

(Aus dem II. pathologisch-anatomischen Institut der königl. ung. Pázmány Péterschen Universität in Budapest. — Direktor: Professor Dr. E. Krompecher.)

Über Ochronose.

Von

Dr. Ludwig Puhr,

Adjunkt.

(Eingegangen am 19. November 1925.)

Nachdem *Virchow* im Jahre 1866 bei der Sektion eines 67jährigen Mannes den interessanten Befund erhob, daß sowohl die Rippen- als auch die Gelenkknorpel und die Sehnen schwarz verfärbt waren — welchen Zustand er mit dem Namen „*Ochronose*“ bezeichnete —, vermehrten sich bald ähnliche Beobachtungen (*Bostroem*, *Hansemann*, *Heile*, *Landois*, *Pick*, *Albrecht*, *Allard* und *Gross*, *Pope-Frank*, *Poulsen* usw., neuerdings bei *Umber* und *Bürger*, *Kleinschmidt*). Derzeit verfügen wir über 34 mehr oder weniger genau durchstudierte und beobachtete Fälle; 16 davon kamen zur Sektion. Bezüglich des klinischen und pathologischen Bildes der Krankheit sei auf die Beschreibungen *Poulsens* und *Fischbergs* hingewiesen. Meine Beobachtungen sollen weitere Beiträge zur Kenntnis dieser seltenen Krankheit bringen.

Wichtige Angaben fehlen in der Krankengeschichte (Med. Klinik Nr. II des Herrn Prof. *Jendrassik*), da die Patientin auf der Klinik bloß einige Stunden beobachtet wurde.

T. E., eine 59jähr. Frau. *Anamnese*: Familienanamnese belanglos. Die Menstruation, die im 16. Lebensjahre eintrat, blieb nach einigen Monaten ein ganzes Jahr aus; während dieser Zeit aber war sie auffallend blaß. Sie hatte 10 Geburten, von welchen 5 Kinder gesund, 5 hingegen an Diphtherie gestorben sind. Von Kindheit an machte ihr Bronchialkatarrh öfters Beschwerden. Seit 11 Jahren nimmt ihr Hals an Volumen zu; in der letzten Zeit aber hat der Umfang desselben wieder abgenommen. Im Jahre 1917 war sie schon wegen Verkrümmung der Wirbelsäule in ärztlicher Behandlung. Allmähliche Verschlimmerung des Zustandes. Bald trat eine auffallend starke Vorwölbung des Brustbeines auf. Die Knochenveränderungen schritten fort, indem sich sowohl an den Rippen als auch an dem Becken Verkrümmungen zeigten. Beim Gehen sowie bei körperlichen Anstrengungen trat Atemnot ein. Seit $\frac{1}{2}$ Jahre Appetitlosigkeit und Durchfall.

Status praesens: Statur niedrig, stark abgemagert; Haut ist auffallend schlaff. Starke Dyspnöe. Lippen, Ohren, Extremitäten und die sichtbaren Schleimhäute stark cyanotisch. Axillar- und Inguinaldrüsen vergrößert. Am Bauche und an den unteren Extremitäten zerstreut befinden sich mehrere linsen-, fast walnuß-

große schwarzbraune, höckerige Pigmentwarzen. Das Knochensystem stark verunstaltet. Wirbelsäule ist stark nach links konvexer kyphoskoliotischer Verkrümmung, derzufolge eine starke Verkürzung der Körperlänge und kindskopfgroße kuppelförmige Hervorwölbung des Sternums sichtbar wurden. Rechts, entsprechend der Axillarlinie, erscheint der Brustkorb tief eingedrückt, links dagegen ausgebuchtet. Raum zwischen Rippenbogen und Beckenrand stark verkleinert, fast verschwunden. Die stark auseinandergedrängten Beckenteller haben beinahe eine horizontale Lage eingenommen, während die Schambeine schnabelförmig vorragen. Promontorium durch die Bauchdecke leicht tastbar. Die Knochen sind nicht druckempfindlich. Schilddrüse beiderseits faustgroß, fest. Halsvenen erweitert mit präsysolischer Pulsation.

Herzspitzenstoß im 8. Intercostalraum links vom vorgewölbten Sternum fühlbar. Über der Lunge spärlich trockene Rasselgeräusche. Puls klein, leicht unterdrückbar, arhythmisch; 136 Schläge pro Minute. Bauch weich, Milz und Leber nicht durchföhlbar. Nervensystem normal. Die Kranke erlag am ersten Tage den rasch zunehmenden Kreislaufstörungen.

Sektionsprotokoll: Die Leiche der niedrig gebauten 59jäh. Frau ist stark unterernährt, die Haut welk und schlaff. Am Bauche, hauptsächlich oberhalb der Symphyse linsen- sogar bohnen große pigmentierte Warzen teils von flachem, teils von gestieltem, höckerigem Bau. Brustkorb, den oberen Extremitäten entsprechend, beiderseits stark eingedrückt und die Wirbelsäule nach rückwärts, seitwärts und nach vorne ausgesprochen verkrümmt.

Rippen lateralwärts vom sternalen Ende fast rechtwinkelig abgelenkt, ihre Substanz außerordentlich weich, biegsam. Rippenknorpel sind kohlschwarz; ihre Elastizität vermindert. Perichondrium grau, leicht abschälbar; die Knorpel brüchig, in Lamellen zerlegbar. Die schwarze Verfärbung erscheint an der Peripherie am stärksten. Beckeneingang kartenherzförmig; Symphyse ragt schnabelförmig hervor; Acetabula tief eingedrückt. Knochen der oberen und unteren Extremitäten äußerlich ohne bemerkbare Veränderungen; nach Durchsägen aber fällt die starke Verschmälerung der kompakten Substanz auf. Epiphysen fast ganz ohne Knochenbalken. Das Knochenmark ist bald heller, bald dunkler rot gefärbt. Wie an den Rippenknorpeln, so zeigen sich auch an den größeren Gelenknorpeln (Schulter, Knie usw.) Verfärbungen, welche gegen den Knochen zu am dunkelsten erscheinen.

Bauchfell glatt, spiegelnd. Beide Lappen der Schilddrüse vergrößert, mehrere walnuß große mit Kolloid gefüllte, scharf umgrenzte Knoten enthaltend. Im Herzbeutel etwa 20 ccm klare, durchsichtige Flüssigkeit. Herz faustgroß; Muskulatur blaß, etwas brüchig. Aortenklappen mäßig verdickt und starr, doch schlußfähig. Wand der Kranzarterien ist verdickt, sklerotisch. Innenfläche der Aorta ascendens glatt, glänzend; ihr absteigender Teil von umschriebenen, flach vorspringenden, schiefergrauen bzw. schwärzlichen Verdickungen besät. Lungen mittelgroß, stark deformiert. Pleurae glatt, glänzend. Lungenränder aufgebläht, etwas blaß; sonst Lungen von normaler Konsistenz und überall lufthaltig. Luftröhre mäßig gedehnt. Bei ihrer Eröffnung fallen die durch die Schleimhaut schwärzlich durchschimmernden Knorpelringe auf, deren Schnittfläche gegen die Mitte am stärksten verfärbt ist. Ähnlich verhalten sich sämtliche knorpeligen Teile des Kehlkopfes.

Milz mittelgroß, von normaler Konsistenz. Leber klein, mißgestaltet, indem an ihrer Oberfläche mehrere tiefe Rippeneindrücke sichtbar sind. Ihre Substanz brüchig, Schnittfläche blutreich, mit ausgeprägter Zeichnung. In der mit dünnflüssiger Galle gefüllten Gallenblase einige dunkle weiche Gallensteine. Nebennieren mäßig vergrößert. Magen von normaler Weite, Schleimhaut dünn, blaß. Darmfollikel stecknadelkopfgroß. Im Gekröse reichlich bohnen große Lymphknoten.

Rechte Niere ist etwas vergrößert und von normalem Blutgehalt; Kapsel leicht abschälbar, Oberfläche glatt, auf der Schnittfläche Mark und Rinde scharf abgegrenzt. In einem der oberen Nierenkelche ein haselnußgroßer höckeriger schwarzer Uratstein eingekeilt. Linke Niere ist auffallend klein. Das Nierenbecken sowie die Kelche sind stark erweitert, die Papillen abgeflacht, beinahe verschwunden. Die Nierensubstanz auf einen $\frac{1}{2}$ cm schmalen Streifen reduziert. In den erweiterten Kelchen befinden sich mehrere haselnußgroße Steine von höckeriger Oberfläche.

Die Diagnose wurde folgendermaßen festgesetzt: *Osteomalacie. Atherosklerose. Ochronose. Nephrolithiasis; linksseitige hydronephrotische Schrumpfnieren. Cholelithiasis. Struma colloidales nodosa.*

Für *mikroskopische* Zwecke wurden Gefrier- und Celloidinschnitte verfertigt. Es wurde zum Teil frisches, zum Teil längere Zeit in Formalin aufbewahrtes Material verarbeitet. Beide verhielten sich in sämtlichen Beziehungen entsprechend. Die Entkalkung geschah mit Phloroglucin-Salpetersäure.

Die Nativpräparate der *Rippenknorpel* zeigen mikroskopisch diffuse, gelbe Verfärbung, deren Stärke vom Perichondrium gegen das Zentrum immer mehr abnimmt. Die gelbe Farbe beschränkt sich bloß auf das Interstitium, während die Knorpelzellen mit den dazugehörigen Kapseln frei bleiben. Die Verfärbung ist nicht überall gleich stark; die mit den Knorpelzellen benachbarten Teile scheinen etwas heller, wodurch zwischen den Zellen eine mittlere dunkle geflechtartige Zone entsteht. Außer diesem Farbenunterschied wird die Knorpelsubstanz von kleineren und größeren, unregelmäßig aber scharf abgegrenzten helleren Bezirken befleckt. Die verkalkten Stellen sind farblos. Außer dem gelösten, diffus verteilten Pigment finden sich äußerst spärlich auch feine gelbe Pigmentkörnchen in einzelnen Knorpelzellen bzw. in deren Kapseln.

Während im Knorpel die gelöste Form des Pigmentes vorherrscht, ist dasselbe im Perichondrium ausschließlich im körnigen Zustand vorhanden. Die Pigmentschollen sind von verschiedener Größe. Was ihre Lagerung anbelangt, befinden sie sich hauptsächlich intracellulär, nur in geringen Mengen interfibrillär. Bei manchen fällt die Eisenreaktion positiv aus. Sie liegen am dichtesten in der untersten Schichte des Perichondriums aneinander gelagert. Die Untersuchung der mit Hämatoxylin *van Gieson* und Alauncarmin gefärbten Schnitte hatte gleiche Ergebnisse, wobei das Pigment schmutzig graugelb bzw. orangenrötlich erscheint.

Die Gelenkknorpel zeigen an frischen, ungefärbten sowie an gefärbten Präparaten annähernd das gleiche Bild. Die Knorpelzellen bzw. Kapseln sind auch hier von dem gelösten gelben Pigment verschont. Die stärkste Farbe haben die den Knochen angrenzenden Teile, während sie der Oberfläche zu immer heller werden. Nur unmittelbar unter der obersten Schicht ist eine schmale, gelbe Linie sichtbar, welche durch die um die obersten Knorpelkapseln gelagerten feinsten Pigmentkörnchen verursacht wird. Die Knochen selbst sind pigmentfrei. Die Knochenbalken haben ausgesprochene osteoide Säume. Die Knochenkörperchen sind nach *Schmorl* gefärbt, plump, groß, die Ausläufer keulenförmig verdickt (onkotisch).

Wesentlich anders verhalten sich die Brustbeinenden der Schlüsselbeine. Die faserigen Gelenkknorpel färben sich hier teils diffus, und zwar derart, daß die mit den Knochen benachbarten Teile die hellsten sind (die Grenze zwischen Knochen und Knorpel ist auch da scharf, zickzackförmig), teils ist die Grundsubstanz zwischen den Fasergeflechten dicht mit groben Pigmentschollen besät. Die Verteilung derselben ist sowohl an dem proximalen als an dem distalen Ende

des Knorpels annähernd gleich. Einzelne Zellen enthalten auch äußerst fein verteiltes staubförmiges Pigment. Bei der Imprägnation (Dr. *Saathmàry*) scheint der Knorpel nicht homogen zu sein. Hier und da befinden sich hellere Teile, die aus einem Geflecht aufgefaserter, im rechten Winkel zusammenlaufender Fasern bestehen. — In den Knochen sind die Markhöhlen erweitert, die Balken stark verschmälert und mit typischen osteoiden Säumen versehen. Lehrreich verhalten sich diesbezüglich die imprägnierten Schnitte. Hier weicht das dunkelbraune osteoide Gewebe mit scharfer Grenze von dem kalkhaltigen hellgrauen Knochen ab. — Zwischen den Fasern der Sehnenansätze läßt sich auffallend viel grobscholliges ochronosisches Pigment nachweisen.

Die *Rippenbalken* sind verschmälert und stellenweise durch Kanälchen durchbohrt. Ihre Substanz ist teilweise kalkhaltig, teilweise kalklos bzw. osteoid. An den Knickungsstellen der verunstalteten Rippen sind die Balken stark verdickt, dicht aneinandergedrängt, die Markhöhlen verschmälert, das Knochenmark von faserigem Charakter. Der kalkhaltige Teil tritt an diesen Stellen stark zurück, besonders aber an der subperiostalen Schicht, wo das Osteoid hervorragt. Zugleich sind die *Sharpeyschen* Fasern verdickt. Mit Hilfe der Imprägnation kann man die feinfaserige Struktur des Osteoids gut darstellen. Die Knochenkörperchen sind im allgemeinen dick, plump; die Ausläufer teilweise diffus, teilweise kolbenförmig aufgetrieben. Die Knochenmarkshöhlen sind erweitert und enthalten lymphoides Mark.

In der rechten *Niere* sind die Glomeruli größtenteils gut erhalten, bloß an umschriebenen Stellen sind dieselben dichter aneinander gedrängt. Hier bemerken wir dieselben verkleinert und die Glomerulusschlingen mit den *Bowmanschen* Kapseln zu homogenen mit Fuchsin sich hellrot färbenden Kugeln verschmolzen. Die entsprechenden Kanälchen sind hochgradig atrophisch, zusammengefallen, beinahe verschwunden, wobei sie durch hyalinentartetes Bindegewebe mit reichlichen rundzelligen Infiltraten ersetzt werden. Diesen atrophischen Teilen entsprechend zeigt die Oberfläche Einziehungen. Das Epithel mancher Harnkanälchen färbt sich kaum, der Kern ist blaß, das Protoplasma grob granuliert. Sonst ist das Epithel gut erhalten; sogar zahlreiche Riesenzellengebilde mit ausgesprochenen Mitosen sind vorhanden. Die Innenhaut der Arterien ist im allgemeinen verdickt, das Lumen stark verengt; an den elastischen Fasern können wir eine starke Vermehrung nachweisen. Manche der geraden Kanälchen sowie ein Teil der Sammelröhrchen enthalten aus Pigmentkörnchen zusammengesetzte schwarzbraune Zylinder. In den Nierenepithelien konnte ich kein ochronosisches Pigment nachweisen.

Die linke Niere zeigt mikroskopisch das Bild der hydronephrotischen Schrumpfung. Die Glomeruli sind dicht gelagert, hochgradig verkleinert, und mit den verdickten, hyalin entarteten Kapseln verschmolzen. Die gewundenen Kanälchen sind kaum erkennbar; an ihren Stellen befinden sich kleine atrophische Zellen. In den geraden Kanälchen und Sammelröhrchen sehen wir dicht gelagertes schwarzbraunes amorphes Pigment. Der Papillenspitze zu sind auch größere, aus äußerst feinen Körnchen bestehende Konkreme zu finden. In dem lockeren perirenal Bindegewebe sind gelbe sogar gelbbraune wolkenförmig verteilte, amorphe Pigmentkörnchen vorhanden.

Was die Eigenschaften und das Entstehen des Pigments betrifft, entstanden im Verlaufe der Zeit verschiedene Meinungen. *Virchows*, *Bostroems* und *Heiles* Meinung war, daß es ein Blutabkömmling sei, doch *Heile* wies darauf hin, daß es mit dem Melanin in näherer Verwandtschaft steht. Wir betonen, daß das Pigment stets negative Eisenreaktion

gab. Die Auffassung aber über die hämatogene Herkunft wird immer mehr in den Hintergrund gestellt; man zählt es heutzutage meistens (*Pick, Poulsen, Langstein*) zu den Melaninen. *Albrecht* hielt es weder für Hämatin noch für Melanin. Neuerdings dachte es *Hueck* den Lipofuscinen anreihen zu können.

Die Eigenschaften des ochronosischen Pigments wurden schon oft studiert, aber die Ergebnisse fielen verschiedenartig aus. Deshalb unterzog ich es auch selbst einer mikrochemischen, makrochemischen bzw. chemisch-analytischen Untersuchung.

Um an den Gefrier- sowie Celloidinschnitten den mikrochemisch nachweisbaren Eisengehalt der Knorpel zu prüfen, benützte ich sowohl die Berlinerblau-Reaktion als auch die von *Hueck* angewandte Turnbullblau-Methode. Beide fielen an dem körnigen sowie auch an dem diffus verteilten ochronosischen Pigment stets negativ aus. Hier und da habe ich unter dem Perichondrium einige blaufärbte Schollen erblickt, die sich aber in Säuren leicht lösen, was unzweifelhaft für ihre hämatogene Herkunft (Hämosiderin) spricht; sie stehen demnach in keinem Bezug zum ochronosischen Pigment. Das ochronosische Pigment ist in konzentrierten Säuren unlösbar, auch mit Schwefelsäure gab es keine Verfärbung. Auf Grund dieser Befunde können wir also seine Herkunft vom Hämochrom mit Sicherheit verneinen. Nach längerer Behandlung mit konzentrierten Alkalien hingegen ist es leicht in Lösung zu bringen. Nach 24stündigem Verweilen in H_2O_2 -Lösung, wie auch in $AgNO_3$ oder ammon. Silberlösung (48 Stunden) blieben die Körnchen unverändert. Das Pigment kann also auch nicht zum Melanin gezählt werden. Ferner mußte *Huecks* bloß theoretisch begründeter Standpunkt nachgeprüft werden, der das ochronosische Pigment für fetthaltiges Abnutzungspigment (Lipofuscin) hält. Den ganzen Prozeß hält er für das Überschreiten der physiologischen Grenzen. Die Gefrierschnitte wurden deshalb mit Sudan, weiterhin der Empfehlung *Huecks* gemäß mit Neutralrot und Nilblausulfat behandelt. Mit Sudan trat keine Verfärbung ein, dagegen nahmen die mit Neutralrot und Nilblausulfat gefärbten Körnchen eine schwache orangengelb bzw. eigentümliche grüne Farbe an. Da dieses Verhalten keineswegs den Fett- bzw. Lipoidreaktionen entspricht, dachte ich, es handele sich um eine Farbenerscheinung, die durch die Mischung des stark gelben Pigmentes mit den roten bzw. blauen Farben entstanden wäre. Zugunsten dieser Annahme spricht folgendes: Um das Lösungsvermögen des Pigmentes zu prüfen, behandelte ich die Schnitte 24—48 Stunden lang in kochenden Fettlösungsmitteln (Chloroform, Äther). Doch auch nach diesem ziemlich brutalen Verfahren blieben die Farbreaktionen des Pigmentes unverändert. Infolgedessen scheint es sichergestellt zu sein, daß das ochronosische Pigment weder Fetten noch Lipoiden entspreche. Ebenso wenig konnten doppelbrechende Substanzen mit der Polarisationsmethode nachgewiesen werden. *Huecks* Standpunkt — auch ganz abgesehen von den obigen Reaktionen — scheint auch insofern höchst unwahrscheinlich zu sein, da eben die Lipoid- sowie die Lipofuscine stets in corpusculärer Form erscheinen, während das ochronosische Pigment meistens gelöst die Grundsubstanz durchtränkt.

Auf Grund der bekannten und benutzten mikrochemischen Reaktionen kann ich also das ochronosische Pigment weder den hämatogenen noch den melanotischen, und noch viel weniger den fetthaltigen Abnutzungspigmenten (Lipofuscinen) zurechnen.

Um das makrochemische Verhalten des Pigmentes genauer beobachten und studieren zu können, habe ich die Rippenknorpel — die das Pigment im größten Quantum enthielten — in kleinste Stücke zerschnitten und dieselben mit den verschiedensten Chemikalien behandelt. In einigen Minuten konnte das Pigment in heißer Lauge extrahiert werden, wobei die letztere eine starke schwarzbraune Farbe annahm. Mit kalter Lauge konnte im Verlaufe einiger Tage eine hellbraune Verfärbung erreicht werden, die erst nach 3—4 Wochen in eine tief schwarzbraune überging. In Ammoniak trat kaum eine bemerkbare Veränderung ein. Auch in verdünnter Salzsäure schien es sich zuerst ähnlich zu verhalten, aber nach 1—2 Wochen wurde die Lösung hellbraun, nach 1—2 Monaten fast undurchsichtig rötlichbraun. Um den reinen Farbstoff zu erhalten, habe ich die Farbstoff enthaltende Lauge mit Salzsäure neutralisiert, den entstehenden flockigen Niederschlag zentrifugiert, nachher gewaschen und eingetrocknet. So erhielt ich endlich einen spärlich amorphen dunkelbraunen Staub, der für das reine ochronosische Pigment angesehen werden sollte und mußte.

Um noch in den Besitz einer exakteren chemischen Analyse zu gelangen und um die näheren Eigenschaften des Pigmentes kennenzulernen, übergab ich von den Rippen- sowie von den Epiphysenknorpeln einige frische, teilweise formalinfixierte Stücke Prof. *Hári*, Leiter des hiesigen physiolog. und patholog. chem. Institutes, mit der Bitte, deren Farbstoff analysieren zu wollen. Prof. *Hári*, der die Nachforschungen mit größter Bereitwilligkeit selbst unternahm, faßte die Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

Fall von Ochronose. Untersuchungsprotokoll Nr. 210/1920.

a) *Rippenknorpel.* Der vom Perichondrium möglichst abgelöste Rippenknorpel, dessen Trockensubstanz 5,17 g beträgt, löst sich in 60% Kalilauge im Laufe von 24 Stunden tief kanariengelb (in verdünnter Lauge langsamer; Ammoniak hingegen löst ihn überhaupt nicht). Aus dieser alkalischen Lösung fällt nach vorsichtigstem Neutralisieren mit Salpetersäure ein reichlicher brauner, flockiger Niederschlag aus, ähnlich wie sich bei entsprechendem Verfahren Hämatin ausscheiden läßt. (Zur Kontrolle löste ich in Lauge gleicher Konzentration einen normalen Menschenrippenknorpel von gewöhnlicher Farbe, nachher neutralisierte ich dieselbe ebenso mit Salzsäure ohne den geringsten Niederschlag zu bekommen.) Der am Filtrierpapier gesammelte und mit Wasser und Alkohol gut durchgewaschene Niederschlag bildet eine schwarze, amorphe Masse, die 12% der benutzten Rippenknorpel darstellte. Der Eisengehalt des reinen Farbstoffes beträgt 0,03%; wäre es aber Hämatin, so müßte seine Menge das 30fache betragen. Da die Möglichkeit vorlag, daß dieser im Rippenknorpel anwesende Farbstoff dennoch Hämatin wäre, von welchem die konzentrierte Lauge das Eisen abgespalten hätte, habe ich an solchem Knorpel kontrollweise zahlreiche Eisenbestimmungen ausgeführt, die nicht mit Lauge behandelt worden sind. Der Eisengehalt betrug bei diesem 0,003%, also nicht mehr als man in jedem normalen Gewebe findet.

b) Aus dem *Epiphysenknorpel* konnte wegen dessen geringer Menge der Farbstoff nicht hergestellt werden. Soviel aber läßt sich behaupten, daß diese

Substanz auch hier mit Lauge in Lösung übergeht und neutralisiert einen Niederschlag gibt; ferner, daß der Knorpel hier einen Eisengehalt von 0,005% hat; derselbe überschreitet also nicht die Grenze anderer normaler Gewebe.

c) Analog dem Rippenknorpel verhält sich gegen Säuren und Alkalien die vom *Nierenstein* abgesprengte schwarze Schicht. Ihr Eisengehalt macht 0,015% aus.

Die näheren Eigenschaften des schwarzen Farbstoffes könnte man nur aus größeren Mengen desselben bestimmen. Vorläufig kann festgesetzt werden, daß *der Farbstoff weder die Natur und Eigentümlichkeiten des Hämatins, noch des Melanins trägt*. Der größere Eisengehalt des schwarzen Farbstoffes und des Nierensteines entstand mit großer Wahrscheinlichkeit aus Verunreinigungen mit Blutspuren.

Wie aus der obigen chemischen Analyse ersichtlich ist, stimmen die Resultate der makrochemischen Reaktionen des ochr. Pigmentes mit denen der mikrochemischen vollständig überein. Das ochronosische Pigment läßt sich danach in keine bisher bekannte Pigmentgruppe einreihen; am richtigsten wäre, dasselbe mit den melanotischen und Abnutzungspigmenten in eine Gruppe zu vereinigen und dieselbe den hämatogenen gegenüber proteinogene Pigmente zu benennen (*Jantke*).

Bei der *Pathogenese* der Krankheit will ich nur kurz verweilen. Unter den bisherigen und schon überholten Anschauungen sind die von *Virchow*, *Bostroem* und *Hansemann* bemerkenswert. Nach *Virchow* wäre die schwärzliche Verfärbung der Knorpel nur eine gesteigerte senile Erscheinung. *Bostroem* dachte an Hämolyse, bei welcher der entstandene Farbstoff durch krankhaft veränderte Gewebe aufgenommen wird. *Hansemann* spricht von einer gelösten Substanz, welche in Geweben mit geringstem Stoffwechsel sich abzulagern pflegt. *Albrecht* war der erste, der die Aufmerksamkeit auf das Verhalten des Urins gelenkt hatte. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß in überwiegender Mehrzahl der Fälle *Alkaptonurie* vorhanden gewesen war; bei diesen Fällen wurde der Urin nach kurzer Zeit schwarz. Nahe lag die Annahme, daß dieser Urin ochronosisches Pigment oder dessen Bestandteile enthielt. Um das zu prüfen, injizierte *Hansemann* den Urin von Ochronotikern subcutan Hunden und fand tatsächlich Pigmentablagerungen in den regionären Lymphknoten. *Albrecht* und nachher *Pick* wiesen darauf hin, daß die Alkaptonurie eine Stoffwechselkrankheit sei, wo die Eiweißzerfallsprodukte Tyrosin und Phenylalanin nicht weiter abgebaut werden können, sondern in der Form von Homogenitinsäure ausgeschieden werden. Aus diesen entsteht mit Hilfe des Tyrosinaesenzym das ochronosische Pigment. Dieses Enzym läßt sich tatsächlich bei einigen Tierarten und Pflanzen nachweisen; bei Menschen dagegen gelang es weder im Blute noch in den Knorpeln bzw. im Urin, seine Anwesenheit festzustellen (*Poulsen*). Die Homogentisinsäure wurde im Blute von Ochronotikern schon von *Abderhalden* nachgewiesen. Die Ochronosis

ist also eine *Stoffwechselerkrankheit*, bei welcher das Verschwärzen der Knorpel bloß als Indicator angesehen werden kann.

Die Chondrotropie des ochronosischen Pigmentes läßt sich durch die Theorie von *Klatsch* gut erklären, laut welcher aus der zirkulierenden Homogentisinsäure in jedem Organ sich eine kleine Menge des Pigmentes ablagert, sich aber bald zu verschiedenen Produkten oxydiert. Nicht so in den Knorpeln, in welchen die Vascularisation und demzufolge auch der Stoffwechsel sehr gering ist. An diesen Orten ebenso wie bei den senil veränderten Geweben, z. B. in den arteriosklerotischen Gefäßwänden verbleiben die Pigmentkörnchen und bewirken die Verfärbung der genannten Stellen.

Umstritten ist die Frage der Gelenkveränderung, die bei der Ochronose ungefähr in 50% auftritt und meistens in der Form der *Arthritis deformans* verläuft. Bisher hat man das abgelagerte Pigment für die regressiven Prozesse der Epiphysenenden beschuldigt. Doch kann die Pigmentation die höchsten Grade erreichen — wie es auch in meinem Falle geschah —, ohne daß an den Gelenkknorpeln nennenswerte Veränderungen zu finden wären. Ferner können die Gelenkveränderungen bestehen, ohne daß klinische Symptome vorhanden wären, was bei den nicht sezierten Fällen leicht zu Irrtümern führen kann. Nun ist es aber bekannt, daß diese Arthritis in jedem Falle von Alkaptonurie begleitet war und so liegt es näher, anstatt der Pigmentation diese Stoffwechselstörung als ursächlichen Umstand hinzustellen (*Landois, Ueber* und *Bürger, Kleinschmidt, Kolaczek*) und sie entsprechend der Arthritis urica als *Arthritis alcaptonurica* zu nennen.

Die im Blute durch Jahre kreisenden Stoffe (Homogentisinsäure) bewirken derartige Schädigungen der Knorpel und Gefäßwände, daß dieselben manchmal zu weiterhin degenerativen Veränderungen, insbesondere zur Retention des farbigen Pigmentstoffes geeignet werden.

Von einem ganz anderen Standpunkte aus wird diese Frage durch *Söderbergh* beleuchtet.

Im Jahre 1913 erschien im Neurolog. Zentralblatte *Söderberghs* kurze Mitteilung, in welcher bei einem 42 jährigen Mann neben Ochronosis, richtiger Alkaptonurie, besondere Knochenverwandlungen, vielleicht auch Verstümmelungen beobachtet wurden. Leider stützen sich diese Angaben bloß auf klinische Daten. Die Veränderungen erinnern an *Ostitis deformans* in Verbindung mit einem neuen Knochenbildungsprozeß, welcher mit Röntgenstrahlen das Schwinden des Kalkgehaltes zeigte. *Söderbergh* glaubt, daß es sich um eine durch Alkaptonurie verursachte ganz neue Knochenerkrankung handelt, die er *Ostitis deformans ochronosica* nannte. Wie interessant auch die Beobachtungen *Söderberghs* sind, beleuchten sie doch das Wesen des Verlaufes nicht genügend, indem die Knochen weder anatomisch, noch mikroskopisch

geprüft wurden. Demgegenüber hat mein Fall den Vorzug der erste und einzig histologisch untersuchte zu sein. Wie gesehen, fand ich bei einer typischen Ochronosis Knochenveränderungen, die den makro- und mikroskopischen Kriterien der Osteomalacie ganz und gar entsprechen. Dieselben sind einerseits geeignet Licht auf die Beziehungen zwischen diesen beiden seltenen, in Dunkel gehüllten Erkrankungen zu werfen, anderseits ermöglichen sie auch die Frage der sovielmals besprochenen, doch noch immer sehr mangelhaft erforschten Ursache der Osteomalacie, wenigstens bei diesem einzigen Fall zu prüfen. Allbekannt ist, daß in bezug auf Osteomalacie von Zeit zu Zeit verschiedene Ansichten auftauchten. So unter anderen auch jene, daß die Verminderung des Kalkgehaltes der Knochen durch die im Blute kreisenden Säuren, z. B. durch die Milchsäure verursacht wird. Da wir oben erwähnten, daß bei der Ochronose im Blute Homogentisinsäure umläuft, so liegt es nahe anzunehmen, daß in diesem Falle die Osteomalacie vielleicht selbst die Homogentisinsäure des Blutes bildet. Die Frage ist aber nicht so leicht zu entscheiden. Bei der Osteomalacie fungieren die Wechselwirkungen der verschiedensten inneren sekretorischen Drüsen, die höchst komplizierten Störungen des Stoffwechsels, welche zusammen die bekannte Knochenkrankung zur Folge haben. Andererseits kennen wir eine Erkrankung — nämlich die Ochronose —, deren Charakter durch die mit der Alkaptonurie einhergehenden Stoffwechselstörungen geprägt wird. Hier können wir nun verfolgen, wie diese Stoffwechselanomalie zu sichtbaren anatomischen Verwandlungen, hauptsächlich zu einem langsamen Abbau des Knorpelsystems führen. Es liegt also in meinem Falle der Gedanke nahe, die gleichzeitig erschienene Ochronosis und Osteomalacie auf eine einzige Grundlage zurückzuführen und das ätiologische Moment beider in derselben alkaptonurischen Stoffwechselstörung zu erblicken. Demzufolge empfiehlt es sich an Stelle der Benennung *Söderberghs*: Ostitis deformans ochronosica, den Namen: Osteomalacia alcaptonurica vorzuschlagen.

Erwähnen wir noch einige Bemerkungen zur Frage der sog. „exogenen“ Ochronose. Es sind Ochronosidfälle bekannt, wo eine Carbolbehandlung wegen Ulcus cruris jahrelang fortgesetzt wurde. Klinisch sind diese Fälle kaum von den „endogenen“ Ochronosen zu unterscheiden und erklären sich dadurch, daß bei diesem Carbol und dessen Oxydationsprodukte, nämlich Hydrochinon und Pyrocatechin im Blute zirkulieren und aus diesem durch Hilfe eines Enzyms ein Farbstoff gebildet werden kann. Wenngleich ich die Frage der Carbolochronose nicht näher behandeln möchte, so glaube ich dennoch, daß auf Grund der bisher mitgeteilten Fälle nichts Endgültiges über das Verhältnis der zwei, d. h. exo- und endogenen Krankheitsformen gefolgert werden könnte, da von diesen nur wenige zur Sektion gelangten (*Pulsen, Fischberg*).

Es scheint dennoch, daß sich die Umwandlungen bei den exogenen und endogenen Fällen nicht in allem decken.

So zeigen die Knorpel statt der bei der Ochronose stets anwesenden diffus-schwarzen Farbe mehr eine fleckige, teilweise streifige, blaßgraue Verfärbung; auch die Sehnenansätze, die Ligamentae, das Periost, ebenso wie die Innenfläche der Arterien bleiben von der Pigmentablagerung verschont; bei der mikroskopischen Untersuchung war das körnige Pigment kaum zu sehen und das Pigment ist in überwiegenden Mengen in diffus gelöster Form vorhanden. Auch in chemischer Hinsicht weicht dieser Farbstoff von dem endogenen ochronosischen ab, da er weder in Lauge noch in anderen Mitteln zu lösen ist; und wenn er sich auch in heißer Lauge etwas löst, so kann er doch durch Säure nicht gefällt werden.
