensiv gelbbraun (hell- kaffeebraun); Ohrmuscheln bräunlich- bläulich; Scleren nicht pigmentiert; Schleimhäute frei

## Gruppe A (mit Sektion).

Sonstige klinische Erscheinungen einschl. Verhalten des Urins	Sektionsbefund (im Auszug); betr. äußerer Pigmentierungen vgl. den klinischen Befund
Urin meist schwarz, ohne Zucker oder überhaupt eine Kupfer reduzierende Substanz; zuletzt Gangrän der Zehen; † unter allgemeiner Erschöpfung	Ulcus am r. Unterschenkel; Rippenknorpel bläulich-schwarz; Pigmentierung zentral stärker, Ohrknorpel bläulich-schwarz; trockene Kaverne in der r. Lungen spitze; Nebennieren hart, sklerosiert, dunkel; Zehengangrän; allgemeiner Marasmus
in letzter Zeit an allgemeiner Hinfälligkeit und an „Gicht“ leidend; Finger beider Hände durch chronische Arthritis in Beugestellung fixiert, an den Gelenken einige knotige Verdickungen; Urin frei von reduzierender Substanz, niemals spontane Dunkel- bzw. Schwarzfärbung; † unter hoher Temperatursteigerung und linksseitiger Halbseitenlähmung	Ulcera cruris; Ochronose der Rippenknorpel, der Intermediärknorpel des Sternums, des Proc. xiphoideus, der Knorpel der Luftwege, der Intervertebralscheiben, des Symphysenknorpels, der Gelenkknorpel (Kniegelenk, Proc. articulares der Wirbel, Sternoclavicular gelenk), an Perichondrium, Periost, Gelenkkapseln, Ligamenten, Sehnen und Fascien; Atherosklerose mit Verkalkung an den Aortenklappen, der Aorta, Artt. iliaceae; Atherosklerose der Coronararterien; Arthritis ulcerosa sicca des r. Kniegelenks; in den Nieren kleine Cystchen mit ochronosischer Pigmentierung des Inhalts, ochronosischer Infarkt der Pyramiden, schwarze Konkremente im l. Nierenbecken; mikroskopisch: reichliche ochronosische Zylinder in den Tubuli recti; rekurrierende verrucöse Mitralendokarditis und hämorrhagische Encephalitis
chronische Nephritis; Verdichtung der r. Lungen spitze, allgemeine Hinfälligkeit; keine reduzierende Substanz im Urin, kein Alkapton; die äußeren Pigmentierungen erfahren während der Einstellung der Carbolbehandlung (7 Jahre vor dem Tode) keine merkliche Änderung; † unter Erscheinungen von Pleuro-pneumonie	Ulcera cruris beiderseits, ca. 15 cm hoch, callös, den Unterschenkel umgreifend; Ochronose der Rippenknorpel, der Knorpel der Luftwege, der Sehnen, der Gelenkknorpel mit umschriebener Knorpelerstörung, des Perichondriums; Atherosklerose der Aorta mit Verkalkungen; arterio- und arteriolosklerotische Nephrocirrhose; kleine Cystchen der Niere mit ochronosisch pigmentiertem Inhalt; r. serofibrinöse Pleuritis und doppelseitige Bronchopneumonie
I. Kniegelenk ein wenig steif; Urin ohne Veränderungen, ohne reduzierende Substanz, dunkelt auch nach langem Stehen nicht nach	Ulcus cruris links; Ochronose der Rippenknorpel, der Intersternalknorpel, des Processus xiphoideus, der Luftwege einschließlich der großen Bronchien, der Intervertebralscheiben, der Gelenkknorpel (NB. l. Kniegelenk nicht eröffnet), des Symphysenknorpels; Gelenkkapseln, Ligamente und periartikuläre Sehnen nicht pigmentiert, ebenso Perichondrium und Periost frei; Atherosklerose der Aorta mit Verkalkungen; keine Pigmentierung in Herz und Gefäßen; Carcinom des Duodenums, Erweiterung der großen Gallengänge, Leberabscesse; frische verrucöse Endokarditis der Mital- und Aortenklappen; große Ulcusnarben an beiden Unterschenkeln; Ochronose der Rippenknorpel, der Knorpel der Luftwege (Larynx, Trachea und großen Bronchien), des Zungenbeins, des Gelenkknorpels, der Ligamente, der Zwischenwirbelscheiben; Atherosklerose der Mital- und Aortenklappen, starke Atherosklerose der Kranzschlagadern mit Verkalkungen, besonders rechts, der Aorta; arteriosklerotische Nephrocirrhose; leichte Atherosklerose der basalen Hirngefäße, Atrophie des Gehirns mit tiefer pigmentierter Narbe im Gebiet der r. Zentralwindungen; linksseitige konfluierende Bronchopneumonien, sakraler Decubitus

## Fälle von Carbolochronose.

Lid. Nr.	Autor und Jahr der Publikation	Alter (z. Zeit des Todes) u. Geschl.	Beschaffenheit der Ulcera cruris	Konzentration der Carbolösung und Behandlungsdauer	Äußere Pigmentierungen (klinisch beobachtet)
6	<i>Edg. Reid, Proc. of the Royal Soc. of Med. 1, 1908 und Reid-Osler- Garrod, Quarterly Journ. of Med. 1, Nr. 2, S. 199. 1908</i>	68 j. ♀	an beiden Unter- schenkeln. große Ulcera, zur Zeit der letzt. Kran- kenhausaufn. jederseits 5—6 Zoll lang, links zirkulär den Unterschenkel umgreifend	Umschläge mit kon- zentrierten Carbo- ölösungen 1 : 20 seit fast 30 Jahren	vor 6 Jahren Beginn der Pigmentierung der Augen und Ohren; Haut des Ge- sichts, des Halses und der Hände gelb- lich; in der Sclera jederseits zwei un- regelmäßig begrenzte Flecke je in Mitte zwischen Hornhautrand und den Augenwinkeln, je von lateral her vas- cularisiert, peripherisch blauschwarz. zentral braunschwarz; Knorpel der Ohr- muscheln tief schieferblau schimmernd; die Extensorsehnen an der Hand schim- mern bläulich, bei geschlossener Faust erscheinen auch die Knöchel leicht blau
7	<i>A. P. Beddard, Quarterly Journ. of Med. 3, Nr. 12. 1910</i>	50 j. ♀	Ulcera an beiden Unterschenkeln	seit 4½ Jahren Tag und Nacht Umschläge mit Carbo- ölösung 1 : 20; im Krankenhaus Ver- brauch v. Carbolöl 6 bis 8 pints (= 3 bis 4 l) pro Woche, so daß man „an einen heimlichen Verkauf“ seit des Pat. denkt	nach 3 jährigem Carbolgebrauch Beginn der Pigmentierung; merkliche Zunahme in den letzten 18 Monaten; Ohren schwarzblau (Concha und Anthelix); auf beiden Augen jederseits der Cornea ein dreieckiger dunkelbrauner Fleck; im äußeren Abschnitt der Lidspalte auch in der Conjunctiva beiderseits ein stecknadelkopfgroßer tiefdunkelbrauner Fleck; bei geballter Faust leicht blaue Knöchelfärbung; sonst keine Pigmen- tierungen
8	<i>Poulsen, Fall 3, l. c.</i>	55 j. ♀	Ulcus zirkulär in d. unter. Hälfte des l. Unter- schenkels	tägliche Umschläge von 2 proz. Carbo- wasser seit 22 Jahren	Pigmentierung im Laufe der letzten 15 Jahre entstanden; Haut des Gesichts erdfarbig, Körperhaut allgemein sehr braun; knorpelige Teile der Ohren und Nase blaugrau, auch knorpiger Gehör- gang bläulich; Ohren sehr steif und hart; Schleimhaut der Unterlippe an den Mundwinkeln blau gefleckt; Haut des Thenar und Hypothenar bläulich, auch an Volarseite der Finger ganz schwach bläulich; sichelförmige, mit der Konkavität cornealwärts gerichtete braune Pigmentierung der Sclera an beiden Augen jederseits von der Cornea
9	<i>Poulsen, Fall 5, l. c.</i>	44 j. ♂	Ulcera an beiden Unterschen- keln; z. Z. der Beobachtung l. 10—15 cm hoch, zirkulär; r. ca. 15 : 7 cm und einige kleinere	Umschläge mit Carbo- wasser (1 klein. Eßlöffel Carbo- säure auf ¾ l Was- ser) seit 8 Jahren	Pigmentierung der Scleren seit wenigstens 4 Jahren; während des letzten halben Jahres auch der Ohren; in beiden Scleren zwischen Cornea und innerem Lidwinkel je ein brauner Fleck, rundlich mit etwas unregelmäßigen Rändern; Ohren dunkelgraublau, hart und steif; auch knorpiger Gehörgang pigmentiert

## Gruppe B (ohne Sektion).

Sonstige klinische Erscheinungen einschl. Verhalten des Urins	Bemerkungen
Urin zum erstenmal vor etwa 18 Monaten schwarz, seitdem des öfteren schwarz „wie Ruß“ entleert oder in einigen Stunden nach der Entleerung sich schwärzend; im Krankenhaus stets frei von Eiweiß und Zucker, stets weder spontan noch nach Alkalizusatz sich schwärzend, auch nicht bei Umschlägen der Ulcera mit absichtlich verstärkter Konzentration (1:15) des Carbols	Fortsetzung der Carbolumschläge während der 5 monatigen Krankenhausbehandlung; Ulcera auf mehr als die Hälfte verkleinert; gelbliche Gesichtsfarbe an Mächtigkeit stark vermindert (Verkleinerung der resorbierenden Ulcusfläche!), Pigmentierung der Ohrmuscheln offensichtlich geringer, etwas geringer auch die der Scleren
Urin zuerst vor 4 Jahren dunkel gefärbt, nach (vorübergehendem) Aussetzen des Carbons sich entfärbend; im Krankenhaus beim Stehen nachdunkelnd, reduziert Fehlingsche und ammoniakalische Silberlösung; wird durch Bromwasser gefällt; enthält eine geringe Menge Hydrochinon; Homogentisinsäure nach Garrod nicht darstellbar; allgemeine Kachexie, keine chronische Arthritis	nach 5 monatigem Aussetzen des Carbons auffallende Abnahme („striking diminution“) der äußeren Pigmentierungen
Urin seit der Anwendung der Carbolumschläge mehr oder weniger dunkelbraun, früher stets hellgelb; beim letzten Krankenhausaufenthalt bräunlich; beim Stehen sich völlig schwärzend; er „enthält Phenol- und Phenolabkömmlinge in abnorm großer Menge“; keine Alkaptonreaktion; bei Bewegungen der Schulter-, Ellbogen- und Kniegelenke, am meisten in den letzteren ein grobes Knacken und Reiben; kein äußerer Befund an den Gelenken	
hat viermal an „Gichtfieber“ gelitten; die Gelenke sollen mitunter etwas steif sein und bei Bewegungen knacken; Harn im Krankenhaus, wo die Carbolumschläge ausgesetzt waren, normal	Pigmentierung der Augen und Ohren verhält sich während des mehrmonatigen Krankhausaufenthaltes (Aussetzen der Carbolumschläge!) unverändert

flecken nicht aufmerksam. *Poulsen* spricht (S. 405) lediglich von blau-braunen, braunschwarzen oder braunen Flecken an dem belichteten Teil der Sclera, die bis erbsengroß sind und oft unregelmäßige gezackte Ränder besitzen, so daß die Flecken zunächst sternförmig werden; nach *Kolaczek* besteht V- oder Sternform; *Beddard* beschreibt sie als dreieckig.

Wie ausnahmsweise die Cornea (*Hecker-Wolf*), so kann gelegentlich neben der Sclera auch die Conunctiva in die Pigmentierung einbezogen werden, bei Alkaptonurieochronose im Fall *Kolaczek* (auch Conunctiva bulbi leicht bräunlich, fleckförmig etwas stärker; in *Poulsens* Fall 1 beiderseits ein Pterygium mit einem hanfkorngroßen dunklen Fleck) sowohl wie bei Carbolochronose im Fall *Beddard*: hier findet sich neben einer dreieckigen dunkelblauen Pigmentierung jederseits von der Cornea im äußeren Abschnitt der Lidspalte auch in der Conunctiva auf beiden Seiten ein stecknadelkopfgroßer tiefdunkelbrauner Fleck. Den schon genannten pathognostischen Wert für die klinische Diagnose der Ochronose besitzen übrigens unter den äußerlich sichtbaren Pigmentierungen allein die der Ohr- und Nasenknorpel, der Sclera und der Tarsalknorpel; die allgemeine Pigmentierung der Haut, auch die der Handflächen und Nägel tritt in dieser Richtung zurück.

Daß die Ausbildung der äußeren — und wohl entsprechend auch der inneren — Pigmentierungen erst nach viele Jahre lang fortgesetzter Einfuhr der kleinen Phenolmengen in den Körper erfolgt, läßt sich für einen Teil der Carbolochronosefälle insofern ziemlich genau bestimmen, als die Dauer der Carbolanwendung auf der einen, die Zeit, seit welcher die äußere Pigmentierung durch die Patienten oder ihre Angehörigen zur Wahrnehmung kam, auf der anderen Seite bestimmt ist; freilich hätte vielleicht wohl eine ad hoc unternommene ärztliche Untersuchung letztere schon früher feststellen können. Mit dieser Einschränkung ergibt sich, daß die äußeren Pigmentierungen auftreten:

Bei <i>Beddard</i> nach 3jähriger (sehr intensiver) Carbolanwendung	
„ <i>Poulsen</i> Fall 5 nach 4jähriger	“
„ <i>Pope</i> nach 7jähriger	“
„ <i>Poulsen</i> Fall 3 nach 7jähriger	“
„ <i>L. Pick</i> nach 14jähriger	“
„ <i>Reid</i> nach 24jähriger	“

Es spielt also hier ohne Zweifel wie bei der Entstehung der Ochronose in ihren Zeit- und Stärkeverhältnissen überhaupt — nicht jeder Alkaptonuriker zeigt Ochronose — das individuelle Moment eine wichtige Rolle.

Bemerkenswert ist, daß sämtliche Fälle der Carbolochronose an den äußeren Pigmentierungen ausnahmslos, und zwar in sehr markanter Art sich beteiligen, während unter den 26 Fällen alkapturonischer Ochronose äußere Pigmentierungen zweimal bei der klinischen Unter-

suchung (*Allard-Gross, Clemens-Wagner*) sicher fehlen. Jedesmal sind bei einer Carbolochronose die Knorpelteile der Ohren, insbesondere die Ohrmuscheln gefärbt, in allen Nuancen von graublau und bläulich über schieferblau bis blauschwarz, in sämtlichen Fällen (2, 3 und 5) *Poulsons* bis in den knorpeligen Gehörgang hinein; in allen Fällen mit Ausnahme unseres letzten (Fall 9 der Tabelle) auch die Scleren in Form der schon genannten Fleckungen beiderseits der Cornea<sup>1</sup>).

Färbung der Gesichtshaut zeigten unter den 9 Fällen 7 (fehlend bei *Beddard* und bei *Poulsen* Fall 5). Sie wird (z. T. auch die Haut des Halses bei *Poulsen* Fall 2 und bei *Reid* oder die Haut des Körpers überhaupt bei *Poulsen* Fall 3) als gelblich, gelbbraun, erd- oder bronze-farben oder dunkelbraun beschrieben. Bläuliche bis dunkelblau-stahlblaue Pigmentierungen der Volarseite der Hände, namentlich an Thenar und Hypothenar, auch auf die Volarfläche oder die einander zugekehrten Seiten der Finger fortgesetzt, sahen *Pope*, *L. Pick*, *Poulsen* (Fall 3). Im Fall *Reids* erschienen die Hände allgemein gelblich, bei *Pope* sind die Daumennägel bläulich verfärbt, analog den von *Allard-Gross* und *Ploos van Amstel* beobachteten bräunlichen Nagelpigmentierungen bei Alkaptonurie-Ochronose. Gelegentlich ist die Lippenschleimhaut in Form schwärzlicher Flecke der Innenfläche (*Pope*) und blauer Fleckungen an den Mundwinkeln (*Poulsen*, Fall 3) pigmentiert; oder die Pigmentierung betrifft die Knorpelteile der äußeren Nase (*Poulsen*, Fall 3, Tafel XIII, Abb. 4) oder Teile des Septumknorpels (*Gräffner-L. Pick*), oder es schimmern an den Händen die Sehnen der Extensoren und bei geballter Faust die Knöchel der Metacarpophalangealgelenke bläulich durch die Haut (*Reid, Beddard*), ähnlich wie in den beiden Fällen *Oslers* von Alkaptonurie-Ochronose. Die von *Poulsen* besonders betonte Steifigkeit und Härte der pigmentierten Knorpelteile des Ohres zeigt besonders sein Fall 5.

Die eigentümliche mehr oder minder starke Blaufärbung der Handfläche, besonders am Daumen- und Kleinfingerballen, ist unter sämtlichen Ochronosefällen überhaupt bisher nur in solchen von Carbolochronose gesehen, während von atypischen Pigmentierungen der Haut (schwarze oder braune Pigmentflecken bei *Osler* auf dem Handrücken oder zugleich auch an der Haut des Rückens (*Poulsen* Fall 8) oder auf der Radialseite der Unterarme (*Poulsen* Fall 1), gerade bei Carbolochronose nichts bemerkt wurde<sup>2</sup>).

<sup>1)</sup> Betr. der Conunctiva vgl. o. bei *Reid*; bei *Gräffner* war auch der obere Tarsalknorpel in die Pigmentierung einbezogen; intensive diffuse Färbungen der Sclera, die bei Alkaptonurie-Ochronose sowohl für sich (*Wagner*) wie mit den Scleralflecken kombiniert (*Poulsen*, Fall 9) gesehen wurden, sind nicht notiert.

<sup>2)</sup> Die sehr dunkle, fast schwarze Färbung des Cerumens und „blaugrüner oder spangrüner Schweiß“ in den Achseln, an den Pubes und in den Genitofemoralfurchen, die *Poulsen* in seinen Fällen 6, 7 und 8 (betr. des Cerumens vgl. auch

Nach alledem ist es nur natürlich, daß seit *L. Pick*, der auf Grund seiner Kenntnis des *Albrechtschen* Befundes — blaugraue Verfärbung der Ohren bei Ochronose — seinen Fall von Carbolochronose bereits während des Lebens der Patientin als Ochronose diagnostizierte, alle folgenden Fälle auf Grund der äußeren Pigmentierungen klinisch richtig erkannt wurden. Die Beziehung der Ochronose zum Carbol war dabei durch die Anamnese stets ohne weiteres gegeben. Bei *Pope*, *Poulsen* Fall 3 und *Beddard* war überdies der Harn als Carbolharn charakterisiert, auch bei *Reid* soll vor dem Hospitalaufenthalt während 18 Monaten der Urin öfter schwarz „wie Ruß“ entleert worden sein oder sich einige Stunden nach der Entleerung geschwärzt haben.

Die inneren Pigmentierungen an den Rippen und Gelenkknorpeln, Intermediärnorpeln des Brustbeins und am Schwertfortsatz, an den Knorpeln der Luftwege, den Fasernorpeln (Intervertebralscheiben, am Becken, Menisci), am Perichondrium und Periost, an den Gelenkknorpeln, Ligamenten, Sehnen und Fascien, wie sie die Sektion der 5 Carbolochronosefälle aufweist, treten aus dem Rahmen des schon von *Poulsen* gekennzeichneten Bildes weder in den makroskopischen noch in den mikroskopischen Einzelheiten besonders heraus. Hervorzuheben ist die dunkelgraublaue Pigmentierung des Zungenbeins im Falle *Gräffner-L. Pick*; auch das abgelöste Periost erscheint für sich diffus braun. Als einziges Gegenstück dazu habe ich *Poulsens* Fall 1 von Alkaptonurie-Ochronose aufzuführen, wo die großen Hörner des Zungenbeines schwarze Fleckungen aufweisen. In unserem zweiten Falle sind die Knorpel der Hauptbronchien in die Pigmentierung einbezogen, im ersten Fall (*Gräffner-L. Pick*) nicht.

Bemerkenswert ist ferner die ausschließlich diffuse Verteilung des Pigments in unseren beiden neuen Sektionsfällen, analog dem *Poulsen*schen Sektionsfall von Carbolochronose. Eine spezifische Eigenheit der Carbolochronose ist darin indessen nicht gegeben, da z. B. in den älteren Fällen *Virchows* und *v. Hansemanns*, von denen der letztere mit Wahrscheinlichkeit der Alkaptonurie-Ochronose zuzuzählen ist, der gleiche histologische Befund erhoben wurde, anderseits das ochronosische

---

*Ploos van Amstel*, *Ebstein* und *Kleinschmidt*) beobachtete, betrifft ebenfalls nur Fälle von alkaptoneurischer Ochronose. Die Färbung des Cerumens kann, wie *Kolacek* wohl mit Recht einwendet, schon in der Norm alle Farbtöne vom Gelb bis zum Schwarzbraun zeigen. *Umber-Bürger* erwiesen für ihren Fall, daß der Schweiß völlig farblos war und an den genannten Stellen die auch von ihnen gesesehenen Färbungen dem Talgdrüsensekret zukamen (vgl. auch *Ebstein*). Es dürfte sich hierbei, wie sicher ja auch für das dunkle Cerumen (vgl. bei *Stier*, *Langstein* und *E. Meyer*), nicht um Teilerscheinungen der Ochronose, sondern der Alkaptonurie als solcher handeln („alkaptonische Ochronose der Talgdrüsensekrete“, *Ebstein*) — als Gegenstück zu der dunklen Färbung des Harns. Für die Carbolochronose liegen übrigens entsprechende Beobachtungen nach keiner Seite vor.

Pigment in *L. Picks* erstem Carbolochronosefall zwar allerwärts diffus, aber daneben in den Rippenknorpeln (und Nieren) auch körnig zu finden war. Auch *Pope* spricht von feinkörniger Pigmentierung in den Knorpeln, in der Haut aber wieder von diffuser Einlagerung. Immerhin dienen diese Befunde aufs neue zur Bekräftigung der These *L. Picks*, daß die körnige Form des Ochronosepigmentes die sekundäre sei. Sie kommt durch Eindichtungsvorgänge zustande. *Kleinschmidt*, der letzte Autor im Kapitel der Ochronose, ist der Meinung, daß sich das zuerst die Grundsubstanz diffus färbende Pigment bei regressiven Veränderungen in körniger Form niederschlägt oder von den Zellen aufgenommen und körnig gespeichert werde. Er stützt sich dabei auf seine histologischen Befunde an Ohr-, Rippen- und Gelenkknorpeln (S. 79, 80, 83). Die Rolle der regressiven Vorgänge bei dieser Ausfällung sei unbestritten. Daß aber bloße Eindichtungsvorgänge dafür genügen, beweist, wie *L. Pick* ausgeführt hat, das Auftreten körnigen, unter Umständen wie in unserem zweiten neuen Fall sogar sehr grobscholligen Pigments in den Nieren, in denen ja der im Blut gelöste Farbstoff zur Ausscheidung gelangt.

Die schon von *Virchow* erkannte Beziehung, daß die den Blutgefäßen am engsten benachbarten Stellen des Knorpels, wie die Lagen unmittelbar unter dem Perichondrium, die Rippenknorpel zur Knochengrenze hin usw., am gesättigtesten pigmentiert werden, hatte *L. Pick* als „ochronosisches Grundgesetz“ formuliert. Ausnahmen kommen sicherlich vor, wie *L. Pick* selbst nachdrücklich hervorhebt. Aber der eine unserer beiden Sektionsfälle (*Gräffner-L. Pick*) bietet im Verhalten der Rippenknorpel und namentlich der Intervertebralscheiben erneute Bestätigung<sup>1)</sup>. Hier sind die helleren Ligamenta intervertebralia gegen die Wirbelkörper hin durch graubräunliche Linien regelmäßig eingesäumt. In den mikroskopischen Bildern der Rippenknorpel ist die Bevorzugung der peripherischen Knorpellagen seitens der Pigmentierung in beiden Fällen ganz offensichtlich.

Der ochronosischen Pigmentierung der Nieren hat bereits *Poulsen* eine eingehende Besprechung gewidmet. *L. Pick* hatte in seinem Falle von Carbolochronose, abgesehen von der diffusen gelbbräunlichen Tönung des gesamten epithelialen Parenchyms, in den Nieren kleine Cysten mit schwärzlichem Inhalt<sup>2)</sup>, den ochronosischen Infarkt der Pyramiden und kohlschwarze harte ochronosische Konkremente im Becken der linken Niere beschrieben und auf das Vorkommen der

<sup>1)</sup> Vgl. auch dazu bei *Poulsen* S. 347, 407, 419, 421, 426, 427; ferner S. 417, 420, 428.

<sup>2)</sup> Sie entsprechen offenbar *Benekes* neuerdings (1922) erhobenem Befund „sehr bemerkenswerter Schwarzfärbung in hyalinen Eiweißballen einiger Nieren-cysten“.

ochronosischen Zylinder, die die Tubuli recti in bedeutender Zahl erfüllten, aufmerksam gemacht. Auch daß ochronosische Zylinder in Fällen von Ochronose, in denen äußere Pigmentierungen fehlen, zur klinischen Aufdeckung der Erkrankung helfen können, war von ihm bereits betont worden. Unter den zur Obduktion gelangten Carbolochronosefällen ist des weiteren nur in dem zweiten unserer beiden neuen Sektionsfälle die Niere beteiligt. Die kleinen arterio- und arteriosklerotisch geschrumpften Organe zeigten ungleichmäßig über die Oberfläche verteilt tiefbraune bis schwarze punktförmige Stippchen oder bis hanfkorngröÙe etwas hellere Cystchen; braunschwarze oder schwarze punktförmige Einlagerungen fanden sich auch da und dort in der Rinde. Mikroskopisch erwiesen sich auch die pigmentierten Pünktchen als Cystchen, wie die größeren ausgekleidet mit abgeplatteten Epithelien. Das ochronosische Pigment in feineren oder gröberen Körnchen war mehr oder minder reichlich mit dem homogenen teils an sich farblosen, teils diffus bräunlich gefärbten Cysteninhalt gemengt. Die Cysten selbst entsprachen zum großen Teil nachweislich Segmenten von Harnkanälchen. Damit ist die ochronosische Pigmentierung in diesen Nieren erschöpft, und der Fall, wie anscheinend auch der *Benekes*, lehren somit, daß man entgegen *Poulsen* keineswegs „die ochronosischen Zylinder in sämtlichen Fällen, wo die Nieren überhaupt pigmentiert sind, findet“, wenn diese anderseits auch wiederum nicht, wie *Kolaczek* meint, eine „seltene Einzelheit“ darstellen. Daß ochronosische Zylinder im Fall *Gräffner-L. Pick* fehlen, wird an sich aus der 7jährigen Carbolabstinentz ohne weiteres verständlich. Das Pigment der Niere konnte nur in den geschlossenen kleinen cystischen Räumen erhalten bleiben.

Auch für die ochronosische Pigmentierung des Nierenepithels selbst gibt es, wie es scheint, keine bestimmte Regel. Sind in *Poulsens* Fall 1 oder in *Kleinschmidts* Fall von alkapturonischer Ochronose die Epithelien der Tubuli contorti die Träger der ochronosischen Pigmentgranula, so sind in *L. Picks* erstem Fall von Carbolochronose gerade die an sich wohlerhaltenen Epithelien der Tubuli recti mit meist gröberem körnigen Ochronosepigment „aufs äußerste vollgestopft“. Ochronosische schwarze Konkremente im Nierenbecken sahen übrigens auch *Allard-Gross* bei alkapturonischer Ochronose.

Es bleiben die besonderen Befunde an *Herz* und *Blutgefäßen* und an den *Gelenken*, die insofern eingehendere und allgemeine Besprechung erfordern, als seit *Landois*, *Allard-Gross* (1908—1909) und *Kolaczek* (1910) ihr Entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhang mit der Alkapturonie, dem chronischen Phenolismus oder der Ochronose als solcher wiederholt und ausführlich (*Jantke*, *Kleinschmidt*) erörtert wird.

Veränderungen am Gefäßsystem fehlen in den Sektionsbefunden bei Carbolochronose in *keinem* Fall.

*L. Pick* findet, abgesehen von der frischen verrukösen Mitralendokarditis, fibröse Verdickung an der Mitrals und an den Aortenklappen mit Verkalkungen an diesen, mäßige Sklerose der Coronararterien bei starker Verengerung des linken Ramus ascendens und fibrösen Fleckchen in den linken Papillarmuskeln, mäßige Sklerose der Nierenarterien, diffuse sklerotische Verdickung der Aorta und der Iliacae mit atherosklerotischen Platten, nicht sehr zahlreichen atheromatösen Substanzverlusten, aber reichlichen Kalkeinlagerungen; dabei an den Herzklappen stippen-, streifen- und fleckförmige schwärzliche Pigmentierung; an Aorta und den Iliacalarterien neben leichter diffuser bräunlich-grauer Intimafärbung grau-schwärzliche ochronosische Pigmentierung an zahlreichen Herden, schwarze Säume um Kalkplatten oder schwärzliche Streifungen auch an glatten Stellen.

Im Fall 2 *Poulsens* besteht außer frischer verruköser Mitral- und Aortenklappen-endokarditis eine nur mäßig entwickelte Atherosklerose der Aorta mit einigen Verkalkungen. Die Intima der Kranzschlagadern zeigt verstreute Fettflecken; ochronosische Färbungen fehlen.

In unseren beiden neuen Fällen wird in dem einen (Fall 5 der Tabelle) Atherosklerose der Mitrals- und Aortenklappen, starke Atherosklerose und Verkalkung der Kranzschlagadern und Atherosklerose der basalen Hirngefäße festgestellt. An der Aorta (Bogen- und Brustaorta) mäßige Atherosklerose; man trifft einzelne sklerotische Platten, vereinzelte Ulcera und unbedeutende Verkalkungen; der Grund der Ulcera ist schwärzlich-fleckig; das Myokard zeigt einzelne fibröse Schwielen bei allgemeiner Fettmetamorphose. Im anderen Fall (Fall 3 der Tabelle) ergibt sich Fibrose der Mitrals- und Aortenklappen, Sklerose und Verkalkung der linken Coronararterie, Atherosklerose der Aorta mit Ulcera und zahlreichen Verkalkungen. Hier fehlen ochronosische Pigmentierungen an Herz und Gefäßen ganz.

*Pope* macht über den Sektionsbefund am Gefäßsystem zwar keine besonderen Angaben, aber die Zehengangrän, bei der die Patientin zugrunde ging, legt den Schluß auf eine stärkere Arteriosklerose zum mindesten der peripherischen Arterienstämmme nahe.

Die nur klinisch beobachteten Carbolochronosefälle (Fall 6—9 der Tabelle) enthalten keine Angaben über Veränderungen am Gefäßsystem.

Dagegen fehlt Sklerose oder Atherosklerose an den Klappen des linken Herzens mit fehlen verschiedener Art und Atherosklerose der Aorta sowie der großen Stämme wiederum in *keinem* Sektionsprotokoll bei exogener Ochronose.

So ist (*Kolacek* S. 308) für die Ochronose überhaupt das Verzeichnis der Herz- und Gefäßaffektionen „recht reichhaltig“.

Pathologisch-anatomische Befunde der Gelenkerkrankungen bei Carbolochronose gibt allein *L. Pick* in seinem ersten Fall. Die Finger beider Hände sind infolge chronisch-arthritischer Veränderungen — die 77jährige Patientin litt nach ihrer Angabe an „Gicht“ — in Beugestellung fixiert. Der Knorpel des rechten Kniegelenks ist aufgefaser, sammetartig rauh, mit einer bohnengroßen, von weißlichen und gelblichen Verkalkungen umgebenen Usur am medialen Rand der Fossa intercondyloidea. Besonders stark zerfasert ist der Patellarknorpel. Er ist grau-bräunlich pigmentiert bis auf eine Reihe eingesprengter weißlicher Verkalkungen. Der übrige aufgerauhte Knorpel ist lichtgrau bis dunkelrauchgrau.

Alle übrigen Angaben über chronische Gelenkveränderungen bei Carbolochronose sind rein klinischer Art, auch in dem zur Obduktion gelangten Falle 2 *Poulsens*. Hier erweist sich das linke Kniegelenk als etwas versteift, wird aber bei der Sektion nicht eröffnet. In *Poulsens* Fall 5 hat der Patient 4 mal an „Gichtfieber“ gelitten, die Gelenke sollen mitunter etwas steif sein und bei Bewegungen knacken; äußerlich scheinen sie ohne Befund. In Fall 3 läßt sich bei Bewegungen der Schulter-, der Ellenbogen- und der Kniegelenke, am meisten in den letzteren,

„ein grobes Knacken und Reiben“ feststellen; auch hier ist die äußere Form der Gelenke ohne Abweichung.

Daß die exogene Form der Ochronose gegenüber der alkaptonurischen Ochronose „nie zur Arthritis deformans zu führen scheint“, wie noch neuerdings *Kleinschmidt* (S. 91) betont, ist danach also wenigstens insofern unzutreffend<sup>1)</sup>, als chronische Arthritiden, allerdings ohne bisher erwiesenen deformierenden Charakter, auch bei der Carbolochronose festgestellt sind (4 mal unter den 9 Fällen). Aber die chronische *deformierende Arthritis* (vgl. z. B. *Poulsen* S. 474) ist als solche auch keineswegs die der alkaptonurischen Ochronose ausschließlich eigene Form. Ja, es gibt hier wie bei der Carbolochronose, wenn anscheinend auch seltener, Fälle, in denen selbst die genaue anatomische Untersuchung Gelenkerkrankungen nicht nachzuweisen vermag. So bei *Albrecht* und in dem mit 18jähriger Melanurie einhergehenden Fall *v. Hansemanns*. Hält man sich hier, wie dies bei der genauen Einordnung zumal der chronischen Gelenkerkrankungen unerlässlich ist, streng an die anatomischen Befunde, so sieht man, daß auch von den als „stark ausgesprochene Arthritis deformans“ bei *Poulsen* (S. 420) oder bei *Kolaczek* (S. 284) zitierten Fällen<sup>2)</sup> von *Allard-Gross* und *Poulsen* (Fall 1) bei *Allard-Gross* (vgl. *Landois* S. 281) zwar an den beiden Humerusköpfen eine „sichere Arthritis deformans“ vorliegt, an den Kniegelenken aber der Befund weit eher dem einer einfachen Arthritis chronic a sicca genähert ist. Bei *Kleinschmidt*, bei dessen Fall im klinischen Krankheitsbild besonders die Gelenkveränderungen hervortreten, liegt sicherlich keine deformierende Arthritis, sondern eine ankylosierende Arthritis an Hüft- und Kniegelenken (wohl auch an der versteiften, aber nicht anatomisch untersuchten Halswirbelsäule und den Fußgelenken) vor; für die Besichtigung des rechten Kniegelenkes „kann die feste Ankylose nur scharf gelöst werden“, wobei übrigens bemerkenswerterweise „gut ein Eßlöffel dunkelbrauner krümeliger Flüssigkeit abfließt“. Eigentliche Gelenkergüsse sind bisher bei den chronischen Arthritiden der Ochronose nie beobachtet (*Kolaczek* S. 306). Sofern aber Gelenkflüssigkeit bei der Ankylosenbildung sich

<sup>1)</sup> Nicht zutreffend ist auch die Angabe *Kleinschmidts* (S. 91), daß in 2 Fällen von Carbolochronose von „Arthritis urica“ gesprochen wird. *Kleinschmidt* hat hier offenbar die Angabe *Kolaczeks* (S. 306) im Auge, daß in der klinischen Geschichte der Carbolochronosefälle bei *Pick* und *Poulsen* Fall 5 die chronische Gelenkerkrankung (Arthritis) als „Gicht“ bezeichnet wird. Im Falle *Picks* ist sie anatomisch als Arthritis ulcerosa sicca erwiesen. Aber überhaupt wird als „Gelenkrheumatismus“ oder als „Gelenkgicht“ oder als „Gichtfieber“ von den Patienten in der Anamnese jede chronische Gelenkerkrankung benannt.

<sup>2)</sup> Die gleichzeitig genannten von *Virchow*, *Bostroem*, *Hecker-Wolf* und *Wagner* Fall 1 betreffen die dritte Gruppe der Ochronose, d. h. Fälle mit nicht mehr bestimmbarer Ätiologie.

erhält, kann danach offenbar auch sie an der ochronosischen Pigmentierung Anteil haben.

*Kolaczek* sieht nur „Andeutungen“ von Arthritis deformans am Kniegelenk des von ihm auch mikroskopisch untersuchten amputierten Beines und stellt nicht nur für seinen eigenen Fall, sondern allgemeiner für die Arthritiden bei der Ochronose fest, daß die Neubildung von Knorpel nicht oder nur in ganz geringem Maße vorzukommen scheint und durchaus gegenüber den destruktiven Prozessen zurücktritt. Er charakterisiert demgemäß die chronische Arthritis bei Ochronose als „destruierende oder ankylosierende“. Vollkommen im nämlichen Sinne äußert sich *Kleinschmidt* gleichfalls auf Grund seiner mikroskopischen Befunde, daß die „für gewöhnliche Arthritis deformans charakteristische Knorpelwucherung in seinem Fall wie allem Anschein nach überhaupt bei der Arthritis alkapturonica durchaus zurücksteht hinter den das Bild beherrschenden destruktiven Prozessen (Aufrauhung der Knorpeloberfläche, Knorpelulceration, Bloßlegung des Knochens)“; dabei können die Gelenzkötten vermehrt und vergrößert sein. Um so weniger folgerichtig ist es, wenn er unmittelbar nach diesen Ausführungen hervorhebt, daß die „Arthritis deformans (sic!) bei einer auffallend großen Zahl der zur Veröffentlichung gelangten Fälle (scil. von alkapturonischer Ochronose) vorhanden“ sei.

Auch *Beneke* macht für die Gelenkveränderungen in erster Linie auf den „typischen trockenen Zerfall der degenerierenden Gelenkknorpel“ aufmerksam. Er sieht sogar in dem Heraussplittern fast krystallähnlicher spießförmiger Knorpelstückchen, wie sie auch *Virchow* beobachtete, eine Eigenheit der chronischen Arthritis der Ochronose. Ähnliches komme bei sonstigen Arthritisformen nicht vor.

Sicherlich ergibt sich aus allen diesen Befunden und Ableitungen zweierlei: erstens daß chronische — gewöhnlich multiple — Gelenkerkrankungen keineswegs ein Reservat der endogenen, alkapturonischen Ochronose sind, sondern wenn auch wohl relativ seltener, ebenso bei der Carbolochronose vorkommen<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Eine Sonderstellung kommt der *Söderberghschen* Beobachtung einer „eigenartigen“ deformierenden Knochenerkrankung bei einem 42jährigen Manne mit Alkaptonurie und Ochronose zu. Im Vordergrund standen: deformierende Knochenneubildungen an der einen Scapula, an den Dornfortsätzen, an den Cristae ilei und (wahrscheinlich) in der Nähe der Hüftgelenke; dazu eine Kyphose. Eine doppelseitige Hüftgelenksluxation „ähnelt der Arthritis deformans“. Röntgenologisch ergab sich „deutlich verminderter Kalkgehalt des Skeletts“; die „Knochenneubildungen“ sind für die skiagraphische Darstellung vielfach zu kalkarm. Die Wassermannsche Reaktion im Blute war positiv. Aber nach *Söderberghs* eigenen Untersuchungen (vgl. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 856) war der positive Ausfall durch die im Blut kreisenden Aminosäuren (Tyrosin, Homogentisinsäure) bedingt. *Söderbergh* deutet die Befunde, unter denen „gewisse Züge an Ostitis

Zweitens, daß die chronische Gelenkerkrankung bei der endogenen, alkapturonischen Ochronose in ihrer anatomischen Erscheinung durchaus nicht an das Bild der deformierenden Arthritis gebunden ist, vielmehr hier — vielleicht sogar vorzugsweise — auch in den anderen Formen der chronischen Arthritis, als Arthritis ulcerosa sicca (entsprechend den bei endogener Ochronose bisher gemachten Feststellungen) oder als Arthritis adhaesiva oder ankylopoetica auftritt.

Wenn nun auch bei den überwiegend im vorgerückten Alter stehenden Individuen atherosklerotische Veränderungen an Herzkäppen und Gefäßen zu den alltäglichen Obduktionsbefunden zählen, auch wie Poulsen, Kolaczek und Kleinschmidt nicht übersehen (vgl. Poulsen S. 474), „eine leichte Arthritis deformans bei älteren Individuen einen sehr gewöhnlichen Sektionsbefund“ darstellen mag, so weist gleichwohl die absolute Regelmäßigkeit der atherosklerotischen Befunde wie die besondere Häufigkeit zumal schwerer Formen der chronischen Arthritis auf die Möglichkeit eines inneren Zusammenhangs mit der Ochronose.

Für die Arthritis haben Landois, Allard-Gross und Kolaczek die Einlagerung des Farbstoffs in den Knorpel, d. h. also die Ochronose als solche als ätiologisches Moment angesprochen. Die Pigmentablagerung im Knorpel ist der Grund für Ernährungsstörungen, der Knorpel wird sehr viel spröder, er verfällt leichter der Abschleifung, die vorzeitige Abschleifung und Usurierung der Gelenkflächen führt zur chronischen Arthritis. Kolaczek verweist im einzelnen auf seine Befunde am Kniegelenk. Die am intensivsten, ganz schwarz gefärbten Knorpelstellen sind die auch anscheinend am stärksten veränderten (Dickenabnahme der Knorpelschicht, rauhe Oberfläche, fast glasartige Härte). Minkowski betont den sauren Charakter des Ochronosefarbstoffs. Er zieht wie auch Allard und Gross die naheliegende Parallele zur Arthritis urica. Saurer Ochronosefarbstoff und Harnsäure entsprechen einander; ebenso die Homogentisinsäure als Vorstufe des Farbstoffs und die Purinsubstanzen als Harnsäurebildner. Nach der neuerlichen Darstellung von O. Gross (1919) wird die vom Knorpel adsorbierte Homogentisinsäure im Knorpel abgebaut (scil. zu farbigen Produkten), wobei die Knorpel ihre Widerstandsfähigkeit und Elastizität verlieren und erkranken. Ob Gross dabei auch die Homogentisinsäure selbst als Gewebsnoxe betrachtet, ist nicht deutlich ersichtlich, eindeutig dagegen in der Auffassung von Umer-Bürger. Es kann kein Zweifel sein, daß hier die Homogentisinsäure die chondrotope Noxe ist, äußert sich letztthin Umer. Umer-Bürger bzw. Umer schen in der schädigenden Wirkung der exquisit chondrotropen Homogentisinsäure auf die Gelenke nur einen Sonderfall der endogen entstehenden Osteoarthritiden, die nach ihrer Meinung überhaupt durch jahrelang im Blut kreisende abnorme Stoffwechselprodukte oder giftige Substanzen, wie bei der Harnsäuregicht bzw. chronischen Bleivergiftung, ausgelöst werden.

---

deformans und Osteomalacie erinnern“, als „den ersten Fall einer eigenartigen Knochenerkrankung der Ochronose zugehörig und von Alkaptonurie abhängig“. Er benennt diese „bis auf weiteres als Ostitis deformans ochronotica“. Ob die Knochenveränderungen hier tatsächlich in irgendeiner Beziehung zur Alkaptonurie stehen, muß unentschieden bleiben, da mangels anatomischer Untersuchungen ihr besonderer histologischer Charakter nicht bekannt ist. Daß sie mit der Ochronose als solcher zusammenhängen, müssen wir ablehnen (vgl. unten).

*Beneke* verweist unbeschadet gewisser topographischer Differenzen vergleichsweise wiederum auf die Ablagerung der Harnsäure in Form harnsauren Natrons in den Gichtknorpeln. Der Knorpel wird „unter Einwirkung der Pigmentmasse (Homogentisinsäure) besonders spröde und splitterfähig“. Ob dabei das Pigment oder die Homogentisinsäure die Schädigung bewirkt, wird aus der kurzen Fassung nicht deutlich.

Nach *Kleinschmidt* schließlich hängt die starke Neigung der Ochronosischen zur Erkrankung an „*Arthritis deformans*“ offenbar weniger mit der Ochronose als mit der Alkaptonurie (d. h. der Homogentisinsäurewirkung) zusammen. Immerhin hält er die Pigmentierung als solche nicht für belanglos. „Vielleicht bilden Schädigungen der Knorpel durch die im Körper kreisenden Stoffwechselprodukte (d. h. die Homogentisinsäure) die Grundlage für die Pigmentierung, die dann wieder ihrerseits zu weiteren degenerativen Prozessen Veranlassung geben kann.“

Ganz ähnlichen Gedankengängen folgen *Kleinschmidt* und ebenso *Kolaczek* für die Erklärung der atherosklerotischen Veränderungen an Herz und Gefäßen. *Kolaczek* verweist auf die seit *Virchow* immer wieder bestätigte, wenn auch (vgl. z. B. *Poulsen* S. 430) von gewissen Ausnahmen durchbrochene Tatsache, daß die ochronosische Pigmentierung an atherosklerotisch veränderte Stellen sich bindet. Aber bevor es zur Pigmentablagerung an den sklerotischen Stellen kommt, macht die Stoffwechselkrankheit ihren Einfluß auf die Innenhaut von Herz und Aorta geltend. Die im Blute kreisende Homogentisinsäure wirkt im Laufe von Jahrzehnten die atherosklerotische Degeneration der Wand. Die besondere Pigmentablagerung in den gewebsgeschädigten atherosklerotischen Stellen zieht dann in diesen weitergehende Degeneration nach sich. Die ochronosische Pigmentierung wäre also hier nach *Kolaczek* eine sekundäre, mehr nebensächliche Schädlichkeit — im Widerspruch zu seiner primären Bewertung der ochronosischen Pigmentierung bei der Destruktion des Knorpels.

In entsprechender Deutung behandelt *Kolaczek* übrigens noch einen weiteren morphologisch sehr auffallenden Befund, den er an einigen Sehnen des Fußes erhob, am ausgesprochensten an der des Peroneus longus, angedeutet auch an denen des Tibialis posticus, des Flexor digitorum und hallucis. In jede der äußerlich silbergrau gefärbten Sehnen waren in regelmäßigen Abständen zwei bis drei knotige, schwarze, harte Anschwellungen (vgl. auch Abb. S. 226) eingelagert, so daß das Aussehen eines Bambusrohres entstand. Diese den „Sehnenganglien“ nahe verwandten ochronosischen Sehnenknoten, die anscheinend Stellen stärkeren Druckes durch Knochenvorsprünge oder Bänder entsprechen, sind durch umschriebene Degeneration des Sehnengewebes mit reaktiver Bindegewebswucherung entstanden. Die stärkere Pigmentierung der knotigen Bindegewebsnarben würde der Pigmentattraktion in den sklerotischen Stellen der Aortenintima entsprechen, jedoch erinnert des weiteren der Vorgang „an die Uratablagerungen in Sehnen und Sehnenscheiden, wie sie bei der Gicht öfter stattfinden“, an „die Tendinitis und Tendovaginitis prolifera urica“. „Zwischen beiden Prozessen, diesem und der Bildung der ochronosischen Sehnenknoten würde sich mehr als eine Ähnlichkeit finden lassen.“

Ob *Kolaczek* für die umschriebene Degeneration der Sehnsubstanz der Ablagerung ochronosischen Pigments wie bei der Knorpeldestruktion oder, wie es scheint, der Einwirkung der Homogentisinsinsäure die primäre Rolle zuerteilt, wird nicht ersichtlich. Jedenfalls bringt er die Entstehung der Knoten mit der Stoffwechselanomalie in Beziehung.

Für die Entscheidung in diesen einigermaßen verwickelten Fragen müssen allein die *Tatsachen* sprechen. Wenn *Jantke* bei extremer

ochronosischer Pigmentierung der Knorpel des Kniegelenkes arthritische oder überhaupt degenerative Veränderungen am Knorpel vollständig vermißt, wenn andere Male schwer arthritisch veränderter Knorpel, wie in den Fällen von *Hecker-Wolf* und vor allem von *Poulsen* (Fall 1), sich nur wenig pigmentiert erweist, so wird damit entgegen *Landois* und *Kolaczek* bewiesen, daß die ochronosische Farbstoffablagerung zum mindesten keine Knorpelläsion zu bewirken braucht, daß vielmehr die Pigmentierung regressiv veränderter Knorpel als eine wohl sekundäre aufzufassen ist. Sicher wird man kaum fehlgehen, wenn man die geschilderten Veränderungen, die arthritischen, wie die atherosklerotischen, wie die eigenartigen des Sehnengewebes, auf die dauernd im Blute kreisende Homogentisinsäure zurückführt, für die Carbolochronose mutatis mutandis auf die chemisch nahe verwandten hydroxylierten Phenolderivate, die sich im Organismus aus dem Phenol bilden.

Man muß m. E. an dieser Annahme festhalten, auch wenn sich insbesondere aus der Alkaptonurieliteratur vor der Hand nicht sagen läßt, wie häufig bei den Alkaptonurischen chronische Arthritiden oder atherosklerotische Veränderungen an Herz und Gefäßen auch ohne Ochronose sich einstellen. Danach ist auch der Vergleich der Gewebsveränderungen bei dieser besonderen „Acidose“ mit den zum Teil sogar gleichartigen Läsionen bei anderen Stoffwechselanomalien oder chronischen Intoxikationen, bei der Gicht, der chronischen Bleivergiftung oder auch beim Diabetes, ohne Zweifel zulässig.

Weiter aber besteht, scheint es, immerhin die Möglichkeit, daß die gehäufte Ablagerung des Säurecharakter tragenden Farbstoffes, die in dem geschädigten, insbesondere dem sklerotisch umgewandelten Gewebe erfahrungsgemäß zu erfolgen pflegt, für sich im Sinne *Kolaczeks* oder *Kleinschmidts* weitergehende sekundäre Veränderungen auszulösen vermag. Daß die schädigende Wirkung der Homogentisin- oder der Carbolsäurederivate ebenso wie die der Pigmentablagerung sich nicht gesetzmäßig in jedem Falle mit gleicher Wirkung einstellt, spricht wiederum für die Beteiligung individueller, vor der Hand nicht zu übersehender Faktoren, auf die ich für das zeitliche Eintreten der Ochronose bei der Alkaptonurie sowohl wie bei dem chronischen Phenolismus<sup>1)</sup> bereits oben verwiesen habe.

Man mag danach also von Arthritis alkaptonurica (*Allard-Gross*) oder phenolica („phenolismica“ nach *Kolaczek*), von Atherosclerosis

<sup>1)</sup> Ich möchte gerade mit Rücksicht auf die individuellen, bisher ganz undurchsichtigen Einflüsse hier nicht einmal für ausgemacht halten, daß jeder Mensch mit Alkaptonurie oder perchronischem Phenolismus schließlich notwendig „seine Ochronose erlebt“ (*Umber-Bürger*). Das Zeitmoment allein entscheidet dabei keineswegs. So gibt es typische endogene Ochronosen auch der äußeren Teile anderseits schon in relativ sehr jungen Jahren, wie *Poulsen* bei einem 23jährigen Alkaptonuriker feststellte.

alkaptonurica oder phenolica sprechen, ohne freilich dabei zu vergessen, daß die adjektivische Bezeichnung allein im ätiologischen Sinne zu gelten hat, daß also die Arthritis wie die Atherosklerose als solche keine irgendwie spezifische anatomisch-histologische Eigenschaft besitzen und von anderen arthritischen oder atherosklerotischen Veränderungen lediglich durch das abgelagerte ochronosische Pigment sich unterschieden. Überdies kann das Pigment, wie gezeigt, bei der die Ochronose begleitenden Atherosklerose auch ganz fehlen. Die von *Kolaczek* aufgestellte „Endoarteritis, Endoaortitis, Endocarditis alkaptonurica und phenolistica“ wird zweckmäßig ganz gestrichen; sie erweckt den Anschein einer Art spezifischer Intimaerkrankung, ohne etwas anderes als eine ausgesprochene Arteriosklerose zu sein. *Jantkes* und *Kleinschmidts* Widerspruch gegen diese Bezeichnung sind durchaus berechtigt. Ebensowenig begründet ist schließlich auch *Kolaczeks* „Arthritis ochrönosica“<sup>1)</sup>, die die Arthritis alkaptonurica und „phenolistica“ zusammenfassen soll, da „die Arthritis in beiden Fällen durch die Ochronose bedingt ist“. *Nicht* durch die Ochronose, sondern durch die Homogentisinsäure oder die hydroxylierten Phenolderivate! Ochronose und arthritische Schädigung stehen nicht im Verhältnis der Abhängigkeit, sondern der Koordination.

Es ist selbstverständlich, daß unsere Anschauung von dem schädigenden Einfluß der Homogentisinsäure oder der hydroxylierten Phenole auf die Gelenkknorpel, die Herzklappen und die Arterienwände allgemeine Anwendung auf die leimgebenden Körpergewebe und vor allem auf den Knorpel und die knorpelähnlichen Gewebe überhaupt verlangt. Sie gilt für den Alkaptonuriker wie für den chronischen Phenolismus auch in den Fällen, wo keine Ochronose besteht oder wo bei vorhandener Ochronose in dem regressiv veränderten Gewebe die Pigmentierung ganz oder teilweise fehlt. Natürlich wäre dabei stets zunächst ein mehr naheliegender Einfluß anderer Umstände, in erster Linie des Seniums, auszuschließen. Aber an der Gewebsalteration durch die hydroxylierten Benzolderivate, die jahrelang im Organismus kreisen, scheint mir kein Zweifel.

Die besondere Neigung des Pigments zu den Knorpeln in den Stadien regressiver Metamorphose wie zu regressiv verändertem Gewebe überhaupt, zu vital geschwächten Zellen sowohl wie degenerierenden Intercellularsubstanz ist seit *L. Pick* immer wieder bestätigt (vgl. *Poulsen* S. 419). Auch dürfte allgemein das sich häufende Pigment in einer Art Circulus vitiosus die Gewebsschädigung vielleicht verstärken. *L. Pick* hat seinerzeit für die Affinität des degenerierten Gewebes zum Pigment an chemische Beziehungen gedacht, im übrigen aber dabei

<sup>1)</sup> Entsprechend natürlich *Söderberghs* auch an sich problematische „Ostitis deformans ochrönosica“.

stets hervorgehoben, daß auch morphologisch völlig unveränderte Gewebe der Pigmentierung, wenn auch gewöhnlich in weniger gesättigter Form als die sichtlich alterierten, unterliegen. Wir werden alsbald darauf zurückzukommen haben, in welcher Art wir uns diese Besonderheiten wie vor allem auch die örtliche Veranlagung bei der Gewebspigmentierung durch die Homogentisinsäure und ihre chemischen Verwandten vorzustellen haben.

Hierbei liegt der Schwerpunkt in der chemischen Beschaffenheit und Stellung des Ochronosepigments selbst. Der meist diffus, öfters auch körnig, niemals aber krystallinisch auftretende Farbstoff erhält sich an dem in Alkohol oder Formalin fixierten Material in gleicher Weise und kann so neben den Untersuchungen am frischen Objekt auch am gehärteten leicht allen mikrochemischen Reaktionen unterzogen werden.

Wie schon hervorgehoben, ist zuerst *L. Pick* nachdrücklich für die Verwandtschaft des Pigments und der Melanine, denen „es in allen wesentlichen Punkten sehr nahe steht“, eingetreten. *Poulsen* ist bei seinen ausgedehnten makro- und mikrochemischen Untersuchungen mit ihm in voller Übereinstimmung. Das ochronosische Pigment „ähnelt (S. 399) am meisten dem Melanin“. Es löst sich wie viele von diesen leicht in Alkalien. Schon *Virchow* (*Kühne*) kannte die Löslichkeit des Ochronosepigmentes in 15—20 proz. Alkalicarbonat — es ist sonst aber in den gewöhnlich gebrauchten Lösungsmitteln, auch in Chloroform, unlöslich. So trägt es vorwiegend den Charakter einer Säure, ist aber doch in gewissem Grade amphoter, d. h. zugleich von der Art einer schwachen Base, sofern es ein wenig sich auch durch Salzsäure löst. Es enthält wie die Melanine mikrochemisch kein Eisen, analytisch zuweilen Spuren, gibt wie diese keine Absorptionsstreifen im Spektrum; wie einige Melanine enthält es Schwefel. Sudanreaktion und Osmiumsäurewirkung an den mikroskopischen Schnitten sind negativ. Auch hier läßt sich die Löslichkeit des Pigmentes durch Kalilauge leicht demonstrieren. Methylenblau färbt es grün. Die Schwierigkeiten in der Umgrenzung und Identifizierung der Melanine, das Fehlen sicherer Methoden zu ihrer Reindarstellung und die quanti- und qualitativen Verschiedenheiten der Zusammensetzung der einzelnen Melanine werden dabei von *Poulsen* (S. 448) besonders hervorgehoben.

*Hück* läßt in seinen Pigmentstudien für die Natur des ochronosischen Pigments vom rein theoretischen Standpunkt zwei Möglichkeiten offen. Entweder sei es ein Melanin oder aber das Produkt einer quantitativen Steigerung in der Bildung des normalerweise schon im Knorpel vorkommenden fetthaltigen, d. h. sudanophilen Abnutzungspigmentes. Sofern *Hück* betont, daß das Ochronosepigment nicht in allen Organen dasselbe sei und daß dieses Pigment besondere Eignung habe, die

Beziehungen des Melanins und des Lipofuscins zu beleuchten, scheint er geradezu an Zwischenstufen oder Übergänge, die am Ochronose-material ersichtlich seien, zu denken. Hiergegen ist zu sagen, daß, abgesehen von einem vereinzelt gebliebenen Befunde *L. Picks*, der an einem Teil des ochronosischen Pigmentes der Niere durch Sudan einen ausgesprochen roten Farbenton erzielte, es nicht gelungen ist, auch mit anderen Fett- oder Lipoidfärbungen das Pigment der Ochronose als fetthaltig, d. h. also zur Lipofuscincruppe gehörig zu erweisen; daß zweitens nicht der mindeste morphologische oder mikrochemische Grund vorliegt, eine chémische Vielheit des Ochronosepigmentes an den verschiedenen Stellen seiner Ablagerung anzunehmen, und endlich, daß nach den neueren Untersuchungen (*Brahn* und *Schmidtmann*, *Lubarsch*, *Kutschera-Aichbergen*) eine Wesensverschiedenheit zwischen dem sudanophilen Abbaupigment (Lipofuscin) und dem Melanin nicht besteht. Sie sind beide proteinogene Abbaupigmente (*Lubarsch*), von denen allerdings das eine — das fetthaltige Abbaupigment — die die mikrochemische Fettreaktion aufweisende Substanz adsorbiert. Auch das Lipofuscin gibt, wie *Kutschera-Aichbergen* findet, alle für das Melanin charakteristischen Reaktionen — es ist in dem schon vor 20 Jahren von *Lubarsch* ausgesprochenen Sinne nichts als eine schwer zu lösende Verbindung von Pigment und Fett —, und *alles* autogene Pigment kann als *Melanin* bezeichnet werden. Zu unterscheiden bleiben nach *Kutschera-Aichbergen* die beiden Hauptgruppen: das Melanin (das bisher unter diesem Namen bekannte Pigment) und das Lipomelanin (das bisherige Lipofuscin).

*Jantke*, der an seinem Sektionsmaterial von alkaptotonurischer Ochronose *Poulsens* Angaben nachprüfte, kommt zu gleichen Ergebnissen; das Pigment gab „mikrochemisch und chemisch alle für die Melanine charakteristischen Merkmale“. *Jantke* zählt es „mit *Pick* und *Poulsen* zu den Melaninen“.

*Kleinschmidt* bestätigt makrochemisch in erster Linie den amphoteren Charakter des Farbstoffs, dessen Säurecharakter überwiegt. Er untersucht in eingehender Methodik das mikrochemische Verhalten des Pigments gegen Säuren, Alkalien, Fettlösungsmittel, gegen Bleichungsmittel und Eisenreagenzien; es ist in Alkalien löslich, in Säuren schwer löslich und wird durch längere Behandlung mit 2 proz. Wasserstoff-superoxydlösung gebleicht. Er prüft ferner das Verhalten gegenüber den basischen Farbstoffen (Nilblau, Neutralrot), gegenüber Sudan III und Scharlachrot, gegenüber den Lipoidfärbungen nach *Fischler*, *Smith-Dietrich*, *Weigert* (Markscheidenmethode), gegen Osmium und gegen Silbernitrat; sämtliche Methoden, auch die Silberschwärzung waren negativ. Ist so das Pigment in einer Reihe von Eigenschaften den Melaninen ähnlich, so besteht nach *Kleinschmidt* in dem negativen

Ausfallen der Versilberungsreaktion, die anscheinend auch *Jantke* nicht ganz beweiskräftig gelungen ist, eine Differenz. Der Ochronosefarbstoff steht daher seinen physikalischen, chemischen und morphologischen Eigenschaften nach den Melaninen nahe, ist aber nicht mit ihnen identisch. *Kleinschmidt* lehnt gleichfalls eine Beziehung zu dem fett-haltigen (d. h. die Sudanreaktion gebenden) Abbaupigment des Knorpels ab. „Es fehlt das färberische Verhalten gegenüber Fettfarbstoffen, die Löslichkeit (scil. das Ablassen) in Fettlösungsmitteln“, und er hebt ebenfalls hervor, daß das Pigment in allen Organen das völlige gleiche morphologische und färberische Verhalten zeigt und demnach als identisch anzusehen ist.

Daß weder das langsame Tempo der Bleichung durch Wasserstoffperoxyd noch auch der negative Ausfall der Silberschwärzung im Sinne *Hücks* für „Lipofuscin“ und gegen Melanin entscheiden könnte, folgt aus den Darlegungen *Lubarschs* und *Kutschera-Aichbergens*. Hinsichtlich der Bleichbarkeit des Lipofuscins hat *Lubarsch* keinen Unterschied der beiden Gruppen feststellen können, und bei bestimmter Methodik der Versilberung (nach *Bielschowsky*) vermag *Kutschera-Aichbergen* (S. 94ff.) alles autogene Pigment, auch das braune Abbau-pigment zu reduzieren. Auch ich selbst möchte dem negativen Ausfall der Versilberung, da *Kleinschmidt* ausschließlich mit der Levaditimethode für seinen Fall arbeitete (S. 86), bei allen sonstigen makro- und mikrochemischen Übereinstimmungen des Ochronosepigments mit den Melaninen keine besondere Bedeutung beilegen.

In unseren beiden neuen Fällen gelang die Versilberung des Pigments nach *Levaditi* (auch bei 12tägiger Einwirkung der Silberlösung) gleichfalls nicht; mit der Methode *Hücks* erzielten wir zwar eine merkliche Bräunung, aber keine Schwärzung. Nur die Methode *Bielschowskys* ergab die Schwärzung prompt und sicher. Auch in allen übrigen Richtungen — Verhalten gegen Säure, Alkali, basische und Fettfarbstoffe, Eisenreaktion, positive Bleichbarkeit durch Wasserstoffperoxyd — besteht keinerlei Verschiedenheit gegen die Melanine. Makrochemisch, wie *Brahns* Analyse zeigt, vielleicht insofern, als der rein dargestellte Farbstoff in Kalilauge nur teilweise und mit hellerer Farbe als sonst bei den Melaninen löslich ist, auch durch Salzsäure oder Schwefelsäure, die sonst in alkalischen Melaninlösungen Totalfällung bewirken, überhaupt nicht gefällt wird.

Die Lösungsfähigkeit in Alkalien wird, wie die Durchsicht der chemischen Protokolle lehrt, für das Ochronosepigment nun allerdings überhaupt nicht einheitlich angegeben. In *Virchows* Fall (*Kühne*) war der Farbstoff in Ammoniakwasser teilweise, in Natronlauge überhaupt nicht löslich; bei *Boström* und *Heile* in kochender Kalilauge; bei *v. Hansemann* (*Salkowski*) und *L. Pick* in heißer Natronlauge bzw. Kalii-

lauge; bei *Hecker-Wolf* in verdünnter Natronlauge bei Erwärmung; bei *Albrecht* und *Poulsen* in verdünnter Natronlauge bzw. Kalilauge bei Zimmertemperatur (vgl. bei *Poulsen* S. 390—392). Dagegen ist auch von anderer Seite (*Kleinschmidt*) die Fällbarkeit des Farbstoffs aus der alkalischen Lösung durch Salzsäure, wenn auch nicht völlig fehlend, aber doch nur als eine geringe gefunden worden.

Man kann danach zwar nach wie vor das Ochronosepigment als den Melaninen nahestehend charakterisieren, es aber unter den proteinogenen Pigmenten wohl zweckmäßig neben den Melaninen und den fetthaltigen (sudanophilen) Abbaupigmenten in eine Sondergruppe stellen, zumal auch morphologisch gewisse Unterschiede gegen das Melanin im engeren Sinne unverkennbar sind. Bindet sich das Ochronosepigment in erster Linie an die Knorpel und die knorpelähnlichen Gewebe, so ist, wie *Lubarsch* betont, das Melanin im üblichen Sinne ein Produkt epithelialer Elemente, und während letzteres sich überwiegend in körniger Form darstellt, trifft man das Ochronosepigment in erster Linie diffus.

So erscheint es auch zweckmäßiger, die Frage der Pigmentbildung bei der Ochronose weniger vom Standpunkt der allgemeinen Genese der Melanine zu betrachten, als unter Einengung des Problems im speziellen zu untersuchen, wie aus der Homogentisinsäure das eine, aus der Carobsäure das andere Mal der Farbstoff entsteht und die klinische, morphologische und chemische Übereinstimmung der Befunde zustande kommt. Andrerseits ist es kaum überraschend, wenn auch hier, wie vorweggenommen sei, das Prinzip der Farbstoffbildung — Pigmentgenese aus aromatischen Komplexen durch oxydative Fermentwirkung — sich ganz in der für die allgemeine Bildung der Melanine vorauszusetzenden Form wiederholt, d. h. also die Pigmentbildung gemäß der von *L. Pick* für die Ochronose aufgestellten Theorie erfolgt.

In dieser Beziehung sind nun neuere Untersuchungen von *G. Katsch* aus der *v. Bergmannschen Klinik* über die farbbildenden Eigenschaften der aus Alkaptonurikerharn dargestellten Homogentisinsäure sehr bemerkenswert, zumal die sich ergebenden Ableitungen auch auf die morphologischen Eigenschaften des Ochronosepigmentes ein besonderes Licht werfen.

*Katsch* zeigte, daß durch verschiedene Stärke der Oxydation mittels Wasserstoffsuperoxyd aus der Homogentisinsäure eine Reihe von Farben entstehen kann — Strohgelb, Rosa, Rot, Braun, Schwarz. Im Rahmen der *v. Fürthschen* Theorie von den cyclischen Chromogenen des Eiweißes erhalten so die Muttersubstanzen der Homogentisinsäure — Phenylalanin und Tyrosin — neben dem als Chromogen bekannten Tryptophan eine besondere Bedeutung als Farbstoffbildner. Können so durch Tyrosinasen der Gewebe physiologisch im Körper aus dem

Tyrosin oder der Homogentisinsäure entsprechende Farben entstehen, so trifft das, wie *Katsch* ausführt, gleichermaßen für die Ochronose zu, die ja durch den reichen Gehalt des Blutes und der Körpersäfte an Tyrosin und Homogentisinsäure charakterisiert ist. Wenn *Allard* und *Gross* beim Einlegen von Knorpelstückchen in schwach saure Homogentisinsäurelösungen eine sehr langsame, von der Oberfläche in die Tiefe dringende graue, schließlich ins Schwarze übergehende Pigmentierung erzielten und wegen der Langsamkeit des Vorganges eine Fermentwirkung gegenüber rein chemischen Vorgängen ablehnten, so sprechen die Ergebnisse *Katschs* im Gegensatz dazu, übrigens auch im Gegensatz zu der späteren Ansicht von *O. Groß* (1919), gerade zugunsten einer Fermentwirkung. Bringt man sterile einem Kaninchen entnommene Gewebezteile der verschiedensten Organe im Brutschränk mit schwacher z. B. 1 proz. Homogentisinsäurelösung zusammen, so zeigen alle Gewebezteile ziemlich schnell von der Oberfläche her eine Grau-, Braun- und Schwarzfärbung. Diese Versuche weisen ohne Zweifel auf *fermentative* Vorgänge durch Einwirken einer Oxydase, und diese Annahme wird um so wahrscheinlicher, als Blut und Eiter die Schwarzfärbung ganz besonders schnell und intensiv herbeiführen.

Danach ist die Affinität des Knorpels zur Homogentisinsäure gegenüber den anderen Körpergeweben, die „Chondrotropie“ der Homogentisinsäure, keineswegs eine elektive (im Sinne von *Allard-Gross*) oder „spezifische“ (vgl. bei *Umber-Bürger*), sondern nur eine relativ gesteigerte. Allerdings bleibt so die Frage zu lösen, warum bei der Ochronose die melaninähnliche Pigmentierung in erster Linie die Knorpel und knorpelähnlichen, an kollagenem Gewebe reichen Teile betrifft. Die *Katschschen* Ergebnisse lassen auch diesem Problem der örtlichen Veranlagung der Ochronose näher kommen. Wenn nämlich die Oxydation der Homogentisinsäure noch weiter getrieben wird, so verschwinden, wie ja auch sonst bei intensivem und fortgesetztem Einwirken von Wasserstoffsuperoxyd auf Melanine, die Farben, und die vollkommen entfärbte Lösung ist frei von Alkaptonsaure. Danach besteht auch für die Körpergewebe die Möglichkeit, daß das aus Homogentisinsäure entstandene Pigment durch oxydative Einflüsse — sei es durch bloße Oxydation oder wiederum fermentativ durch eine Oxydase — gespalten und beseitigt werden kann.

Man gelangt danach in Anlehnung an *Katschs* Ergebnisse und Gedankengänge zu der Vorstellung, daß beim Alkaptonuriker aus der im Organismus zirkulierenden Homogentisinsäure dauernd in allen Körpergeweben Pigment in kleinster Menge entstehen mag, daß es aber, soweit in ihnen eine ausreichende Vascularisation, d. h. ein genügend lebhafter Stoffwechsel und eine damit gegebene Oxydationsmöglichkeit besteht, alsbald wieder gespalten und vernichtet wird.

Ausbildung und Abbau halten sich die Wage. Anders im Knorpel und den knorpelähnlichen Geweben. Die Homogentisinsäure wird auch hier fermentativ in Pigment umgewandelt, aber der Farbstoff bleibt in den gefäßlosen oder doch wie die Sehnen, Ligamente usw. gefäßarmen Geweben ganz oder jedenfalls zum größten Teile unabgebaut liegen, ja, seine Bildung ist hier eine um so reichere, als der Knorpel und die ihm strukturell nahestehenden Gewebe die cyclischen Bausteine des Eiweißes zum Aufbau und Ersatz der Eigensubstanz nicht verwenden (*v. Bergmann*) und so gerade hier das Tyrosin und die Homogentisinsäure, d. h. also die Pigmentbildner sich anhäufen<sup>1)</sup>.

Daß diese Anschauungen, wenn man statt des beim Alkaptonuriker endogen gebildeten Tyrosins und der Homogentisinsäure das Hydrochinon und Brenzcatechin einsetzt, grundsätzlich auf die Genese der Carbolochronose übertragen werden können, ist einleuchtend.

Sicherlich erklären diese Vorstellungen aber auch eine weitere Anzahl der auffallenden Besonderheiten der Ochronose mit einem Schlage. Sie begründen allgemein für die Ochronose nicht nur die topische Disposition der Knorpel und knorpelähnlichen Teile als solche, sondern machen auch die schon hervorgehobene Tatsache verständlich, daß hier nicht wie sonst bei der Melaninbildung gerade die ektodermalen Elemente betroffen sind und daß die Pigmentierung hier einen diffusen Charakter erhält. Die Homogentisinsäure oder die hydroxylierten Phenolderivate, die das Knorpel- oder Sehnen- usw. Gewebe diffus durchtränken, bilden unter der enzymatischen Einwirkung das dunkle Pigment wie eine Lösung *in vitro*.

Die gesättigte Pigmentierung des Knorpels in der Nähe der gefäßführenden Teile, das „ochronosische Grundgesetz“ *L. Picks* findet die Begründung eben durch die Nähe des Gefäßapparates; in seiner unmittelbaren Nachbarschaft werden in erster Linie die Pigmentbildner abgelagert. Das Vorkommen der Ochronose gerade bei älteren Alkaptonurikern — daß sie „nie“ bei „jugendlichen“ Alkaptonurikern gefunden wird (*Katsch*), ist mit Rücksicht auf den Fall *Poulsens* eines 23jährigen Mannes, den *Kolaczeks* einer 30jährigen Frau und den *Clemens-Wagners* einer 31jährigen Frau mit alkaptonurischer Ochronose nur mit Einschränkung zutreffend — begründet sich durch die Summation der ganz allmählich in einer Anzahl von Jahrzehnten gebildeten, schließlich in makroskopische Erscheinung tretenden Pigmentierung. Es mag sein, daß, wie schon angedeutet, selbst im Knorpel bei dem viel lebhafteren Stoffwechsel der Jugendlichen zunächst in gewissen

---

<sup>1)</sup> Damit löst sich zugleich der Widerspruch, den *Pincussen* für das Verständnis der Melaninbildung aus Tyrosin in der tyrosinarmen Knorpelsubstanz findet (vgl. bei *Katsch*).

Grenzen noch eine oxydative Zerstörung des eben gebildeten Pigmentes wie in den anderen Geweben erfolgt. Bei der im Altersstoffwechsel abgeschwächten Oxydation aber bleibt die gesamte Menge in fortschreitender Vermehrung unberührt liegen. Ja, es können bei einem besonders reichen Gehalt des Blutes und der Säfte an Homogentisinsäure oder hydroxylierten Phenolabkömmlingen und dem weniger regen Stoffwechsel des Seniums *auch andere Körpergewebe als die Knorpel* und knorpelähnlichen Substanzen *ochronosischer Pigmentierung unterliegen*, wie sie besonders *L. Pick* in Form lichter diffuser Gelbfärbung z. B. an der glatten und quergestreiften Muskulatur oder am gesamten Epithel der Niere feststellte, ähnlich auch *Clemens-Wagner* an Herzmuskelzellen gefunden haben. Vermutlich wäre sogar das Tatsachenmaterial in dieser Richtung noch umfangreicher, wenn den parenchymatösen Organen regelmäßig dieselbe Aufmerksamkeit bei der mikroskopischen Untersuchung gewidmet wäre, wie naturgemäß den Knorpeln und knorpelähnlichen Geweben.

Endlich erschließt sich so auch das Verständnis der eigenartigen auffallenden Affinität der degenerierten und besonders der sklerotisch veränderten Gewebe für das Ochronosepigment. Auch hier sind Stellen eingeschränktesten Stoffwechsels und damit spärlichster Oxydation gegeben, die das aus den hydroxylierten Benzolen allmählich entstehende Pigment unzersetzt speichern.

Aber auch nach einer anderen Richtung erweisen sich die *Katsch*-schen Experimente und Ausführungen als fruchtbar, nämlich für das Verständnis einer „Heilung“ der Ochronose. Sie kommt natürlich nur für die Carbolochronose in Frage, die durch den chronischen Phenolimport in dem Körper entstanden ist und durch Aussetzen des Phenols oder auch durch starke Verkleinerung der Ulcera, d. h. der resorbierenden Fläche wenigstens in gewissen Grenzen zum Schwinden gebracht werden kann. Das bisher in dieser Richtung vorliegende Material ist das folgende.

Im 2. Fall *Poulsens* war das Carbol, das zu Umschlägen für das Ulcus cruris seit 21 Jahren verwendet worden war, 1 Jahr lang vor dem Tode durch eine schwache Lapislösung ersetzt worden. Wie die Patientin und ihre Umgebung meinen, habe „sich die blauschwarze Färbung der Ohren etwas verloren, wogegen die braunen Flecken in den Scleren sich ziemlich unverändert erhalten haben“. Die an sich dunkelbraunen Rippenknorpel waren (vgl. S. 416 und 418) auf dem Durchschnitt in einer schmalen Randzone ungefärbt. *Poulsen* deutet diesen Befund, als scheine die Pigmentierung hier im Schwinden begriffen, und als würde dann das Pigment zuerst an denjenigen Stellen weichen, die den Blut- und Lymphbahnen, d. h. dem Perichondrium am nächsten liegen. Immerhin muß hier darauf verwiesen werden, daß auch bei Carbol-

ochronose, in der vom Aussetzen des Carbols nichts bekannt ist (vgl. Fall *Pope*) und ebenso bei alkapturonischer durch nichts beeinflußter Ochronose (Fall *Clemens-Wagners*) die nämliche Lokalisation des Pigmentes an den Rippenknorpeln vorkommt.

Im Falle *Reids* hatten sich während des 5 monatigen Krankenhausaufenthaltes die Ulcera um mehr als die Hälfte verkleinert; die Carbolbehandlung war weiter geführt worden. Aber die gelbliche Farbe des Gesichts war größtenteils abgeblaßt, die tief schieferblaue Färbung der Ohren hatte an Intensivität verloren; weniger waren die Pigmentflecke der Scleren zurückgegangen. Danach also ein bemerkbarer Schwund äußerer Pigmentierung in relativ kurzer Zeit.

Unsere beiden neuen Fälle haben für die Frage der Heilung der Carbolochronose insofern besondere Bedeutung, als hier beide Male das Carbol für eine relativ sehr lange Zeit vor dem Tode ausgeschaltet war; im Falle *Gräffner-L. Pick* 7 Jahre, in unserem anderen Fall  $2\frac{3}{4}$  Jahre; hier waren die Ulcera im Spital unter anderer Behandlung ganz zur Heilung gekommen. Sicher ist so viel, daß trotz dieser langen carbofreien Periode hier beide Male die äußeren Pigmentierungen eine nennenswerte Änderung nicht erlitten haben. In dem letzten Falle „scheint es, als ob (in den  $2\frac{3}{4}$  Jahren) die äußere Färbung des Gesichtes und der Ohren allmählich leicht abblasse“. In dem anderen Fall sind die Scleraflecke während der 7 Jahre sicherlich unverändert geblieben; die Bräunung der Gesichtshaut und die Färbung der Ohrmuscheln sind „vielleicht einen Schimmer heller geworden“. Eher könnte ein Schwinden der inneren Färbungen an den Knorpeln und knorpelartigen Geweben erfolgt sein. Denn die hier bei der Obduktion gefundenen Pigmentierungen gehören im ganzen zu den leichtesten Graden ochronosischer Färbung und sind vergleichsweise von viel geringerer Stärke als etwa der Fall 2 *Poulsens*, den dieser selbst zu den am wenigsten ausgesprochenen Ochronosefällen zählt. Auf der anderen Seite ist trotz der durch 7 Jahre ausgesetzten Carboleinfuhr im Fall *Gräffner-L. Picks* die auffallende Pigmentierung der Nieren noch immer in starkem Grade erhalten.

Immerhin kann man nach den vorstehenden Ableitungen annehmen, daß nach dem Aufhören weiterer Zufuhr der Phenolderivate bis zu einem gewissen Grade, natürlich wiederum ganz langsam und unmerklich, der oxydative Abbau des Pigmentes im Körper sich vollzieht, so wie ihn die Katschschen Versuche für die farbigen Homogentisinsäure-abkömmlinge *in vitro* gelehrt haben, das völlige Schwinden selbst sehr zahlreicher Epheliden oder des Chloasma uterinum ihn übrigens auch für das Melanin im gewöhnlichen Sinne zeigt. Selbstverständlich bewirkt das Fortlassen der Carbolumschläge gleichzeitige Entfärbung des evtl. vorhandenen Carbolharnes und, sofern eine allgemeine Kachexie

der Patienten (vgl. z. B. bei *Poulsen*, Fall 2, 3 und 7) als „Carbolmarasmus“ bestand, auch eine Besserung in dieser Richtung<sup>1)</sup>.

Wir kommen zu der letzten Frage: Gelingt es, für die endo- und die exogene Form der Ochronose klinische oder auch pathologisch-anatomische Unterschiede zu finden und zu begründen?

*Gross*, der in Gemeinschaft mit *Allard* zunächst das Vorkommen einer Carbolochronose hartnäckig bekämpft hat<sup>2)</sup>, aber sich augenscheinlich den Tatsachen nicht mehr verschließen kann, will die Carbolochronose nicht als „echte“ Ochronose anerkennen. Es entsteht ein „ochronoseähnliches“ Bild. Die Alkaptonurieochronose ist in seiner Auffassung ein progradientes unheilbares Leiden, das bei gewisser Intensität und genügend langer Dauer zu schweren gesundheitlichen Schädigungen führt — vor allem zur Arthritis alkapturonica. Die Carbolochronose ist eine verhältnismäßig harmlose Knorpelveränderung, eine „interessante Anomalie“, die durch Ausschaltung des schädigenden Agens — eben der Carbolsäure — rückgängig gemacht werden kann.

Die alkapturonische Ochronose als echte, die Carbolochronose als nicht echte Form der Ochronose zu definieren, ist natürlich vollkommen willkürlich. Ochronose bedeutet im Sinne *Virchows*, der den Begriff aufgestellt hat, nichts als eine pathologische (an mikroskopischen Schnitten) gelbbraune Färbung, die hier wie dort in bestimmten Intensitätsgraden variiert, aber sonst in absolut gleicher makro- und mikroskopischer Form und Lokalisation auftritt. Nicht die Alkaptonurieochronose ist ein unheilbares progradientes Leiden, sondern die Alkaptonurie, gleichviel ob sie von Ochronose begleitet ist oder nicht. Wir fassen, wie ja auch *Allard* und *Gross* selbst, die Arthritis als Homo-

<sup>1)</sup> In dem als Ochronose allerdings fraglichen Fall *Gessners* (vgl. ob.) „war merkwürdig, daß die Hauterscheinungen nach längerem Aussetzen der Arbeit verschwanden, desgleichen die Neuralgie (in der Schlafengegend) besser wurde“.

<sup>2)</sup> *Gross* hat bei lebenden Tieren — 12 Hunden und 1 Kalb — durch langdauernde Phenolinjektionen Ochronose nicht erzielen können. Ebensowenig gelang es, trotz mannigfacher Variierung der Versuche durch Einlegen von Hundeknorpeln in Carbolsäure Braun- oder Schwarzfärbung zu erzielen, während sich durch die Behandlung mit der chemisch nahe verwandten Homogentisinsäure eine tiefschwarze Färbung erreichen ließ. Von anderen Einwänden abgesehen, lassen *Gross'* Tierversuche nicht nur die Möglichkeit außer acht, daß, wie das Verhalten bei der Alkaptonurie nahelegt, wohl immer nur ein bestimmter, nicht näher bekannter Prozentsatz „disponierter“ Individuen ochronosisch wird, sondern vor allem die Tatsache, daß das Vorkommen einer der menschlichen gleichenden Ochronose als solcher bei Tieren überhaupt noch in keinem Falle erwiesen ist. — Für die Carbolochronose verlängert *L. Picks* Theorie nicht die Entstehung durch Carbol, sondern durch die im Körper aus dem Carbol gebildeten hydroxylierten Derivate (Hydrochinon), überdies, sofern eine enzymatische Genese des Pigmentes angenommen wird, die Innehaltung der optimalen Wasserstoffionenkonzentration. Es ist danach nicht verwunderlich, wenn durch Einlegen von Knorpel in Carbolösungen keine Pigmentierung erzielt wird.

gentisisinsäurewirkung, nicht als Pigmentwirkung auf und haben erwiesen, daß auch die Carbolochronose von chronisch-ulcerösen Arthritiden begleitet sein kann.

Andrerseits aber lassen sich in der Tat gewisse Unterschiede zwischen den beiden Formen wohl aufstellen. Hier ist zunächst das familiäre (*Osler, Poulsen, Kolaczek*), unter Umständen, wie in der Ochronosefamilie *Umber-Bürgers*, erbliche Auftreten der Ochronose zu nennen gegenüber dem begreiflicherweise immer nur sporadischen Vorkommen der exogenen Form. Freilich ist das Familiäre oder Vererbte nicht die Ochronose, sondern die Alkaptonurie, und schon *Garrod*, der zuerst die Vererbbarkeit dieser Form der „intermediären Abbauinsuffizienz“ (*Umber-Bürger*) erwies, machte zugleich auf die Blutsverwandtschaft, insbesondere die Geschwisterkindschaft der Eltern als wesentliches Moment aufmerksam. Es ist daher auch nach keiner Richtung besonders auffällig, wenn *Kolaczek*, der die Alkaptonurie — wie den Albinismus, die Retinitis pigmentosa usw. — als degenerative Anomalie auf der Grundlage einer Inzucht definiert und selbst Alkaptonurie und Ochronose bei 3 Schwestern berichtet, in 7 (*Poulsens Fall 6, 7, 8, 9* und seine 3 eigenen) unter 9 Fällen endogener Ochronose, in denen ausdrücklich in dieser Richtung geforscht wurde, die Eltern als nahe Blutsverwandte, hier stets Vetter und Base feststellte. Ob das nämliche, wie er meint, wirklich, „in einem erheblichen Teil, wahrscheinlich sogar in der Mehrzahl“ der Fälle von Alkaptonurie und Ochronose zutrifft, bleibt abzuwarten.

Einen weiteren Unterschied macht das Lebensalter aus. Für die alkапtonurische Form kommt sie nicht allzu selten in noch jüngeren Lebensjahren zur Beobachtung — ich erinnere an die oben zitierten Fälle aus dem 23., 30. und 31. Lebensjahr —, während für die Carbolochronose die 3 jüngsten Fälle bei Patienten im Alter von 44, 47 und 50 Jahren zu finden sind. Der Grund liegt auf der Hand. Die Alkaptonurie ist eine meist angeborene oder in der Kindheit einsetzende Stoffwechselanomalie, die Carbolochronose folgt dem im späteren Lebensalter auftretenden *Ulcus cruris* erst nach einer wiederum jahrelangen Carbolaufnahme in den Körper. So kommt es notwendig in den letzteren Fällen zumal bei der allgemein schleichenenden, verlangsamte Entwicklung der ochronosischen Pigmentierung überhaupt erst in vorgerückten Jahren zur Ochronose.

Weiter ist dieser Vorsprung zweier oder dreier Jahrzehnte zugunsten der alkапtonurischen Ochronose aber auch von ausgesprochenem Einfluß auf die Intensität der Veränderungen, auf die Intensität sowohl der ochronosischen Pigmentierung an sich wie der Gewebsschädigungen, die nach unserer Auffassung durch die Homogentisisinsäure oder die hydroxylierten Abkömmlinge des Phenols ausgelöst werden, in erster

Linie auf die chronischen Gelenkentzündungen. Die tief- oder kohlschwarze, steinkohlen-, tinten- oder ebenholzartige oder chinesischer Tusche gleichende Pigmentierung der Knorpel, wie sie etwa in den Fällen exogener Ochronose bei *Albrecht*, *Clemens-Wagner*, *Allard-Gross*, *Poulsen*, *Jantke*, *Kleinschmidt*, *Beneke* beobachtet und abgebildet ist (vgl. bei *Poulsen* Abb. 6, 8, 9; dazu auch 10—13), ist in keinem einzigen der Carbolochronosefälle gesehen worden, auch nicht, wo das Carbol vor dem Tode in keiner nennenswerten Zeitspanne ausgesetzt war. Die gewöhnlich kohlschwarzen Rippenknorpel sind in den Carbolochronosefällen bei *Pope* und *L. Pick* blauschwarz oder blaugrau, bei *Poulsen* (Fall 2) schwarzbraun, in unseren beiden neuen Fällen dunkelgraublau oder bläulichbraun, niemals rein schwarz. Gleiche Intensitätsminderungen in den Fällen der Carbolochronose bestehen z. B. auch für die Gelenkknorpel und Zwischenwirbelscheiben, die mit Ausnahme vielleicht der schwarzen schmalen Randsäume der Intervertebralscheiben gegen die Wirbelkörper hin in *L. Picks* erstem Fall in keinem einzigen unter sämtlichen Carbolochronosefällen auch nur einen schwärzlichen Ton erreichen.

Die größere Seltenheit der chronischen Gelenkentzündungen bei der Carbolochronose und ihren milderer, nach dem bisherigen Material ausschließlich einfach-ulcerösen Charakter habe ich schon oben hervorgehoben. Die Schädlichkeit wirkt hier eben eine bedeutend geringere Zahl von Jahren ein; möglicherweise ist auch rein quantitativ das Plus an gewebsschädigender im Blute kreisender Stoffe auf Seite der Alkaptonuriker. Da sich auch beim ochronosischen Alkaptonuriker die chronische „Osteoarthritis“ nach *Umber-Bürger* erst vom 40. bis 50. Lebensjahr ab entwickelt, nachdem die Stoffwechselstörung jahrzehntelang bestanden hat, ist die viel geringere Stärke der Affektion oder selbst ihr Fehlen bei der Carbolochronose unschwer verständlich. Die Annahme einer besonderen Gewebsschwäche oder abnorm geringen Widerstandsfähigkeit des Alkaptonurikers zur Erklärung der schwereren die Ochronose begleitenden Gewebsalteration im Vergleich zur Carbolochronose ist also keineswegs erforderlich.

Um so auffälliger ist die starke und regelmäßige Beteiligung der äußeren Teile an der Pigmentierung gerade bei der Carbolochronose, die hier — im Gegensatz zur alkaptonurischen Ochronose — in keinem einzigen Fall vermißt wird und sogar, wie bei unseren beiden neuen Fällen, da in besonderer Stärke bestehen bleibt, wo an einen Rückgang der inneren Färbungen gedacht werden muß. Sind doch auch die eigentlichen bläulichen oder dunkelstahlblauen Pigmentierungen an den Händen, insbesondere an Thenar und Hypothenar unter den von *Poulsen* überhaupt zusammengefaßten Ochronosefällen gerade ausschließlich für 3 Fälle der Carbolochronose (die von *Pope*, *L. Pick*

und *Poulsen* Fall 2), die bläulichen Fleckungen der Lippenschleimhaut lediglich für die von *Pope* und *Poulsen* (Fall 2) notiert. Somit wäre die Gesetzmäßigkeit und besondere Ausbildung der äußereren Pigmentierungen bei der exogenen Ochronose als ein klinisch-anatomischer Unterschied der beiden Ochronoseformen hervorzuheben, wenn auch hierfür zunächst keine Erklärung gegeben werden kann.

Dazu kommt dann weiter für die Carbolochronose die schon erörterte Möglichkeit gewisser Grade der Involution nach Aussetzen des schädlichen Stoffes und schließlich vielleicht noch die besondere Neigung zu diffuser Anordnung des Pigmentes, die freilich, wie oben ausgeführt, weder der Carbolochronose allein eigentümlich noch bei ihr (vgl. *L. Picks* ersten und *Popes* Fall) ohne Ausnahme ist. Sofern die körnige Form des Pigmentes nach unserer Auffassung eine Folge sekundärer Einflüsse ist, spielt auch hier vielleicht wieder für die häufigeren Befunde der körnigen Modifikation des Farbstoffes bei der alkaptotonurischen Ochronose die längere Zeitdauer der Ablagerung eine Rolle.

Natürlich ist keine der genannten unterschiedlichen Eigenschaften von der Art, daß sie an das grundsätzlich gleiche Wesen der beiden Formen rührte. Endo- und exogene Ochronose (*L. Pick*), die alkaptotonurische wie die Carbolochronose stehen vielmehr in der Genese der das anatomische Bild charakterisierenden Pigmentierung auf der gleichen Linie: alkaptongene und phenologene Farbstoffe sind gleichartige und gleichwertige Produkte, durch eine oxydative, wahrscheinlich fermentative Tätigkeit seitens der Gewebe aus hydroxylierten aromatischen Chromogenen gebildet — entsprechend der Bildung der Melanine durch Einwirkung einer Tyrosinase auf cyclische Chromogene im Sinne *v. Firths*.

#### Nachtrag:

Nach Abschluß des Manuskripts kommt die Arbeit von *B. S. Oppenheimer* und *B. S. Kline* über Ochronose (Arch. of Intern. Mediz. 29. 1922) zu unserer Kenntnis. Die Autoren nennen 3 weitere Fälle von Carbolochronose: den von *Andrews* und *Branson* (1910 ohne Literaturangabe, identisch mit *Keats* 1910) bei einem 69jährigen Mann, den von *Beddard* und *Plumtree* (Quarterly Journ. of Medic. 12. 1911) bei einem 73jährigen Mann und den von *Vogelius* (Hospital Tidende 1914) bei einer 63jährigen Frau. Die ersten beiden Beobachtungen sind Sektionsfälle. Die *Gesamtzahl* der Carbolochronosefälle beträgt danach 12 mit 7 Sektionen.

Die eigene Beobachtung von *Oppenheimer-Kline* einer Ochronose mit Sektion bei einem 40jährigen Mann zeigt besondere Züge insofern, als Melanurie, aber keine Alkaptotonurie, auch keinerlei Beziehung zu einem chronischen Carbolimport in den Körper bestand. „Das aus dem Urin, dem Rippenknorpel und aus ochronosischen Konkrementen der

Prostata (vgl. dazu auch *Poulsen*, l. c. S. 434) dargestellte Pigment ergab die Reaktionen des Melanins.“ Die neben der alkapturonischen und der Carbolochronose aufgestellte dritte Form der Ochronose mit Melanurie ohne Alkapturonie würde der bereits durch *L. Pick* (l. c.) zugelassenen dritten Gruppe der Ochronose entsprechen.

Sehr ausgiebig waren die ochronosischen Befunde an den Nieren. Sie sind in ihren makro- und mikroskopischen Erscheinungen (ochronosischer Infarkt der Pyramiden, ochronosische Zylinder usw.) durchaus den Befunden *L. Picks* in seinem ersten Fall genähert.

Endlich ist die auch *Oppenheimer-Kline* gelungene Silberschwärzung sowohl des diffusen wie des körnigen Ochronosepigments besonders zu nennen. Unsere Stellung zu den von diesen Verfassern angedeuteten Beziehungen des letzteren zum Pigment der braunen Atrophie ergibt sich aus unseren obigen Ausführungen.

#### Literaturverzeichnis:

- Die gesamte Ochronosoliteratur findet sich in den Arbeiten von: <sup>1)</sup> *Pick, L.*, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 16—19. 1906. — <sup>2)</sup> *Poulsen, V.*, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**, 346. 1910. — <sup>3)</sup> *Kolaczek*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **41**, 254. 1910. — Ferner: <sup>4)</sup> *Kleinschmidt, Werner*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **68**, 73. 1922. Identisch mit Fall *Koester*, Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1922. — <sup>5)</sup> *Oberndorfer, S.*, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathol. usw. **19**, 2 Abt., S. 106. 1921. — <sup>6)</sup> *Soederbergh*, Zentralbl. f. Neurol. 1913, S. 1362. — <sup>7)</sup> *Ebstein*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 14, S. 369. 1918. — <sup>8)</sup> *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 16, S. 502. 1921. — <sup>9)</sup> *Beneke*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 35, S. 1293. 1922. — <sup>10)</sup> *Umber-Buerger*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, S. 2337. 1913. — <sup>11)</sup> *Umber*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 1, S. 4. 1924. — <sup>12)</sup> *Lubarsch*, Virch. Arch. **239**, S. 491. 1922. — <sup>13)</sup> *Kutschera-Aichbergen*, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **27**, S. 21. 1922. — <sup>14)</sup> *Katsch, G.* Münch. med. Wochenschr. **44**, S. 1207. 1918.