

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig. — Direktor:  
Prof. Dr. Hueck.)

## Zur Kenntnis der Gelenkveränderungen bei endogener Ochronose (Chondrosis dissecans ochronotica).

Von

Dr. H. Uebermuth,  
Assistent am Institut.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Mai 1928.)

Seit *Virchows* erster Mitteilung über die von ihm so bezeichnete Ochronose sind im Laufe der Jahre weitere Beobachtungen dieses seltsamen Leidens veröffentlicht worden, die mehr und mehr dazu beitrugen, wenigstens das pathologische Zustandsbild klar und fest zu umreißen, wenn auch im allgemeinen entstehungsgeschichtliche Zusammenhänge nur wenig aufgedeckt werden konnten. Vor einiger Zeit hatte ich Gelegenheit, bei einem neuen Fall endogener Ochronose und Alkaptonurie die Obduktion und pathologisch-anatomische Untersuchungen machen zu können. Soweit deren Ergebnisse den Stand unserer Kenntnisse nicht erweitern und rein kasuistische Bedeutung haben, möchte ich nur ganz kurz berichten, um ausführlicher die bei Ochronose bisher noch weniger beachteten Gelenkveränderungen und deren Deutung darzustellen.

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um einen 57 Jahre alten Stellmacher, der schon als kleines Kind dadurch auffiel, daß sein Urin in den Windeln schwarze Flecken hinterließ. Erst in den letzten Jahrzehnten stellten sich Verfärbungen an den Ohrmuscheln ein. Was aber besonders aus der Krankengeschichte hervorgehoben werden muß, ist ein frühzeitiges Gelenkleiden, das ihn mit den dreißiger Jahren befiel und ihn 1913 zur Invalidisierung zwang. Knochenbrüche, die in den folgenden Jahren auftraten, wurden mit Hinfälligkeit erklärt. Ein Magenkrebs führte schließlich zur Klinikaufnahme, bei der zum ersten Male eine Alkaptonurie festgestellt wurde. 1926 starb der Kranke an dem Magenkrebs.

Eine familiäre Belastung für die Ochronose liegt insofern vor, als von 5 Kindern ein 29 jähriger Sohn und ein Neffe Zeichen dieses Leidens tragen sollen. Von einer Blutsverwandtschaft der Eltern ist nichts bekannt.

Befund der Autopsie. (Gekürzt, nur die für den Fall in Betracht kommenden Organe und Veränderungen erwähnt).

*Äußere Besichtigung:* Leiche eines sehr abgemagerten, älteren, mittelgroßen Mannes von kräftigem Knochenbau, atrophischer Muskulatur; die Haut blaß, jedoch mit einem gelbbräunlichen Farnton untermischt.

Beide Ohrmuscheln zeigen im durchfallenden Licht, wie im auffallenden, grünbläulichen Verfärbungen, die sich auf Fingerdruck nicht verändern. Die diese Herde überziehende Haut unverändert. An den Nasenknorpeln solche Flecken weniger deutlich. Rechte Sclera und Cornea diffus grauweiß getrübt und verdickt (alte Verätzung), die linke Sclera zeigt im Lidspaltenbereich beiderseits der Hornhaut umschriebene, etwa hirsekorngrößen dunkelbraune Pigmentflecken. Achselhöhlen dunkler gefärbt als die übrige Haut. Gebiß sehr lückenhaft mit nichtverfärbten Zahnstümpfen. Gliedmaßen in allen Gelenken frei beweglich.

*Brusthöhle:* Sämtliche sehr schwer verkalkten Rippenknorpel kohleartig schwarz, gleichmäßig stark gefärbt; diese Verfärbung setzt sich scharf gegen die Knochengrenze ab. Knochen leicht bräunlich. Der Querschnitt der Rippen zeigt das Pigment am stärksten unter dem Perichondrium, am geringsten im Zentrum. Gleichfalls verfärbt ist der Processus xiphoides.

Lage der Brustorgane bis auf flächenhafte Verwachsungen der rechten Lunge, o. B.

*Herz* der Größe der Leichenfaust entsprechend, o. B. In herdförmigen Einlagerungen grünbräunliche Fleckungen, besonders ausgesprochen im Grunde der Sinus Valsalvae der durch Kalkeinlagerungen sehr verdickten Aortenklappen. Schließungsrand ist zart. Parietales Endokard der rechten Kammer oberhalb der Valvula Eustachii rauchgrau gefärbt, ein blauschwarzer Streifen am Ansatzteil der Aortenzipfel der Mitralis. Grünbräunlich erscheint auch das Endokard der Papillenspitzen.

Kranzschlagadern mit zarter, diffus bräunlich verfärbter Intima ohne wesentliche Einlagerungen.

Aorta im ganzen diffus bräunlich gefärbt. Es finden sich jedoch unmittelbar über den Sinus Valsalvae, im Aortenbogen, spärlicher in der Aorta descendens herdförmige, zum Teil tuscheschwarze Verfärbungen in der Intima. Solche zumeist beetartig aufgeworfenen Herde sind vereinzelt verkakt. Neben den Pigmentherden Intimaverdickungen von graugelblichem Aussehen.

Peripherie Arterien in ihrer Intima von einem diffus graugelblichen Schleier überzogen.

Epiglottis äußerlich leicht bräunlich gefärbt, besonders in den unteren Abschnitten nach dem Zungengrund hin. Auf einem Längsschnitt der Knorpel diffus graubräunlich verfärbt. Gleiche Färbung zeigt der Durchschnitt durch die Knorpel des Kehlkopfs; besonders der Ringknorpel grauschwarz durchtränkt. Durch die Schleimhaut der Luftröhre und der Bronchien schimmern die Knorpelringe blauschwarz hindurch. Deren Querschnitt zeigt besonders zentral fast grauschwarze Färbung.

*Bauchhöhle:* Der erweiterte Magen lässt vor dem Pylorus eine ringförmige, unregelmäßig knotige Verdickung fühlen, die sich als oberflächlich zerfallende, bis zur Serosa infiltrierende, grauweiße Gewebswucherung aufweist.

Die Oberflächen wie die Schnittflächen beider Nieren zeigen stecknadelkopfgroße, schwarze Pigmentkörnchen im Parenchym. *Rechte Niere:* Kapsel sehr schwer abziehbar. Oberfläche grob- und feinhöckerig erhaben. A. d. D. Nierengewebe zugunsten des erweiterten Nierenbeckens sehr verschmälert. In den ausgebuchten Nierenkelchen teilweise schwarzbraune Steinbildungen mit einer breit-schmierigen Oberfläche. Diese haben die Nierenpapillen plattgedrückt. Die Zone

erhaltenen Gewebes läßt die verschmälerte Rinde gut vom Mark absetzen. Nierenbeckschleimhaut verdickt, blaß, die des Ureters von gleicher Beschaffenheit. Kurz vor dem Orificium ureteris ein hirsekorngroßes Steinchen der geschilderten Beschaffenheit.

*Harnröhre:* Pars prostatica so sehr erweitert, daß ein pflaumen- und ein kirschgroßes Steingebilde obiger Art — das eine von zackiger Form — darin Platz hat. Schleimhaut verdickt, sonst blaß.

Prostatagewebe bis auf eine 1 cm dicke Schale für die Steine geschwunden, blaßgrau derb.

*Knochen:* Knorpelige Rippenteile ausgesprochen grünschwärzlich verfärbt. Eine in ihre Längsachse gelegte Sägefläche zeigt einen diffus schwarzgrünen, nur in der Mitte hellere Abschnitte aufweisenden Querschnitt. Frontalschnitt durch das Brustbein läßt die interartikulären Sternumligamente von gleicher Farbe wie die Rippenknorpel erkennen.

*Wirbelsäule:* Linkskonvexe Kyphoskoliose. Zwischenwirbelscheiben fast völlig schwarz verfärbt. Auf einem Längsschnitt durch die Wirbelsäule sind die 8. und 9., die 10. bis 12. Brustwirbel und die 1. bis 4. Lendenwirbel miteinander knöchern verwachsen. An diesen Verwachsungsstellen nur noch geringe zentrale, schwarzpigmentierte Reste der Zwischenwirbelscheiben vorhanden. Bänderapparat leicht bräunlich, aber sonst nicht auffällig verändert. Vereinzelt knöcherne Verwachungen zwischen den Processus articulares im unteren Bereich der Wirbelsäule. Oberhalb des 8. Brustwirbels gesimsartige, die Bandscheiben fast umschließende knöcherne Wucherungen. Die Symphysis ossium pubis kohlschwarz.

*Gliedmaßen:* Hüftgelenk: Kapsel geschrumpft, verdickt, nicht verwachsen. Femurkopf glatt, pilzförmig. Ränder unregelmäßig, gekerbt zottig, überragend. Gelenkfläche von Knorpel entblößt mit faserigem unregelmäßigem Bezug, in dem sich spärliche, punktförmige, schwarze Körnchen verstreut finden. Hals hochgradig verkürzt. In der Kapsel und den Gelenkbändern herdförmige schwarze Einlagerungen, die sich teilweise aus der Unterlage herausheben lassen.

*Oberschenkelsschäfte* zeigen zwischen oberem und mittlerem Drittel beiderseits knöchern konsolidierte Frakturen mit Verschiebung der Bruchstücke ad longitudinalem, ad axin und ad latus. Callus mäßig breit, von mehr spongiösem Bau.

*Kniegelenke:* Kapsel verdickt, nicht verwachsen, mit herdförmigen schwarzen Einlagerungen wie im Hüftgelenk. Kondylen schwarzblau, von glatten, spiegelnden Konturen bis auf den rechten lateralen Condylus, wo sich ein länglicher, mäßig ausgedehnter Defekt befindet. A. d. D. ist das Pigment am stärksten in den tiefen Schichten vorhanden. Oberflächlich verläuft eine anscheinend von Pigment freie Zone. Menisken der Tibia noch als schwarze Reste inmitten schwieligen Ge webes festzustellen. Sprung- und Fußgelenke weisen schwarzen Knorpel auf, der umschrieben vereinzelt feinste Auffaserung zeigt.

*Muskel- und Bandapparat:* In den Sehnen, vornehmlich den Muskelansätzen, sowie dem Centrum tendineum des Zwerchfells, grauschwarze Pigmentierung. Besonders betroffen die Sehnen um die Knie- und Fußgelenke, wo das Pigment diffus eingelagert zu sein scheint. Die Galea apponeurotica fleckweise braun, aber nicht sehr stark pigmentiert.

*Schäddeldach* ausgesprochen bräunlich gefärbt. Dura glatt, von leicht bräunlichem Farbton, nicht verwachsen.

Weiche Hirnhäute zart, mit diffus bräunlichem Farbton, der besonders über der Medulla oblongata in ausgesprochen schwarzbraune Piafärbung übergeht.

*Anatomische Diagnose:* *Ulceriertes Magencarcinom des Antrum pylori mit Erweiterung des Magens und lymphogener Metastasierung der paraaortalen Lymphknoten. Sekundäre Anämie aller Organe. Bronchitis, Hypostase der Lungen.*

*Ochronose der Knorpel, des fibrokartilaginären Gewebes, der Knochen, des Endokards, der Arterien, der Pia mater. Verkalkte Pigmentkonkremente in der Harnröhre, im rechten Harnleiter, rechten Nierenbecken und in den Nieren mit rechtsseitiger hydronephrotischer Schrumpfniere.*

*Mit übermäßiger Callusbildung gehelte Fraktur beider Oberschenkel. Sehr hochgradige Osteoarthropathia deformans beider Hüftgelenke, geringere der Wirbelsäule mit partiellen Ankylosen. Ganz beginnende Osteoarthropathia deformans der Knie-, Sprung- und Fußgelenke.*

*Tuberkulöser Primärinfekt der rechten Lungenspitze mit verkalkten Hiluslymphknoten. Rechtsseitige Pleuraverwachsungen. Randemphysem der Lungen. Atherosklerose der Aortenklappen, der Aorta, der peripheren Gefäße. Diffuse vollständige Vernarbung der rechten Hornhaut. Onychogryphosis beider Großzehennägel. Pseudomelanose in der Dünndarmschleimhaut. Indirekter rechtsseitiger Leistenbruch.*

Die Sektion ergab, — abgesehen von einem Pförtnerkrebs, — die typischen Veränderungen bei Ochronose: zunächst eine hochgradige Pigmentierung der Knorpel und des fibrokartilaginären Gewebes, wobei der braungelbe Farbstoff entweder körnig oder gelöst vorhanden war.

Zu den eindrucksvollsten Veränderungen gehörten die der Rippenknorpel, die durchweg wie Kohle geschwärzt waren. Deren Pigmentierung ließ auf dem Schnitt einen deutlichen Unterschied in der Stärke der Färbung zwischen den völlig schwarzen Rand- und rauchgrauen Mittelteilen wahrnehmen (s. Abb. 1).

Indem ich für den Rippenknorpelaufbau der Gliederung und Bezeichnung Schaffers folge, möchte ich feststellen, daß die hypoperichondrale und die chondromucoide Schicht bis zur Unmöglichkeit jeder Gewebsunterscheidung den Farbstoff gespeichert hatte. Der schwarze Farbton verlor allmählich nach der Mitte zu an Stärke, um in der metachondralen Schicht eigentlich nur noch in der interterritorialen oder interkapsulären Substanz grünbräunlich wahrnehmbar zu sein. Die die Zellen unmittelbar umgebende Kapselsubstanz erschien blaß hyalin, also farbstofffrei, so daß die an sich schon maschige Struktur der interterritorialen Gliederung des hyalinen Knorpels durch die Pigmentspeicherung an Stärke der Gegensätze gewann. Auf eine Erklärung der Unterschiedlichkeit in der Farbstärke der Rand- und mittleren Abschnitte dürfte der Umstand hinweisen, daß die mittleren Teile Verknöcherungsvorgänge aufzeigen (s. Abb. 1 K); feine Spongiösabalkchen umschließen Markräume, in denen vereinzelt pigmentspeichernde Makrophagen liegen. Die solchen Verknöcherungsvorgängen vorhergehenden Resorptionserscheinungen am hyalinen Knorpel mit einer mutmaßlichen Änderung des Chemismus des betroffenen Abschnittes werden gewiß zu den Bedingungen für die verschiedenen starke Pigmentierung gehören. Für die Deutung der besonders starken Pigmentablagerung in der Nähe gefäßhaltigen Gewebes, wie unmittelbar unter dem Perichondrium, um die Knochenbalkchen im Zentrum, an den Knorpelknochengrenzen am Gelenkknorpel, wird zu beachten sein, daß diese Bezirke früher und in größerer Menge das Pigment aus dem Blutstrom abfangen können, als die diesen Schichten folgenden Knorpelabschnitte.

Vom Ohrknorpel war beiderseits die Concha, die Antihelix und Helix ein wenig ochronosisch gefärbt, und zwar lag der Farbstoff vorherrschend in der Intercellularsubstanz, aber auch in den Zellen an besonders stark gefärbten Abschnitten.

Solche aber waren als mehr oder minder ununterbrochene Streifen in einer subperichondralen Zone gelegen, die dem sog. lateralen Perichondrium der konkaven

Ohrmuschel angehörte. In ihr waren senkrecht zur Längsrichtung in Reihenstellung meist kernhaltige Zellen in ein Zwischengewebe eingeordnet, das an Farbstärke allmählich gegen die sich an diese subperichondrale Zone anschließende Schicht abnahm. Sie war brüchig, ihr Gewebe fiel beim Schneiden auffallend leicht aus und fand sich gering mit Kalk inkrustiert, was für den hyalinen Knorpel des Ohres im allgemeinen als Seltenheit gilt. Medialwärts, also nach der Kopfseite der Ohr-

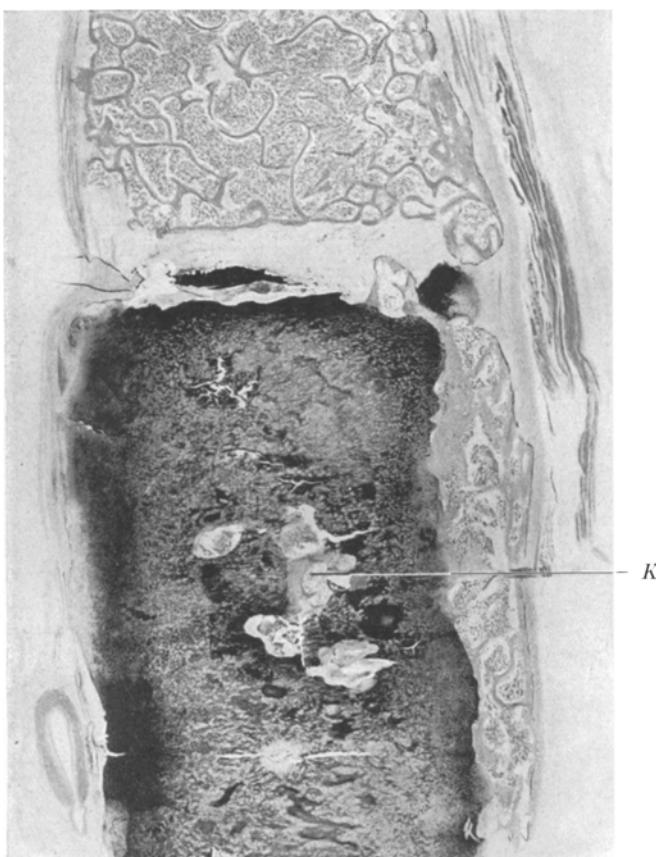


Abb. 1. Längsschnitt durch die Knorpel-Knochengrenze einer Rippe. Vergr. 5fach, Zeiss-Planar 35 mm. Starke hypoperichondrale Pigmentablagerung. Im Zentrum Umschmeizung zu Knochen gewebe (K). Pigmentierung des umgebenden Knorpels.

muschel zu, folgte als zweite Schicht eine Zone von in unregelmäßigen Gruppen stehenden Knorpelzellen, deren Zellformen allmählich schlank und platt wurden und sich bei immer geringer werdender Zwischensubstanz parallel dem medialen Perichondrium gelagert fanden, um schließlich in nicht absetzbarer Grenze in dieses überzugehen.

Das histologische Bild und die Überlegung, daß die Gefäße von der medialen Knorpelseite in die Ohrmuschel eintreten, scheint mir als ein Hinweis, daß das der Kopfseite zugewandte Perichondrium die Regenerationsschicht des Ohrknorpels ist.

Die durch die Haut schimmernde Verfärbung der Nasenknorpel, die sich scharf gegen die Umgebung absetzte, konnte aus äußeren Gründen nicht untersucht werden.

Die Luftröhrenknorpel waren am stärksten in der Mitte gefärbt, wo sich ein verminderter Zellgehalt gegenüber der Peripherie feststellen ließ. Hier war die Zwischensubstanz verbreitert und bot in ihrer Pigmentierung eine ähnliche Zeichnung wie vom Rippenknorpel beschrieben wurde, d. h. die unmittelbare Umgebung der zentral gelegenen Zellen war geringer mit Pigment durchtränkt als die sich anschließenden Teile. Peripherwärts ordnen sich die Zellen allmählich in Lagen, die parallel zur Circumferenz stehen und schließlich in das faserige Perichondrium übergehen. Verkalkungen finden sich fast durchweg in den zentralen Abschnitten.

Es sei zusammenfassend erwähnt, daß auch in der Epiglottis, den Larynxknorpeln, ebenso im Fasernknorpel, den Intervertebralscheiben, Becken- und Internalknorpel und Menisken Pigmentmengen abgelagert waren.

Zu den sehr vereinzelten Untersuchungen der Scleren, die in unserem Falle im Lidspaltenbereich nasal und medial der Hornhaut braune, unscharf gegen das normale Weiß verlaufende Flecken trugen, kann hinzugefügt werden, daß sich im Deckepithel eine feinkörnige Pigmentablagerung befand, die in herdförmiger Anordnung so stark intracellulär vorlag, daß bisweilen die Kerne völlig überdeckt wurden.

In starker Menge war das Pigment in — man kann sagen — allen Sehnen und der Dura vorhanden; besonders ausgesprochen an den Ansätzen, die blauschwarz gefärbt waren. Die Art der Durchtränkungen war durchweg diffus, nur an ver einzelten Stellen fand sich körniger Niederschlag.

Es entsprach dem Grade der vorliegenden Ochronose, daß sich auch das Knochensystem in eindrucksvoller Weise diffus bisweilen rauchgrau verfärbt hatte. Das zeigte sich besonders auffällig an der Schädelkapsel und an den Rippen. Die Stärke der Pigmentierung schien nach dem Periost zuzunehmen. Besonders deutlich, schon makroskopisch, wurde diese Erscheinung an den Wirbelkörpern in der Nähe der Intervertebralscheiben. Meist gar nicht oder nur in kleinen Körnchen war das Periost selbst ochronosisch pigmentiert. Ebenso spärlich war der Farbstoff in der Haut, von der ich die bräunlich gefärbte Achselhaut untersuchte. Neben feiner körniger Ablagerung im Bindegewebe des Unterhautgewebes war eine starke Erweiterung der Schweißdrüsenausführungsgänge festzustellen, deren Epithelauskleidung frei von Pigmenteinlagerung war; jedoch konnten in den Zellen der sog. Knäuel, also der tieferen Produktionsabschnitte der Drüsen, meist basalwärts feine, gelbgrüne Körnchen wahrgenommen werden.

Eindrucksvolle Befunde lieferte das Gefäßsystem: Endokard und Aortenintima erschienen zunächst im ganzen diffus leicht bräunlich, doch traten besonders an Stellen erhöhter mechanischer Inanspruchnahme Herde außerordentlicher Pigmentspeicherung auf, die je nach ihrem Gehalt an Farbstoff von leicht braun bis schwarz gefärbt waren. Solche fanden sich demgemäß im Grunde der Sinus Valsalvae, am Ansatzring der Mitral- und Aortenklappen, am parietalen Endokard, besonders an der rechten Septumwand und an den Papillarmuskelspitzen. In der Aorta verdichtete sich die Pigmentierung, wenn auch nicht durchweg, so doch an den meisten der atheromatösen Intimaherde, wo das Pigment in feinkörniger Ausfällung, aber auch im gelösten Zustand lag und an manchen Stellen in der Media und Adventitia nachweisbar war.

Die bemerkenswerte Erscheinung, daß das Pigment sich mit Vorliebe an Zerfallsherden, also Herden geringster Oxydationsvorgänge niederschlägt, gehört gewiß in eine Linie mit der merkwürdigen Tatsache der

besonderen Bevorzugung des Knorpels mit seinem nur durch Diffusion unterhaltenen Stoffwechsel. Und noch weiter führt die genauere Untersuchung ochronosischer Knorpeldurchtränkung in das Verständnis der Ablagerung des Farbstoffes: Aus den geschilderten Befunden der Knorpelverfärbung, wie den der Ohren, Luftröhre — und ich kann vorausnehmen —, der Gelenke, ergibt sich zweifelsfrei, daß sich die Pigmentierung am stärksten im alten hyalinen Knorpel findet, der Zeit nach also dort am frühesten gespeichert wurde.

Diese Feststellung stützt durchaus die schon früher ausgesprochene Theorie (*Klatsch*), daß aus der im Kreislauf umlaufenden Homogenitinsäure sich in allen Organen Pigmentmengen ablagerten, die jedoch zu verschiedenen, bisher weder chemisch noch histologisch faßbaren Bildungen oxydiert würden. Im Knorpel mit seiner geringen Gefäßversorgung und Stoffumsetzung — wie ich zeigte besonders in den ältesten Abschnitten — sowie an altersdegenerierten Gewebsabschnitten (atherosklerotische Gefäßwände), unterliegen die Pigmentkörnchen keiner weiteren Umsetzung, sondern bedingen die ochronosischen Verfärbungen.

Die Klärung der mikrochemischen Eigenschaften des Pigmentes gemäß den in den „Pigmentstudien“ niedergelegten Anregungen und Ansichten *Huecks* ließ sich leider nicht so verfolgen, daß ich über besondere Ergebnisse berichten könnte, da die für solche Untersuchungen erforderliche möglichst frühzeitige Sektion aus äußeren Gründen nicht möglich war.

Während ich wie andere Untersucher an Leber, Magen, Darm, Nebennieren und Pankreas, hämopoetischen Organen und inneren Drüsen Lungen und Nervensystem keine für Ochronose charakteristischen Erscheinungen fand, reiht sich der vorliegende Fall hinsichtlich der Harnorganbeteiligung den selteneren Fällen von ochronosischer Konkrementbildung in den Harnwegen als ein hierin hochgradiger an.

Schon mit bloßem Auge ließ die Oberfläche beider Nieren schwarze Punkte in zahlreicher Menge erkennen, die sich dann auch auf der Schnittfläche und in der Rinde und im Mark fanden, wozu noch feine streifenförmige, dunkelbraune Einlagerungen in den Pyramiden kamen. Diese feinen — wie sich histologisch erwies — ochronosischen Zylinder in den geraden Harnkanälchen, den Henleschen Schleifen, den Tubuli contorti — die Glomeruli waren frei von Pigment — fanden in den rechten Nierenbeckenkelchen noch weit deutlicher Erscheinungsformen in Gestalt von mehreren bis bohnengroßen, schwarzbraunen Konkrementbildungen, die von mäßiger Härte und mit breiig-schmieriger Oberfläche behaftet waren. Die Nierenpapillen waren plattgedrückt, das Nierenbecken erweitert, seine Schleimhaut verdickt, das Parenchym verschmälert. Es lag also das Bild der hydronephrotischen Atrophie der Niere vor; Veränderungen, die durch einen die Öffnung des Harnleiters ver-

schließenden Stein von Hirsekorngröße der geschilderten Beschaffenheit ihre Erklärung finden.

Weiterhin war durch die ochronosische Konkrementbildung die Prostata schwer geschädigt. Ihr Parenchym war bis auf eine ca. 1 cm dicke Schale geschwunden. Diese umschloß in der buchtig erweiterten Pars prostatica einen pflaumengroßen und einen kirschgroßen, zackig konturierten Stein. Die Nierenbecken-, Harnleiter- und Harnblasenschleimhaut war an der Pigmentierung unbeteiligt.

Über die chemische Natur der Steinablagerungen wäre nach den Untersuchungen des hiesigen physiologisch-chemischen Institutes (Prof. Thomas) zu sagen, daß die Analyse nicht Homogentisinsäure als wesentlichen Bestandteil nachwies, sondern einen den sog. Melaninen ähnlichen Körper. Hiermit findet wiederum die Tatsache, daß Alkaptonurie und Ochronose zwei verschiedene Ausdrucksformen einer Stoffwechselanomalie sind, erneute Bestätigung.

Die Ergebnisse der genaueren chemischen Untersuchung, die uns Herr Prof. Thomas freundlichst zustellte, waren folgende:

„Der Nierenstein besteht aus einer braunen, kristallinen Masse, er ist außen etwas dunkler als im Inneren gefärbt.

Beim Ausziehen im warmen Wasser ging fast nichts in Lösung, ebenso nicht mit Pyridin. In warmem Ammoniak löst sich der schwarze Farbstoff sehr schwer, zu einem geringen Teil in Natronlauge etwas leichter, aber auch nur teilweise. Mit warmer verdünnter Salzsäure ließ sich die anorganische Substanz, die hauptsächlich aus Calciumphosphat bestand, größtenteils ausziehen. Der verbleibende Rückstand, aus dem mit verdünnter Salzsäure nichts mehr in Lösung ging, wurde wiederholt mit warmer verdünnter Natronlauge ausgezogen, bis der Extrakt farblos war. Der ungelöste Teil wurde mit Wasser, Alkohol, Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Aus 0,90 g des Rohmaterials wurden so 0,23 g gleich 25,5% einer schwarzen, tierkohleähnlichen Substanz gewonnen, die aber immer noch 12% anorganischen Rückstand enthielt. Sie ist schwefelhaltig. In organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Äther, Essigester, Aceton, Chloroform, Benzol, Petroläther und Pyridin ist sie unlöslich.

In dem mit Natronlauge erhaltenen, braunen Auszug schied sich beim Ansäuern mit Salzsäure ein geringer brauner, flockiger Niederschlag ab, die Lösung selbst aber blieb noch braun gefärbt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

#### *Mikroanalysen nach Pregl:*

##### 1. Die in Natronlauge unlösliche Substanz:

6,220 mg Sbst. gaben 10,900 mg CO<sub>2</sub>, 3,00 mg H<sub>2</sub>O, 0,745 mg Rückstand.  
4,362 „ „ „ 0,310 ccm N<sub>2</sub> (754 mm, 19 Grad).

Nach Abzug des anorganischen Rückstandes entspricht dies:

54,31 % C      6,13 % H,      9,50 % N.

## II. Die in Natronlauge lösliche Substanz.

3,444 mg Substanzen gaben 4,600 mg CO<sub>2</sub>, 1,490 mg H<sub>2</sub>O, 0,914 mg Rückstand.

Dies entspricht 49,60 % C, und 6,59 % H (beruht auf aschefreie).

Die Analysen ergaben also ähnliche Werte, wie sie bisher für Melanine aus Harn gefunden wurden (*Mörner, H. S. 11, 66; Neubauer-Huppert, Analyse des Harns 1913, S. 1313ff.*).

Während alle diese doch zum Teil sehr folgenschweren Erscheinungen der Ochronose klinisch ziemlich symptomlos verliefen, steht ein lange Jahre dauerndes und fortschreitendes Gelenkleiden im Vordergrund der Krankheitsentwicklung und beherrscht diese völlig.

25 Jahre lang klagte der Mann über Rheumatismus, und mit 44 Jahren mußte er sich deshalb invalidisieren lassen. Der Größe solcher klinischer Beschwerden entsprach der anatomische Befund der Gelenke und der Wirbelsäule, wobei sich sehr auffällige und bisher bei Ochronose noch nicht beobachtete Veränderungen ergaben. Diese erregen außerdem deshalb besondere Beachtung, weil sie für die pathologisch-anatomische Auffassung der ochronosischen Gelenkleiden andere Richtung weisen und zu anderen Ergebnissen führen, als es bisher bei der Betrachtung der ochronosischen Gelenkerscheinungen geläufig war. Wenn sich nun auch bei Durchsicht der im Schrifttum festgelegten Fälle von sorgfältigen Untersuchungen für meine Anschauungen wesentliche und stützende Tatsachen beiläufig berichtet finden — es wird darauf noch in 6 Fällen ausführlich zurückzukommen sein —, so ergibt sich doch als ziemlich allgemein herrschende Meinung die, daß die ochronosische Gelenkbeteiligung zu Schädigungen allein im Sinne einer Arthropathia deformans führe, wolle man ihr überhaupt primären gelenkschädigenden Einfluß zusprechen.

Es werden von 35 bisher beobachteten Fällen 18 mal die Gelenke als erkrankt bezeichnet. Von den 35 Fällen sind 17 seziert und pathologisch-anatomisch untersucht worden. Es finden sich davon neun mit pathologischen Gelenkveränderungen. Man wird nicht fehlgehen unter den übrigen Fällen, bei denen der Gelenke nicht Erwähnung getan wird, also wahrscheinlich aus äußeren Gründen eine Untersuchung nicht möglich war, noch gleichfalls Gelenkerkrankungen zu vermuten. Jedenfalls ausdrücklich hingewiesen auf das Fehlen aller Gelenkerscheinungen wird nur in 4 Fällen (*Heile, v. Hansemann, Albrecht, Puhr*). Die Schilderung der Gelenke der 9 Fälle ergibt bei 7 den Befund osteoarthrotischer Art (*Virchow, Bostroem, Hecker-Wolf, Pick, Landois, Poulsen, Kleinschmidt*), bei einem Fall ein ankylosierendes (*Kleinschmidt*) und bei einem anderen

ein als arthritisch bezeichnetes Leiden (*Wagner*). Ein Bericht (*Kolaczek*) unter diesen 9 Untersuchungen tritt bei der Erörterung der Frage: entzündliches oder deformierendes Gelenkleiden? in den Hintergrund, da dieses Gelenk neben seiner ochronosischen Beteiligung einen Fungus genu aufwies. Alle sezierten Gelenke zeigten Pigmentablagerungen.

An Hand meines Falles werde ich mich bemühen, nachzuweisen, daß die Deutung ochronosischer Gelenkveränderungen als eine *Arthropathia deformans* schlechthin nicht zu Recht besteht, sondern daß Vorgänge vorausgehen, die ich als nur der Ochronose eigentümliche Erscheinungen feststellen kann, an die sich dann als sekundäre Folgezustände entzündliche und als Endstadien ankylosierende, — oder abhängig von mechanisch-funktionellen Einflüssen, — deformierende Gelenkleiden anschließen. Diese Meinung findet, wie erwähnt, darin eine wesentliche Stütze, daß sich meinen Erhebungen ganz entsprechende, wenn auch anders gedeutete Befunde in allen histologisch sorgfältig untersuchten Fällen des Schrifttums zusammenstellen lassen.

Ich war in der Lage, außer der gesamten Wirbelsäule alle Gelenke der unteren Extremität untersuchen zu können. Beide Hüftgelenke waren in beschränkten — besonders was Lateralflexion und Abduktion angeht —, aber doch genügenden Exkursionen beweglich und boten nach der Eröffnung der nicht verwachsenen, aber verdickten und geschrumpften Kapsel schwerste Oberflächenverunstaltungen der Femurköpfe, die zunächst völlig dem Bilde einer schweren *Arthropathia deformans* gleichen: sie sind plattgedrückt, erscheinen dadurch pilzförmig und tragen unebene, gekerbte, gehöckerte und zottig überhängende Ränder, die ebenso wie die unregelmäßig nivellierte Oberfläche der Gelenkköpfe völlig von Knorpel entblößt und aufgefaserst sind. Zunächst erscheinen sie grauweiß und vollkommen frei von Pigment. Doch bei genauerem Zusehen finden sich spärliche, feinste, punktförmige schwarze Körnchen, deren Substanz sich als Reste kleiner Knorpelinseln erweist. Der Hals ist wesentlich verkürzt, so daß die *Zona orbicularis* fast völlig an die Kopfgelenkfläche herangezogen ist. In der narbig geschrumpften Gelenkkapsel liegen mehrere herdförmige, dunkelbraune Pigmentierungen, die sich auch im Bandapparat des Gelenkes feststellen lassen und zum Teil aus der Kapsel wie feine Nadeln herausgehoben werden können. Dem Kopf entspricht die Pfanne, deren Knorpelbezug ebenfalls bis auf kleinste inselförmige Reste fehlt, die bisweilen pigmentiert sind, und der in zottigen Knorpelfransen ausläuft.

Im mikroskopischen Bilde erwies sich die Knorpelknochengrenze ganz unregelmäßig und unterbrochen durch gefäßreiche und fibröse Markräume, die bisweilen weit in den Knorpel vorgewachsen waren und Knochen apponiert hatten. So waren zwischen einigen Knochenbalkchen halbinselförmig herabreichende Reste der in ihrer unter-

sten Schicht zum Teil verkalkten zum Teil faserig umgewandelten Knorpelregion zu finden. Wie diese Schicht war auch die darauf folgende völlig pigmentfrei. Außerdem zeigte sie eine Streifung paralleler, sich bisweilen verflechtender, unscharf sich absetzender Faserzüge, die an den Randteilen auch in die Synovialmembran übergehen. Sie lassen sich oberflächlich in bräunliche, gekräuselte, zottige, sich aufsplitternde

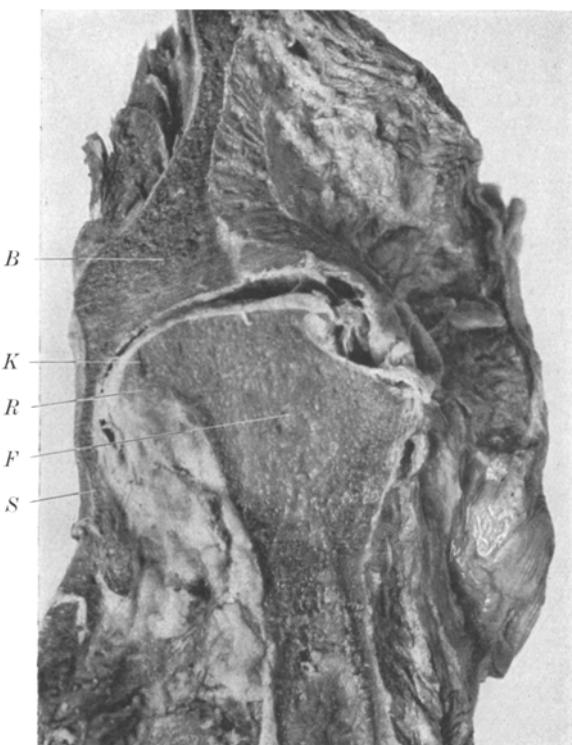


Abb. 2. Frontalschnitt durch das linke Hüftgelenk. Schwer verunstaltet Femurkopf. *K* = Streifen von pigmentierten Knorpeltrümmern im Markgewebe (s. S. 296). Sonst keine Pigmentablagerung im Knorpelbelag. *B* = Beckenschaufel; *F* = Femurkopf; *S* = Schambeinast; *R* = Randwulstbildung.

Schichten hinein verfolgen und enthalten dort noch vereinzelte, unscharf umschriebene Knorpelkapseln meist ohne färbbaren Kern; im allgemeinen sind sie frei von irgendwelcher Zellform. Die räumliche Lagerung dieser Züge ist nicht einheitlich, meist herrscht die zur Gelenkfläche parallele vor, doch biegen sich die Streifen besonders an den Randstellen arkadenartig seitwärts, in zur Oberfläche paralleler Lagerung. Zwischen ihnen ordnen sich Züge und Nester stark vermehrter, kleiner runder Knorpelzellen mit deutlicher Kapsel ein. Die Knorpelknochengrenze erscheint verhältnismäßig von wenig Knochenbalkchen gestützt, stärker

dagegen die der Pfanne, wo der Knorpel stärker abgeschliffen und aufgefranst ist.

Bei der Sektion der Kniegelenke fanden sich überaus eindrucksvolle schwarzblau pigmentierte Kondylen des Femur (Abb. 4, *K*), die spiegelnde, glatte, durchaus gehörige Umrisse besaßen bis auf den rechten lateralen Condylus, wo sich eine mäßig große Knorpelauffaserung und Defektzone befand (Abb. 4, *D*). Die Pigmentation war am stärk-

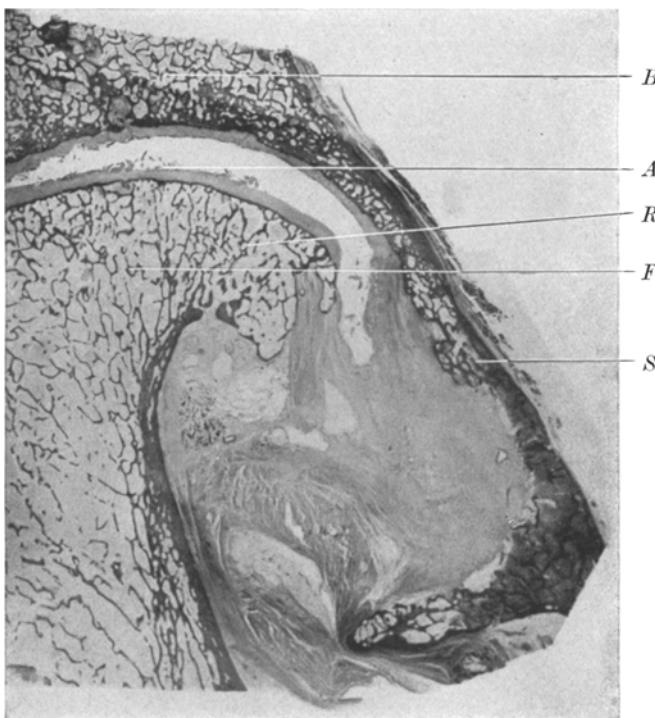


Abb. 3. Schräger, der Frontalebene genäherter Schnitt durch das Hüftgelenk. Fast natürliche Größe. *B* = Beckenschaufel; *S* = Schambeinast; *F* = Femur; *A* = Auffaserung des Gelenkknorpels; *R* = Randwulstbildung.

sten in den tiefsten Schichten, um sich mit abnehmender Dicke des Knorpelüberzuges allmählich zu verlieren, so daß eine oberflächliche Zone entstand, die — sich nach dem Rande zu verbreiternd — von Pigment frei war (Abb. 4, *F*).

Die Menisken der Tibia waren weitgehend zerstört, ließen aber noch schwarz pigmentierte Knorpelreste inmitten schwieligen derben Gewebes und in dünner Schicht solche unmittelbar über dem Knochen erkennen (Abb. 4, *M*).

Der histologische Aufbau des Kondylenknorpels weist Dreischichtung auf: es findet sich eine flache, oberflächliche Lage aus spindeligen, platten, bindegewebähnlichen Zellformen ohne deutliche Kapsel, zwischen denen spärlich in feinen Körnchen bräunliches Pigment sichtbar wird. Hyaline Zwischensubstanz fehlt fast völlig.

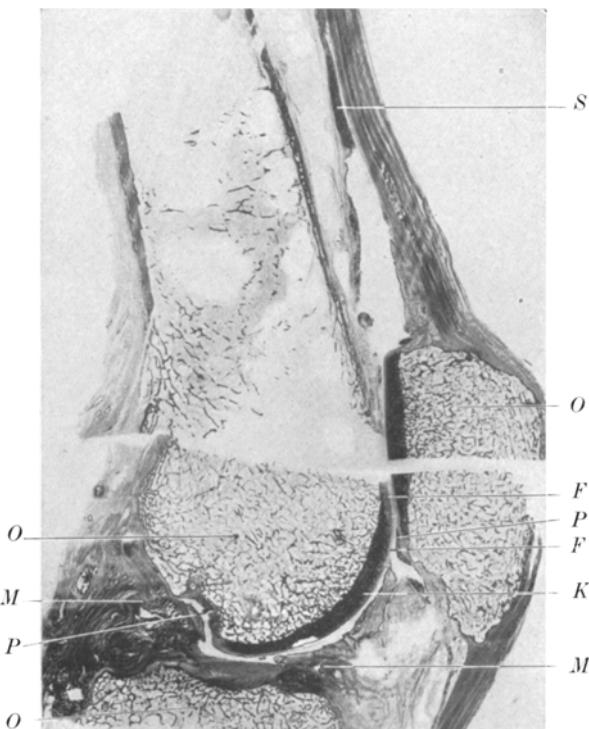


Abb. 4. Sagittalschnitt durch das rechte Kniegelenk. Übersichtsbild. Etwas verkleinert. *K* = pigmentierter Kondylenknorpel; *F* = pigmentfreie Knorpelschicht; *P* = Pannus über der Patella (siehe auch Abb. 7*P*); *M* = Reste der Menisken in schwieligem Narbangewebe; *S* = in der Synovialis der Bursa suprapatellaris organisierte Knorpelsplitter (siehe Abb. 5), die ochronosisch pigmentiert sind; *O* = Osteoporose des knöchernen Gewebes.

In der mittleren Schicht treten Knorpelzellen mit deutlichen Kapseln auf, unregelmäßig meist in Gruppen liegend. Die hyaline Zwischensubstanz ist blaß, praktisch pigmentfrei (Abb. 7, *K*). In der dritten, der dem Knochen angrenzenden Schicht stehen die Zellen in senkrecht zur Oberfläche angeordneten Längstreifen. Die hyaline Zwischensubstanz ist hochgradig mit ochronosischem Farbstoff gespeichert (Abb. 4, *K*). Die Ablagerung nimmt mit der Entfernung von der Knorpelknochengrenze mehr und mehr ab, bis in der mittleren Schicht fast kein Pigment

mehr anzutreffen ist. Die Kerne sind meist darstellbar, die Grenzschicht nach dem Knochen zu ist verkalkt.

Zur Erklärung der unterschiedlichen Farbstoffablagerung weise ich auf die früheren Überlegungen hin, die sich mit der Frage befaßten, welcher Teil des Knorpels sich ochronosisch imbibiert. Ich bin mit *Weichselbaum*, *Boehm*, *Dekuyzen*, *Ogston* u. a. der gleichen Meinung, daß die Regenerationszentren für die Gelenkknorpelbezüge in den oberflächlichen Schichten sich befinden, und zwar vornehmlich in der Knorpelumschlagstelle in die Synovialmembran. Hier in der Proliferationszone, wie *Weichselbaum* sie nannte, ändert sich der Charakter der oberflächlichen, endothelialartigen Lage und nimmt allmählich die Form von Knorpelzellen an. Von hier aus wächst der Knorpel einmal gegen den Knochen zu vor, um die druckatrophischen Zellvorgänge zu ersetzen, dann gegen die freie Gelenkfläche hin zur beständigen Erneuerung der flächenhaften Abnutzung. „Diese Zone hat die Bedeutung wie das Markgewebe und das Periost zu den Knochen.“ (*Weichselbaum*). Wenn sich also die Wachstumsvorgänge in der geschilderten Form abspielen, und wenn andererseits nach meinen Feststellungen an Luftröhren- und Ohrknorpel das ochronosische Pigment sich vorherrschend im alten Knorpel niederschlägt, so macht es dem Verständnis keine Schwierigkeiten mehr, daß die Grenzzone des Knorpels nach dem Knochen zu, die sich verkalkt erweist — also auch deshalb den ältesten Knorpelabschnitt darstellt —, so überaus stark pigmentiert ist, daß die Stärke der Färbung nach der Gelenkfläche und besonders bald nach dem Rande zu, also nach der Wucherungszone hin abnimmt, und schließlich in den jüngsten Teilen des neugebildeten hyalinen Knorpels praktisch ganz fehlt.

Die Erwägung über die verschiedene Knorpelbeteiligung bei Ochronose abschließend, sei noch die Frage aufgeworfen, warum durchtränkt sich aber gerade der alte hyaline Knorpel so auffällig stark? Diese Frage beanwortet sich nach dem Vorangehenden eigentlich selbst: Abgesehen von heute noch nicht faßbaren etwa vorhandenen Verschiedenheiten gewebschemischer Natur, die wie schon gestreift etwa in abnehmenden oder fehlenden Oxydationsvorgängen bestehen könnten, in der zunehmenden H-Konzentration, die die Lösungsbedingungen herabsetzt, usw. — wird die der Zeit nach längere Möglichkeit des alten Knorpels Farbstoff zu speichern, wahrscheinlichste Voraussetzung zu stärkerer Färbung sein.

Zu den Befunden am Kniegelenksknorpel wäre nun weiter hinzuzufügen, daß in der unteren und auch schon in der mittleren Knorpelschicht der Zusammenhang des Knorpelbezuges insofern aufgehoben war, als sich bei entsprechender Abblendung der histologischen Präparate feine Umrisslinien wahrnehmen ließen, die am verständlichsten wohl mit Sprüngen in einer Glasplatte verglichen werden können, d. h. in unregelmäßigen, aber scharf winkligen Fissuren war der Knorpel gleich-

sam gebrochen. Zugegeben, daß die histologische Technik möglicherweise zur Erzielung des jetzt festgestellten Zustandes beigetragen hat, so ist doch als auffällig gerade diese Art der Gewebsschädigung als ein deutlicher Hinweis auf eine sonst im Knorpel nicht bekannte Sprödigkeit zu vermerken. Außerdem wird sich trotz des gemachten Einwandes

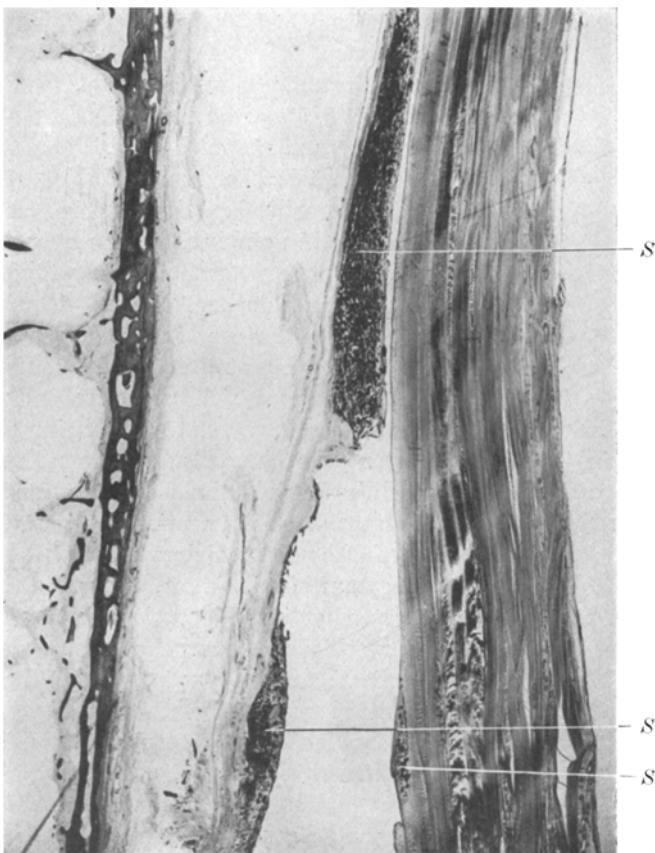


Abb. 5. Bursa suprapatellaris, in deren verdickter Synovialis dicke Polster von pigmentierten Knorpelsplittern eingelagert sind (S). Vergrößerung 4,5fach, Zeiss-Planar 35 mm.

gleich zeigen, daß die Knorpeldissektion zweifelsfrei in ganz gleicher Weise schon *in vivo* stattgefunden haben muß.

Wie schon geschildert, enthielten nämlich die Wände der Hüft- und Kniegelenkkapseln, die narbig geschrumpft und verdickt waren, mehrere Herde starker, ochronosischer Pigmentierung.

Über deren Natur gab die histologische Untersuchung bemerkenswerten Aufschluß. Es zeigte sich einmal, daß diese Herde von zum Teil

diffuser oder körniger Durchtränkung von Sehnengewebe dargestellt wurden, daß aber zum anderen Teil die Einlagerungen aus zackigen, rissigen, sehr stark pigmentierten Knorpelschollen bestanden, die zusammenhangslos von meist faserreichem und schon ziemlich zellverminderter Granulationsgewebe umwachsen waren. Diese Massen waren durchweg in verdickter Synovialis gelegen, und zwar bisweilen in beträchtlicher Tiefe in den Kapselverdickungen.

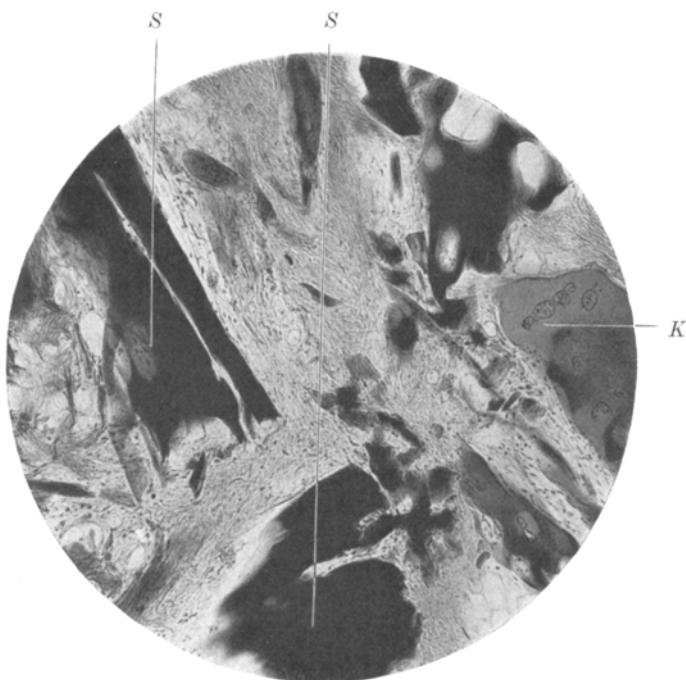


Abb. 6. Vergrößerung 60fach, Zeiss-APOCHROMAT 16 mm, Proj.-Okular 2. Organisation ochronatisch pigmentierter Knorpelsplitter in der Hüftgelenkkapselwand in wirrer Anordnung. *K* = Splitter mit erhaltenen Knorpelzellen.

Naheliegend ist die Annahme, die Knorpelstückchen seien von der Synovialis selbst durch eine Art Metaplasie gebildet worden. Die genauere Betrachtung, wie sie durch die Abb. 6 gegeben wird, macht das ganz unmöglich; denn die Grenzen zwischen den Knorpelstückchen und dem umgebenden Bindegewebe zeigen nirgends Übergänge; auch ist die Faserrichtung, Zellanordnung so grundverschieden, daß überall der Eindruck entsteht, die Knorpelstückchen seien wie tote Fremdkörper von dem Bindegewebe umwachsen worden. Eigenartig ist, daß man so gut wie keine Resorptionserscheinungen sieht.

Die Schollen selbst ließen einwandfrei den Bau von hyalinem Knorpel erkennen, soweit dieser erhalten war oder durch die überaus starke Pig-

mentspeicherung nicht überdeckt wurde (Abb. 6, *K*). Die Knorpeltrümmer zeigten mikroskopisch ihre Kerne als schwache Schatten oder an deren Stelle helle Lücken, also Kernverlust; dagegen wiesen andere häufig schwach färbbare Kerne auf.

Der Befund der Knorpelsplitter ist es nun, der, wie ich glaube, den Weg weist zum näheren Verständnis der bisher ungeklärten oder nur vermuteten Natur des Gelenkleidens bei Ochronose.

Zweifellos ist die geschilderte Beobachtung schon von früheren Untersuchern gesehen worden. Jedoch wurde ihr keine, oder wie ich glaube, eine unrichtige Deutung gegeben.

Unter den 35 bisher mitgeteilten Ochronosefällen sind zuerst von *Virchow* diese Knorpelsplitter erwähnt. Er fand in den größeren Gelenken, besonders im Kniegelenk „außerhalb der Knorpelfläche auf der Synovialis, welche sehr reichliche und stark gefüllte Gefäße besaß, eigentümliche Auflagerungen; teils einzeln, teils haufenweise lagen hier längliche, stabförmige, sehr schmale, schwarze Körper von zwei, drei oder noch mehr Millimeter Länge, welche die größte Ähnlichkeit mit kristallinischen Abscheidungen boten . . . Alle diese Gebilde waren beweglich, ließen sich aber nur schwer von der Synovialis trennen, gleichsam als wenn sie in dieselbe eingestochen oder an sie geheftet wären. Die mikroskopische Untersuchung lehrte, daß nichts weniger als kristallinische Abscheidungen vorlagen. Vielmehr waren alle diese Teile, sowohl die feinen Stäbchen, als die größeren Klumpen knorpelige Auswüchse der Synovialis (Ekehondrosen), welche mit demselben Farbstoff imbibiert waren wie die normalen Knorpel. Überall fanden sich teils einzeln, teils in Gruppen darin runde eingekapselte Knorpelzellen und eine hyaline, stark braun gefärbte Intercellularsubstanz“.

Auch *Bostroem* sah in der Kapselwand feinste, punktförmige und längliche, deutlich spitz zulaufende, wie nadelförmige schwarze Einlagerungen. Bei der Öffnung des rechten Schultergelenks, so berichtet er, entleerte sich fast gar keine Synovialflüssigkeit, dagegen traten hierbei zwei bis linsengroße, vollkommen schwarz gefärbte, außen glatte, runde Körperchen heraus, welche sicher frei in der Gelenkhöhle gelegen hatten.

Auf dem Durchschnitt bot eine zottige Kapselwucherung ein äußerst eigenartliches Aussehen: in ein grauweißes Grundgewebe waren zahlreiche, verschieden große, scharf abgesetzte, meist hellbräunliche bis tiefschwarze harte Teilchen eingesetzt, die einzeln mit der Nadel aus dem Grundgewebe herausgeholt werden konnten.

Mikroskopisch erwiesen sich sowohl die Einlagerungen in die Kapsel als auch der Querschnitt der freien Gelenkkörper aus hyalinen Knorpelgewebsstückchen, die hochgradig pigmentiert mit auffällig zackigen, wie ausgenagten Rändern ausgestattet waren. Auch *Bostroem* hielt

diese Bildung für Ekchondrosen der Synovialis, den freien Gelenkkörper für eine frei gewordene Ekchondrose.

*Hecker-Wolf* fand neben der Patella einen schmalen Streifen von körnig angeordnetem, ganz oberflächlich liegendem, dunkelbraunem Pigment, das sich leicht mit dem Messer abstreifen ließ. An einer anderen Stelle der Kapselwand sah er einen Herd, der aus einer großen Masse von dicht an- und übereinandergelagerten schwarzbraunen Körnchen bestand. „Sie sind bald fein wie kleine Kristalle, bald grob und unregelmäßig eckig, aber alle von der gleichen schwarzbraunen Farbe.“

*Albrecht* berichtet, — ohne jedoch seiner Beobachtung weitere Folgerungen anzuschließen, — daß sich in seinem Falle „unmittelbar in der Umgebung des Ansatzes des Ligamentum teres an den Femurkopf feine bis 2 mm lange, Kristallnadeln ähnliche, schwarze Excrescensen gefunden hätten.“

Einen in die Reihe meiner Befunde zu stellenden Bericht gibt auch *Wagner*: er sah regellos zerstreut liegende stark gelbbraun bis grünbraun gefärbte Platten, die als Knorpelzellen imponierten. „Man sieht in ihnen deutlich zu zweien oder zu dreien oder auch vereinzelt liegende knorpelzellenähnliche Zellen.“ Diese waren bisweilen so mit Pigment beladen, daß die Zellen als solche nicht mehr erkennbar waren. Die Plättchen sind „unregelmäßig begrenzt und am Rande ausgezackt, einzelne zeigen auch Formen von Spießen. Die Plättchen sind verschieden groß und liegen sowohl in der Nähe der Synovia, als auch im Inneren des Bindegewebes und auch im Fettgewebe“. Und da *Wagner* Übergänge von die Plättchen umgebendem Bindegewebe zu den beschriebenen Gebilden zu sehen glaubte, so meinte er, daß die fasrige Grundsubstanz des Bindegewebes sich verdichte, homogen werde, und daß die Zellen nach Art der Knorpelzellen in Kapseln abgeschlossen werden. „Es findet also eine Metaplasie des Bindegewebes in Knorpel statt. An einzelnen Stellen sieht man auch ganz deutlich, daß die elastischen Fasern ebenfalls diese Umwandlungsprozesse eingehen.“

Während ich solche Deutung ablehne, nähre ich mich der Ansicht von *Landois*: Auch er beobachtete in der Kniegelenksmembran eine reiche Durchsetzung von kleinen Knorpelsplitterchen, die von dem ochronosischen Gelenkknorpel abgerissen seien; sie hoben sich durch starke Braufärbung von der Umgebung ab und zeigten eckige scharfkantige Begrenzung. Der Bau in diesen Gebilden war deutlich der von Knorpelgewebe. Durch einen verunstaltenden Vorgang seien die Splitterchen vom Knorpel abgerissen, in die Lymphbahnen gekommen und hier schließlich in die Spalten der Synovia, wo sie dann eingehüllt wären.

Mit *Landois* möchte ich annehmen, daß das Krankheitsgeschehen, das diesem Endzustand zugrunde lag, aus dem Befund nicht anders als so herausgelesen werden kann, daß die Knorpelschollen Bruchstücke des

Gelenkknorpelbezuges darstellen, der durch die Durchtränkung mit dem ochronosischen Farbstoff alle Elastizität verlor und dafür eine spröde, glasähnliche Konsistenz annahm, ohne daß jedoch dabei der Zellstoffwechsel stets geschädigt wurde; denn die Knorpelzellen finden sich zum Teil gut erhalten. Bei solcher Beschaffenheit des Knorpelbelages bedarf es geringster funktioneller Beanspruchung, damit sich die oben geschilderten Sprünge durch den Knorpel zu Rissen entwickeln, mit der Folge, daß sich Stücke vergleichbar mit Scherben aus dem Gewebsverband lösen und in die freie Gelenkhöhle kommen.

Nun wissen wir, daß sich auch bei reiner Arthropathia deformans häufig Knorpelgewebe in mehr oder minder größeren Verbänden von der Oberfläche der Gelenkenden, besonders von den Randwülsten löst; und zwar einmal so, daß dort, wo der Knorpel — meist senkrecht zu seiner Oberfläche — zerfasert ist, eine Loslösung unregelmäßiger, abgerollter, darum meist kugeliger, kleiner zelloser Gebilde erfolgt, oder daß gröbere Gewebsstückchen sich als Gelenkmäuse typischen Baues mit übertriebenem Wuchern von nicht hyalinem, sondern faserigem Knorpel mit Nekrosen und Verkalkungen und einem die Wucherungszone vorstellenden, faserknorpeligen Überzug abtrennen. Ein Vergleich mit dem morphologischen Befund der Knorpelsplitter unseres Falles lehrt überzeugend, daß diese eine andere Entstehung haben müssen. Um so mehr als die Kniegelenke ziemlich frei von Arthropathia deformans, völlig frei aber von Knorpel- und Knochenwucherungen oder Bruchstellen waren, wo solche gesessen haben könnten. Es wäre demnach der Frage nachzugehen, wie kommt es zur Bildung dieser Splitterchen und Gelenkkörper, die sich in dem Bindegewebsapparat aller großen Gelenke fanden, wie kommt es zu der ausgedehnten synovialen Umwachsung, und warum war an keinem der Splitter das den Gelenkkörpern eigentümliche Wachstum festzustellen.

Die eigenartige Form der Splitterbildung weist darauf hin, daß die Schädigung in der physikalisch-chemischen Zustandsänderung der Zwischensubstanz zu suchen ist. Deren Folgen für den Knorpel waren schon dargestellt und sind wohl auch einleuchtend. Man könnte sich das Zustandekommen dieser Zustandsänderung in der Weise denken, daß durch die Pigmenteinlagerung eine Verringerung oder gar Unterbrechung des interzellulären Saftflusses entsteht, was eine Art Austrocknung der Grundsubstanz zur Folge haben könnte. Diese brauchte nicht immer so weit zu gehen, daß jedesmal auch das Leben der Zelle in Mitleidenschaft gezogen würde. Deshalb finden sich diese wenigstens in den mäßiger pigmentierten Stücken erhalten (Abb. 6, K). Es zersplittert nun die funktionsuntüchtig gewordene, ausgetrocknete Grundsubstanz in Schollen und Platten der geschilderten Art, die ohne weiteres in den Kapselraum treten können.

Zur Ergänzung des histologischen Befundes an den Gelenken diene noch folgendes: über die teilweise hochgradig aufgefaserteren, teilweise in irrer Verwerfung aufgesplitteten Menisken ziehen im rechten Kniegelenk von den Seitenteilen pannusartige, dicke, narbige, bisweilen aber auch zellreiche und blutgefäßreiche Bindegewebszüge der Synovialis, welche Sprossen und Ausläufer über die Auffaserungsgebiete und zwischen die stark pigmentierten Knorpelbruchstücke senden, diesen dabei gewissermaßen aufsplittern und organisieren (Abb. 4, *M*); ein gleicher Vorgang — nur in jüngerem Stadium — ist am unteren Patellarand

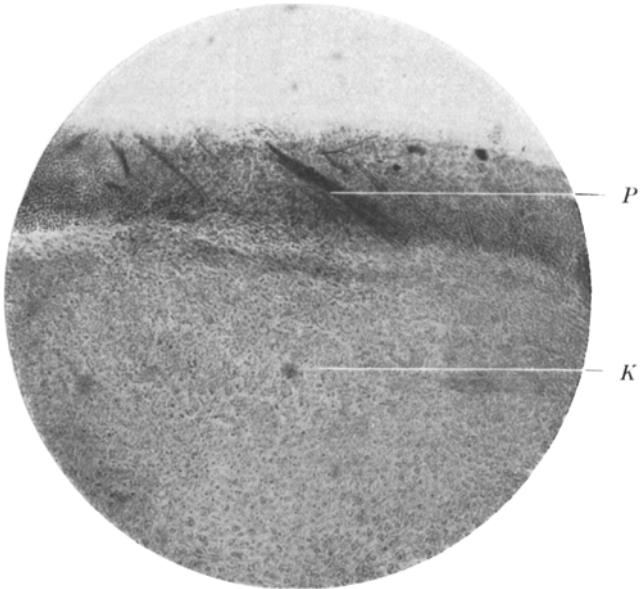


Abb. 7. Vergrößerung 54fach, Zeiss-APOCHROMAT 16 mm, Proj.-Okular 2. Schnitt durch die oberen Schichten des Kniegelenkknorpels: *P* = Pannus mit pigmentierten Knorpelsplittern; *K* = fast pigmentfreie, oberflächliche Knorpellage.

(Abb. 4, *P*) und über den Femurkondylen festzustellen, wo ein ca.  $1/2$  mm dicker Pannus aus gefäßreichem, von pigmentierten Knorpelbruchstücken ganz durchsetztem Bindegewebe über den Knorpel zieht (Abb. 7, *P*).

Über den weiteren Krankheitsablauf nach der Absplitterung wird man sich also etwa folgendes Bild machen dürfen: Unter der Wirkung dauernder Absplitterung ochronosisch pigmentierten Knorpels mit zum Teil nekrotischem Zellmaterial kommt es zu einer aseptischen „Synovitis“, die die Knorpelmassen resorbiert und organisiert und die der Anlaß ist zu der pannusartigen Wucherung synovialen Gewebes. Die bei einer typischen Gelenkentzündung noch vorhandene Reaktion an der

Knorpelknochengrenze in Form von Hineinwuchern von Markgewebe in den erkrankten Knorpel ist auch hier in geringem Maße vorhanden.

Bei diesem Vorgange wird ein unmittelbares Überführen der Splitter von der Gelenkfläche aus durch die Lymphspalten der synovialen Um schlagsfalte in das Kapselgewebe bei der Größe der Knorpeltrümmer von geringer Bedeutung sein.

Es fällt bei der Betrachtung der Knorpelstücke auf, daß die Trümmer, trotzdem die Kerne der Knorpelzellen zum Teil noch vorhanden sind, nicht wachsen, wie das von Gelenkmäusen osteoarthrotischen Ursprungs geläufig ist, sondern ihre scharfen rissigen Umrisse beibehalten und nirgends Wucherungszonen zeigen. Hierzu möchte ich erinnern, daß viele Untersuchungen von Gelenkmäusen verschiedener Stadien gelehrt haben, daß ein aus dem Zusammenhang des Knorpelbezuges herausgebrochenes Bruchstück zunächst von der nach der Gelenkhöhle zu gelegenen Deckschicht aus umwachsen wird. Diese Tatsache bietet einen guten Beweis für die früher skizzierte Anschaufung, daß die Wucherungsschicht in den oberen Gelenkknorpellagen zu suchen sei. Wie steht es aber mit den Bruchstücken in unserem Falle? Diese bestehen vermutlich mehr aus den völlig ausgereiften Anteilen der mittleren und tieferen Knorpelschicht, als aus den an Dicke hinter diesen stark zurücktretenden der regenerationsfähigen, oberflächlichen Zone. Zur endogenen Wucherung mögen die Ernährungsbedingungen durch den die Zellen umgebenden Pigmentmantel zu sehr erschwert sein, was wohl auch der Grund dafür sein mag, daß die in der Synovialflüssigkeit gefundenen Knorpelstücke (*Bostroem*) nicht nach Art der Zellkulturen es den osteoarthrotischen Gelenkmäusen gleich tun und wachsen.

Es wäre noch im Zusammenhang mit diesen Besprechungen eines Befundes Erwähnung zu tun, der am linken Oberschenkelkopf gemacht wurde: Im Markgewebe, wenig weit von der Gelenkfläche entfernt fand sich ein längliches, schmales Band, das aus schwärzlichen Massen bestand, die den Knorpeltrümmern durchaus glichen (Abb. 2, *K*). Ähnliches beobachtete *Kleinschmidt* in seinem Fall: „An einer Stelle des Fettmarkes, die ziemlich weit von pigmentiertem Knorpel entfernt liegt, oberhalb der der Knorpel völlig verloren gegangen ist und der Knochen frei liegt, findet man eine eigentümliche, am besten wohl als Trümmerfeldzone zu bezeichnende Ansammlung von bindegewebsumwachsenen, hyalinen, braunen Schollen von ganz verschiedener Form und unregelmäßiger Anordnung. Und er deutet den Befund so: „Man muß annehmen, daß es sich dabei um Trümmer pigmentierten Knorpels handelt, der im Verlauf der arthritischen Prozesse mechanisch bis ins Fettmark hineingepreßt wurde und später von Granulationsgewebe umwachsen ist.“

Solcher Deutung schließe auch ich mich an unter besonderer Betonung der dabei eine Rolle spielenden degenerativen Momente. Es kann sich hierbei um ähnliche Vorgänge handeln, wie sie zum Zustandekommen der von *Pommer* und anderen Untersuchern bei Arthropathia deformans gesehenen Knorpelknötchen führen, die in tiefen Markräumen, im Fettgewebe und auch an Knochenbälkchen angelagert sind. Mit dem Unterschied freilich, daß in unserem Falle die Verlagerungen aus Knorpeltrümmern von scharfen, glattrandigen Konturen bestehen, die ohne jede Wachstumsneigung von Granulationsgewebe umgeben sind. Dagegen sind die eigentlichen Knorpelknötchen „Wucherungen biologisch potenter Zellen, die sich als neugebildet zeigen durch den Reichtum an ungeordneten, dicht gelagerten, kleinen runden Knorpelzellen bei Armut an heller hyaliner Zwischensubstanz“. Gemeinsam gilt für beide Erscheinungen, daß sie offensichtlich durch traumatische Verlagerungen in das Markgewebe gelangt sind.

Überblicken wir alles, so glaube ich mich zu der Annahme berechtigt, daß es sich im vorliegenden Falle um eine primäre Schädigung im Stoffwechsel des Knorpels handelt, dem sich sekundär Wucherungsvorgänge der Synovialis anschließen. Ich sehe in der Dissektion einen krankhaften Vorgang, der gerade bei Ochronose seine eigenartigen Voraussetzungen hat und damit einen besonderen Platz in der Pathologie der Gelenke erhält. Zu seiner Bezeichnung schlage ich den Namen *Chondrosis dissecans ochronotica* vor.

Für meine Anschauungen und ihre Allgemeingültigkeit bei Ochronose spricht das oben angeführte Schrifttum. Besonders aus dem Bericht von *Bostroem* über das ochronosisch pigmentierte Corpus liberum geht hervor, daß diese Knorpeltrümmer, die bei keinem bisher bekannten Gelenkleiden in ähnlicher Weise sich bilden, in der Tat vor ihrer Organisation sich zunächst im freien Kapselraum befinden. Jedenfalls kann die Erklärung *Virchows* als Ekchondrome und die *Wagners* als Metaplasie aus ersichtlichen Gründen nicht die wahre Deutung treffen.

Es wird nun die Beurteilung des histologischen Befundes der Gelenke dadurch verwickelt, daß — eine genügend lange und starke Schädigung des Knorpels durch die Ochronose vorausgesetzt, — diese die mechanisch-statische Funktion des Gelenkknorpels derart beeinflussen wird, daß sich mit den geschilderten Veränderungen die Erscheinungen einer Arthropathia deformans verflechten werden, wenn ich die Anschauungen *Pommers* zugrunde lege, daß die entstehungsgeschichtlich erste Ursache zur Entwicklung von Arthropathia deformans in Knorpelveränderungen zu suchen ist, die zu Elastizitätsverlust führen und bei fortbestehender funktioneller Beanspruchung zu zunehmender Verunstaltung.

In diesem Zusammenhang sind die Befunde am Hüftgelenk von aufschlußreicher Bedeutung: Die geschilderten Zeichen von Arthropathia

deformans sind zu einem gewiß nicht unwesentlichen Teil mit einer beiderseitigen alten Oberschenkelfraktur, einer abnormen Belastung und dadurch gesteigerten Abnutzung der Gelenke in Beziehung zu bringen.

Es finden sich nämlich an beiden Femurschäften zwischen oberem und mittlerem Drittel gut konsolidierte, mit einer Verkürzung von ca. 10 cm ausgeheilte Bruchstellen, deren Bruchstücke in einer Verschiebung ad longitudinem, ad latus und ad axin stehen. Ein mäßig breiter, ca.

16 cm langer Callusmantel von mehr spongiöser als kompakter Natur umgibt die Bruchstelle.

Wenn auch in den gebräuchlichen Lehrbüchern und statischen Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen Arthropathia deformans und Frakturen nur beiläufig Erwähnung getan wird (*Pommer, Wechselbaum, Nichols, Richardson*), so klärt doch eine kurze Überlegung, die die veränderten Verhältnisse des Hüftgelenkes nach Oberschenkelbruch gelenkmechanisch zu erfassen sucht, über die krankhaft veränderten statischen Momente auf:

Ein Schaftbruch der beschriebenen Art hat außer der im oberen Drittel auftretenden Außenrotation als wesentliche Wirkung eine mehr oder minder große Verkürzung im Gefolge, die sich funktionell in Hinken umsetzt, d. h. bei jedem Schritt fällt das Becken abwärts, was neben abnormalen Gelenkexkursionen dauernde kontusionsartige Wirkungen für die Knorpellager der Hüftgelenke mit sich führt, die den Stoß als letztes Glied der Gelenkkette des Stützorganes aufzufangen haben.

Die Mehrbeanspruchung steigert sich, wenn durch Verkürzung und seitliche Verschiebung der konsolidierte Schaft schließlich derartig

in seinem Verhältnis zur mechanischen Achse (d. h. der Achse, in der der Mittelpunkt des Hüftgelenkes, der des Knie- und Sprunggelenkes liegt, *Fick*) verändert wird, daß Knie- oder Sprunggelenkmitte oder beides außerhalb der mechanischen Achse zu liegen kommt. Dann aber muß die gesamte Extremität zum Hüftgelenk wie ein einarmiger Hebel wirken, wobei Knie- und Sprunggelenk bei der mäßigen Möglichkeit zur seitlichen Beugung als praktisch starr anzusehen ist. Das aber bedeutet, daß zu der gewöhnlichen Belastung des Hüftgelenkes ein neuer Anteil tritt: das im Sinne nach dem Becken hin wirkende Drehmoment des einarmigen Hebels (s. Pfeilrichtung in Abb. 8).

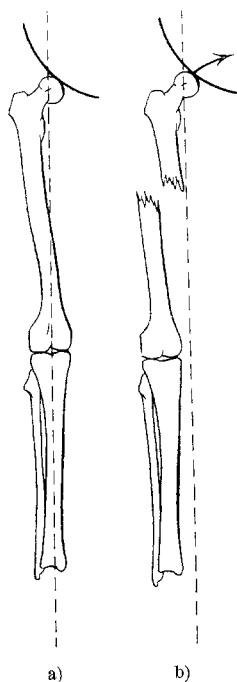


Abb. 8. a) Mechanische Achse des Femur in Normalstellung (nach *Fick*); b) nach Schaftfraktur.

Die Krankengeschichte gibt keinen Aufschluß über die Ursache der beiderseitigen Brüche, etwa durch äußere Unfälle od. dgl., sondern erklärt sie durch große Hinfälligkeit des Patienten.

Es liegt nun bei der Symmetrie des Befundes an beiden Femurschäften der Gedanke nahe, einen krankhaften Zustand des gesamten Knochensystems im Sinne einer Osteoporose anzunehmen, die sekundär die Frakturierung im Gefolge hatte. Und tatsächlich gewinnt diese Erklärung an Wahrscheinlichkeit durch den Befund der Knochen im Röntgenbild (Abb. 9): Dieses läßt erkennen, daß das subchondrale Rindengebälke auffallend zart, die Rinde von sehr geringer Dicke ist (Abb. 4, O).

Wenn auch schon das Fehlen aller Knochenverbiegungen die etwa differential-diagnostisch noch in Frage kommende Osteomalazie ausschließen ließ, fand die Annahme einer Osteoporose eindeutige Bestätigung durch die histologische Untersuchung des Knochens: Neben einer Verschmälerung, Verdünnung der Knochenbälkchen und Erweiterung der dazwischenliegenden Markräume ließen sich osteoide Säume in irgendwie auffälliger Weise nicht nachweisen. Weiterhin lag dem Schwund des Knochengewebes eine typische lakunäre Resorption zugrunde, während doch zum gewöhnlichen Bilde der Osteomalazie eine fehlende Lakunenbildung gehört. Nimmt man noch dazu, daß besonders an den Wirbelknochen eine fleckige Zeichnung derart bemerkbar war, wie sie infolge Umwandlung des blutbildenden Markes in Fettgewebe unter Schwund der Knochenbälkchen als Ausdruck hochgradiger Atrophie des Knochens bekannt ist, so darf man aus allem folgern, daß einer normal verlaufenden Resorption eine entsprechende Apposition fehlt, also eine Osteoporose vorliegt.

Nun ist selbstverständlich zu erwägen, daß die Rarefizierung an den Extremitätenknochen durch die mehr oder minder große Untätigkeit nach den Brüchen aufgetreten ist. Doch würde damit eine annehmbare Erklärung für die dann sehr auffällige beiderseitige Brüchigkeit ohne äußere Gewalteinwirkungen fehlen; auch zeigten die Wirbelkörper ebenfalls starke Osteoporose.

Wie ist die Entstehung dieser Osteoporose zu deuten? Die Frakturen liegen ihrem Alter nach in einem Lebensabschnitt des Mannes, in dem eine senile oder marantische Osteoporose wenig wahrscheinlich ist. Metastasen des todbringenden Pförtnerkrebses waren im Knochensystem ebenfalls nicht zu finden. Vielmehr stelle ich mir einen ursächlichen Zusammenhang mit der Ochronose vor, und zwar in dem Sinne, daß das früh auftretende ochronosische Gelenkleiden, das — wie erwähnt — von mir als ein für Ochronose spezifisches angesehen wird, mit einer entsprechend frühen Osteoporose vergesellschaftet war, wie es ja auch von anderen entzündlichen (rheumatischen) Gelenkleiden bekannt ist,

daß schon vor der Ankylosierung eine deutliche Osteoporose vorhanden ist. Es muß doch auch sehr wahrscheinlich erscheinen, daß bei der hochgradigen ochronosischen Durchtränkung der Stützsubstanz das Knochengewebe unmittelbar in seinem Stoffwechsel beteiligt und schädlich beeinflußt wird, so daß es zu einer gesteigerten Aufsaugung kommt. Denn überschaut man das gesamte Bild des Leidens, so wird man sich der Meinung *Puhrs* anschließen müssen, daß die Ochronose eine Stoffwechselkrankheit ist, bei welcher das Verschwärzen des Knorpels bloß als Indikator angesehen werden kann.

Als Stütze für die Annahme primärer Knochengewebsbeteiligung bei Ochronose möchte ich anführen, daß bei Durchsicht der im Schrifttum verzeichneten Fälle Knochenbrüche, — in einem Falle (*Poulsen*) sogar mehrfache — ohne Angaben äußerer Ursachen nicht vereinzelt dastehen. Auch könnte man die Beobachtung, daß ein ochronosischer im Anschluß an eine Operation eine auffallend schlechte Wundheilung wie beim Diabetes mellitus zeigte (*Allard-Groß*), als eine durch Ochronosestoffwechsel bedingte Minderwertigkeit des Mesenchyms auffassen.

Hierher gehört weiterhin ein Bericht von *Puhr*, der einen Fall von Ochronose mit einer ausgeprägten und eindeutigen Osteomalazie beobachtete. Auch *Puhr* bringt die Knochenerkrankung mit der Ochronose in Zusammenhang und sucht die gemeinsame Grundlage der Erscheinung in der alkaptonurischen Stoffwechselstörung.

Es sei schließlich auf eine kurze Mitteilung von *Söderbergh* hingewiesen, der bei einer Ochronose mit Alkaptonurie eine eigenartige deformierende Knochenerkrankung — leider nur klinisch — beobachtete, die auf Ostitis deformans (Paget) und Osteomalazie hingewiesen hätte. Röntgenologisch ließen sich deutlich verminderter Kalkgehalt des Skeletts feststellen, sowie verunstaltete Wirbelkörper. Das Krankheitsbild wurde beherrscht von kalkarmen, deformierten Knochenneubildungen der verschiedensten Skeletteile, wozu eine Kyphoskoliose kam. Das Ganze bezeichnet *Söderbergh* als eine Ostitis deformans ochronotica.

So rätselhaft und unterschiedlich die Beteiligung des Knochensystems auch in den einzelnen Fällen sein mag, so dürfte doch aus der Zusammensetzung hervorgehen, daß seine Veränderungen irgendwie mit der Ochronose verbunden sein müssen, wobei wir die Meinung *Puhrs* nicht teilen, daß die Knochenveränderungen als primäre Ursache den Stoffwechsel im Sinne einer Ochronose beeinflussen können. So viel wird aber immerhin gefolgert werden dürfen, daß die verschiedenen Ausdrucksformen krankhafter Beteiligung des Knochensystems bei Ochronose die gemeinschaftliche Ursache in Stoffwechselstörungen haben werden.

Die vorangehenden Überlegungen beantworten zwangslös die Frage: Warum bestand eine so starke Unterschiedlichkeit zwischen Hüft- und Kniegelenk erstens in der Stärke der Pigmentierung (die Hüftgelenke

waren so gut wie frei von Pigmenteinlagerungen, die Knorpel der Condylen dagegen hochgradig durchtränkt), und zweitens in der anatomischen Form der Gelenke (die Hüftgelenke waren überaus stark verunstaltet, die Kiekgelenke nur sehr umschrieben verändert) ?

Es muß zunächst durch den Befund von Ochronosepigment enthaltenden Knorpelsplittern in den Hüftgelenkskapseln als erwiesen angesehen werden, daß auch das Hüftgelenk einen so eindrucksvollen, schwarzbraunen Knorpelüberzug gehabt hat, wie das Knie und die übrigen unveränderten Gelenkhöhlen. Wie man ja überhaupt annehmen muß, daß die Durchtränkung mit dem ochronosischen Farbstoff und ihre Stärkegrade zu jeder Zeit eine bei allen großen Gelenken dem jeweiligen Grade und der Dicke des Knorpelüberzuges entsprechende war.

Es wäre dann darauf hinzuweisen, daß neben dem Elastizitätsverlust des Knorpels zur Entwicklung einer Arthropathia deformans „Art und Maß der mechanischen und funktionellen Beanspruchung der Gelenke“ ursächlich in Frage kommt. Und ich möchte für den vorliegenden Fall annehmen, daß der beiderseitige Oberschenkelbruch mit seiner nach allen drei Richtungen des Raumes dislozierten Konsolidation und der dadurch bedingten abnormen Belastung gerade der Hüftgelenke als wesentliche Bedingung dem Umstande zugrunde liegt, daß Hüft- und Kniegelenke so auffällig verschiedene Stadien der deformierenden Erkrankung aufweisen.

Diese Überlegungen führen also dahin, in den beiden Hüftgelenken zwei zunächst voneinander unabhängige Krankheitsvorgänge zu erkennen: Einmal die zur Dissektion und Einheilung der Knorpelsplitter führende ochronosische Pigmentspeicherung; dann ein infolge der Fraktur und nach ihrer Heilung eingetretenen abnormen Belastung sich daran anschließender degenerativer Vorgang, der zur Quellung, Verflüssigung und zum schließlichen Schwund der hyalinen Zwischensubstanz führt. Der nun im weiteren Verlauf unter der funktionellen Beanspruchung sich regenerierende Knorpel speichert kein Pigment mehr — wenigstens nicht in sichtbaren Mengen —, weil er nicht mehr das entsprechende Medium wie der normale hyaline Knorpel für die Pigmentspeicherung ist, und auch noch nicht alt genug ist, um nennenswerte Mengen von ochronosischem Pigment aufzunehmen. Jedenfalls fällt in dem regenerierten, nicht gefärbten Knorpel, jede Splitterbildung mangels notwendiger Voraussetzung weg.

So ist dieser Fall gerade im Vergleich der beiden ehemals gleich stark gefärbten, aber verschieden verunstalteten Gelenke ein bedeutsamer Beleg für die Meinung (*Pommer, Beneke, Walkoff*), daß die Entstehung der Arthropathia deformans insofern eine funktionelle sei, als der erst durch Knorpelschädigung seines Schutzes beraubte Knochen durch mechanisch-

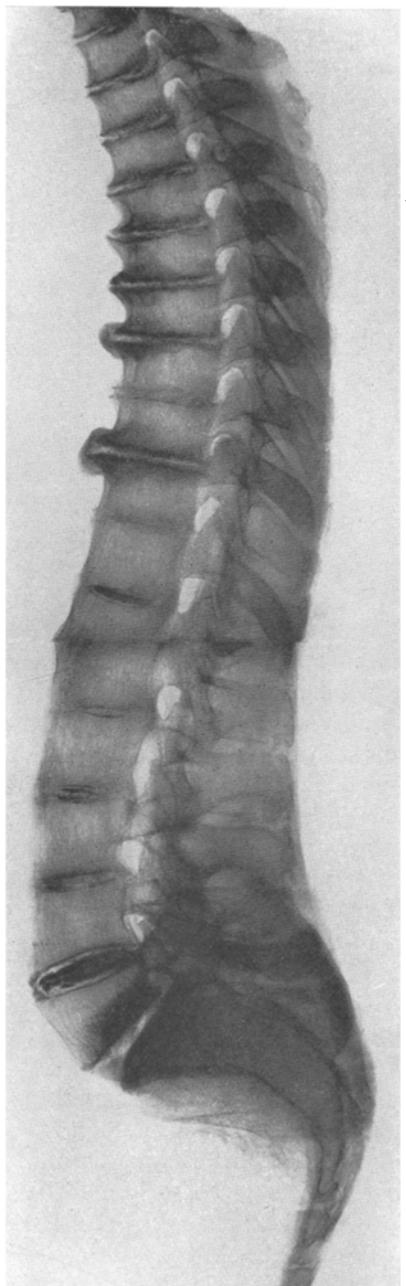


Abb. 9. Röntgenaufnahme der Wirbelsäule vom 1. Brustwirbel an: Im Brustabschnitt Randwulstbildungen. Im Lendenwirbelschnitt Spondylosen, Osteoporose der knöchernen Substanz.

statische Reize zu verunstaltenden osteoarthritischen Veränderungen kommt.

Mit diesen aufschlußreichen Schädigungen der großen Gelenke sind die bemerkenswerten Befunde am Knochensystem noch nicht erschöpft. Vielmehr werden meine Anschauungen von der Natur des ochronosischen Gelenkleidens durch den Befund an der Wirbelsäule nicht unwesentlich gestützt. Diese bot ein Bild wie wir es bei verunstaltenden und bei entzündlichen Leiden der Wirbelsäule kennen.

Neben supracartilaginären Exostosen, die in typischer Weise gesimsartig die Zwischenwirbelscheiben umschlossen — diese waren hochgradig schwarzbraun verfärbt —, wiesen die Wirbelkörper untereinander eigentümliche Synostosen auf. Diese Verknöcherungen befanden sich zwischen 8. und 9., zwischen 10.—12. Brustwirbel bis herab zum 4. Lendenwirbel, so daß dieser Abschnitt der Wirbelsäule einem knöchernen Stab gleicht. Aber nicht etwa wegen einer Verknöcherung der longitudinalen Wirbelbänder oder ligamenta flava, sondern durch die Bildung typischer Spongiosabälkchen an Stelle der Zwischenwirbelscheiben, die überaus stark pigmentiert und verkalkt, nur noch in den meist zentralen Bruchstücken vorhanden sind. Die spongiöse Substanz geht ununterbrochen in die Spongiosa der benachbarten Wirbelkörper über und bildet entsprechend eine Verknöcherung nur der peripheren Teile

der Zwischenwirbelscheiben knöcherne Hohlzylinder, deren Dicke sakral-wärts zunimmt, eine Form der Verknöcherung, die an die physiologische der Kreuzbeinzwischenwirbelscheiben erinnert (Abb. 9).

In ihrem Fachwerkbau der und funktionsmechanischen Anordnung bot die synostotische Substanz keine merklichen Unterschiede zur Spongiosa der eigentlichen Wirbelkörper bis auf eine mäßige Verdichtung der Bälkchen.

An dieser Ankylose der Zwischenwirbelgelenke waren außerdem die Gelenkflächen der Processus articularis beteiligt; diese waren durch mehr oder minder feine knöcherne Brücken aneinander befestigt und ließen auf der Sägefläche nur noch teilweise durch kleine Lücken pigmentierte Gelenkflächen erkennen.

Dabei war festzustellen, daß an dem in dieser Weise veränderten Wirbelsäulenabschnitte keine der periostalen, osteophytischen klammer- und brückenartigen Randwülste saßen, die wir als so charakteristisch für die Spondylitis deformans ansehen, und sich solche ausgesprochen erst oberhalb der Ankylosen der Wirbel im Bereich des 3.—10. Brustwirbels gebildet hatten (Abb. 9). Das ist, wie sich zeigen wird, für Überlegungen über den Krankheitsablauf der Wirbelsäulenbefunde von Bedeutung. Diesen Veränderungen gemeinsam wird die Kyphosenstellung zuzuschreiben sein, die sich freilich in mäßigen Grenzen hielt.

Die histologische Untersuchung der geschilderten Abschnitte ließ dort, wo normalerweise Zwischenwirbelscheibe zu suchen wäre, gröbere und feinere, unregelmäßig umschriebene, tiefschwarz durchtränkte Schollen erkennen, um die sich ein meist zellarmes Bindegewebe schloß. Einzelne waren aber auch allseitig von Knochengewebe umgeben, das der Kontur des eingemauerten, völlig pigmentierten Gebildes nachging. Dieses selbst war nirgends so beschaffen, daß es noch eine Gewebsstruktur erkennen ließ. Wo die Zwischenwirbelscheibe noch im Zusammenhang erhalten war, war der besonders peripher stark verfärbte Rand ausgedehnt verkalkt. In einigen war die Verkalkung bis in die Mitte vorgedrungen. Nicht wenige der Trümmer waren an ihrem Rande aufgefaserst und wie angenagt, so wie wir es bei der Fremdkörperaufsaugung durch eindringendes organisierendes Bindegewebe kennen. Im Markgewebe des 5. Lendenwirbels, wenig unterhalb der proximalen Bandscheibe, und ohne einen Zusammenhang mit ihr zu haben, lag ein hochgradig gefärbtes Knorpelstück (Abb. 10, *K*) mit rissigem Rand, der ringsum von kernarmem Bindegewebe umwachsen war, ein Bild also, das dem durchaus entsprach, wie es vom linken Hüftgelenkkopf mit seinen ins Markgewebe verlagerten und gefärbten Knorpelsplittern entworfen wurde (Abb. 2, *K*).

Bei dem Versuch, solche Erscheinungen zu deuten, möchte ich auch bei diesem Befunde die gewebschemische Schädigung in den Vorder-

grund rücken: Die Zwischenwirbelscheiben sind durch hochgradige Speicherung des ochronosischen Farbstoffes im früher beschriebenen Sinne und unter dem Einfluß mechanischer Beanspruchung ihrer Elastizität verlustig gegangen und zur Dissektion gekommen.

Der Vorgang der „Zerreißung und Berstung“ der Bandscheiben in „zickzackartig verlaufende Spältchen“ ist nach den Untersuchungen Schmorls eine ziemlich häufige Erscheinung, die zumeist nach Überdehnung und Ausbuchtung der Knorpelplatten auftritt und nach Ein-

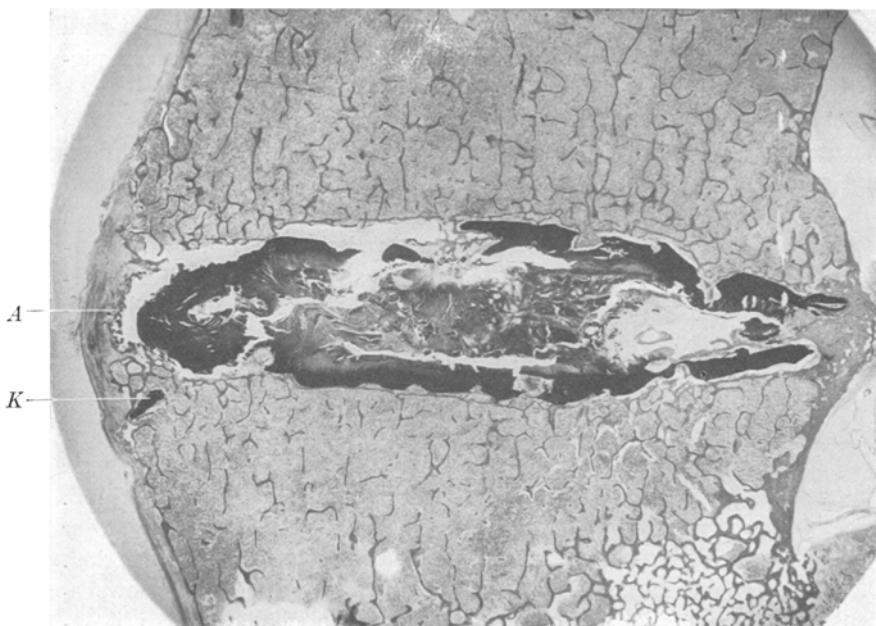


Abb. 10. Dissezierte Zwischenwirbelscheibe mit ausgedehnter Ossification. Vergrößerung 2,5fach. K disseziertes, ins Markgewebe verlagertes und bindegewebig umwachsenes, pigmentiertes Knorpelstück. A knöcherne Ankylose zwischen den Wirbelkörpern.

wuchern von knorpelbildendem Gewebe durch die Risse ins Markgewebe mit der Bildung von Knorpelknötchen verläuft. Für die Zerreißung von Bandscheiben, bei denen eine Ausbuchtung oder eine Überdehnung nicht vorliegen kann, macht Schmorl degenerative Veränderungen an den Knorpelplatten verantwortlich. Im vorliegenden Falle ist die ochronosische Pigmentspeicherung mit ihren geschilderten Folgeerscheinungen das ursächliche Moment für die Sprödigkeit und Dissektion.

Nur liegt ein maßgeblicher Unterschied zu der von Schmorl festgestellten „Berstung“ mit der sekundären Knorpelknötchenbildung darin, daß der Umfang des Vorganges infolge der ausgedehnten Durchtränkung, ein sehr großer, die Dissektion also eine sehr weitgehende ist, und daß

zweitens es sich hier um geschädigte Knorpelsubstanz handelt, die, wie schon früher gesagt, als totes Material im Gewebe liegt, und soweit es nicht aufgesaugt wird, von Bindegewebe oder apponiertem Knochen umgeben ist. Jedenfalls kann es nicht mehr selbstständig die Risse durch Bildung von Faser- und Knorpelgewebe verschließen, wie es *Schmorl* von der gewöhnlichen Berstung der Bandscheiben angibt.

Es kommt dann von den durch die Dissektion des Knorpels eröffneten Markräumen her unter dem Reiz der Splitter zu Neubildungsvorgängen in Form von Gefäßsprossung und Wucherung myelogenen knochenbildenden Gewebes, bis sich allmählich ein knöcherner Ersatz des Knorpels durch feine Spongiosabälkchen entwickelt hat.

Solche Endstadien sah auch *Schmorl* bei dem großen Material seiner Untersuchungen nicht selten, nur mit dem Unterschied, daß das in die Bandscheiben eindringende, knochenbildende Bindegewebe entsprechend den durch die Überdehnung der Bandscheibe erfolgenden umschriebenen Rißstellen auch eine umschriebene Eintrittspforte findet, sich zunächst in dem Nucleus pulposus und von dort in die angrenzenden Teile des Annulus lamellosus ausbreitet. Die ochronosisch dissezierten Bandscheiben gestatten dagegen infolge der Eigenart ihrer diffusen Zer-  
splitterung ein gleichmäßiges Vordringen des knochenbildenden Bindegewebes. Hierbei wird die Ruhigstellung durch den Verlust der elastischen Substanz zusammen mit starker Verkalkung eine für die Ankylosenbildung förderliche Voraussetzung sein.

Und dieser Umstand erklärt, so glaube ich, die Unterschiedlichkeit der pathologischen Zustandsbilder an der Wirbelsäule. Um diese noch einmal deutlich zu machen, sei zusammenfassend gesagt: Im unteren Brust- und Lendenwirbelteil findet sich Synostose nicht verunstalteter Wirbelkörper mit Ankylosen kleiner Gelenke, also ein Bild, das bis zu einem gewissen Grade an entzündliche Spondylarthritis ankylopoetica erinnert. Im Brustteil der Wirbelsäule besteht Exostosenbildung mit mäßiger Verunstaltung der Wirbel ohne Ankylosierung der kleinen Gelenke: *Arthropathia deformans*.

Nach den Untersuchungen *Ficks* ist die Lendenwirbelsäule insofern der mechanisch-statistisch am stärksten beanspruchte Abschnitt, als er einmal den größten, allseitigen Beugungsumfang aufweist und zweitens unter der stärksten Belastung steht („jeder Teil der Wirbelsäule hat um so mehr zu tragen, je tiefer er liegt“ *Fick*). Bei einem Schwerarbeiter wie bei einem Stellmacher wird die Inanspruchnahme eine besonders große sein.

Mit dem Auftreten der ochronosischen Schädigung der Bandscheiben kommt es unter den genannten Umständen zunächst am stärksten zu einer ausgedehnten und starken Knorpeldissektion in der am stärksten beanspruchten Lendenwirbelsäule. Die Folge hiervon ist wahrschein-

lich eine Art Starre der Wirbelsäule, die bedingt sein könnte entweder durch die Schmerhaftigkeit und dadurch erwirkte reflektorische Ruhigstellung, zweitens durch die sehr bald einsetzende Verkalkung. Hierauf kann die geschilderte Spongiosierung der zertrümmerten Bandscheibe allmählich den Zustand der Ankylose herbeiführen.

In den geringer beanspruchten Bandscheiben der Brustwirbelsäule wird die Chondrosis dissecans wesentlich milder verlaufen können; der entzündlich resorative Anteil tritt zugunsten der verunstaltenden Krankheitserscheinungen zurück. Denn der langsamere Ablauf der Vorgänge erlaubt eine gewisse, wenn auch pathologische Regeneration des zerstörten Knorpels. Die Möglichkeit einer geringen Beweglichkeit ist gegeben, wobei zu beachten ist, daß diese infolge der funktionell starren Lendenwirbelsäule gelenkmechanisch abweichend verlaufen wird. Das alles führt in der Brustwirbelsäule mehr zu verunstaltenden, spondylarthrotischen Veränderungen mit Wirbelkörperrandexostosen und den übrigen Erscheinungen der Arthritis deformans.

Soweit die Diarthrosen mit den Synchondrosen der Wirbelsäule verglichen werden dürfen, wäre darauf hinzuweisen, daß insofern eine Analogie besteht zwischen diesen Gelenken in unserem Fall, als das stark pigmentierte Kniegelenk das entzündliche Leiden, das abnorm beanspruchte Hüftgelenk das deformierende Leiden als Endausgang ochronotischer Erkrankung darstellt.

Ein zu dem hier abgehandelten Krankheitsgeschehen hinsichtlich seiner Entstehungsweise und seiner Endausgänge parallel verlaufendes Gelenkleiden ist die Gicht, die pathologisch-anatomisch neuerdings wieder von *Brogsitter* in seiner „Histopathologie der Gelenkgicht“ ausführlich beschrieben wird. Auch bei dieser Stoffwechselerkrankung kommt es zu einer Ausscheidung der zurückgehaltenen Harnsäure — vergleichbar der Homogentisinsäure — vornehmlich im Knorpel. Mit dessen Inkrustation geht eine Schädigung des Gewebes bis zur Nekrose einher. Und wenn die Durchtränkung mit harnsauren Salzen so dicht wirkt, daß sie den freien Knorpelrand erreicht, dann erfolgt gewiß mit Unterstützung von Gewebeinwirkungen eine Lösung kleiner Teilchen aus den Inkrustationsherden in die Gelenkhöhle. Dieser Vorgang hat sein Gegenstück bei der Ochronose in dem mit „Dissektion“ bezeichneten Vorgang. Daß sich bei der Gicht dieses Geschehen in dem akuten Gichtanfall kundtut, bei der Ochronose unter milderem, meist unmerklichen Formen vollzieht, erklärt sich unschwer aus der gewiß verschiedenen großen entzündungserregenden Kraft der krankhaft zur Ausscheidung kommenden Stoffwechselprodukte. Auch in der Endwirkung treffen sich die beiden Krankheitsformen: Sobald die mit den harnsauren Natriumsalzen oder mit dem ochronotischen Pigment inkrustierten Knorpelteilchen, oder bei der Gicht die freien Urate mit der gefäßreichen

Synovialis in Berührung kommen, antwortet diese mit entzündlichen Reaktionen in Form von Granulationsgewebe, von Pannusbildung; schließlich kommt es — wie im vorliegenden Ochronosefall an der Lendenwirbelsäule — zur Ankylosenentwicklung, wenn die durch den Krankheitsvorgang ihres Knorpelbelages entblößten artikulierenden Knochenenden Verbindungen eingehen. In anderen Fällen wird auch bei der Gicht — eingeleitet durch die Uratablagerungen des Knorpels — eine Osteoarthritis deformans sich ergeben, indem Gefäßdurchsetzung und Verknöcherung des geschädigten Knorpels die typischen wulstigen Knochenwucherungen entstehen lassen. Dabei wird für den Ausgang in einen mehr entzündlichen oder mehr verunstaltenden Krankheitsverlauf sowohl bei der Gicht wie bei der Ochronose die Stärke der Speicherung der abnormen Stoffwechselprodukte, die Dauer des Krankheitsgeschehens und als wesentliches Moment die „konstitutionelle immunisatorische Beschaffenheit des Mesenchyms“ in seiner Abwehrleistung von entscheidender Bedeutung sein. So liefert das ochronosische Gelenkleiden neben der Gicht einen weiteren Beitrag zu der wohl heute allgemein herrschenden Meinung, daß einerseits verschiedene Ursachen das gleiche anatomische Bild, daß andererseits eine bestimmte gleiche Schädigung verschiedene Endausgänge haben kann.

Zusammenfassend wäre zu sagen: Es wird ein Fall von endogener Ochronose beschrieben, bei dem sich die vorhandenen Gelenkveränderungen weitgehend klären lassen:

1. Zur ochronosischen Speicherung neigt besonders alter, im Stoffwechsel verkümmter, hyaliner Knorpel.
2. Die Speicherung schädigt den Gelenkknorpel in einer für die Pathologie der Gelenke einzig dastehenden Weise, indem es zur Dissektion des Knorpels kommt, die nicht dasselbe ist wie die Auffaserung, Erweichung und Zerklüftung der Knorpeldegeneration bei Arthropathia deformans.
3. Die Dissektion führt zur aseptischen Entzündung die sich in der Synovialschleimhaut in einer Gefäßneubildung und pannusartigen Wucherung der Synovialis, und an der Wirbelsäule in Zerstörung der Zwischenwirbelscheibe und der Gelenkknorpel, sowie in Wucherung des Markgewebes bis zur schließlich knöchernen Ankylose ausdrückt.
4. Die dissezierten Knorpelstücke können in großer Menge in die Synovialis gelangen und hier wie tote Fremdkörper umwachsen werden.
5. Die Ochronose beteiligt als Stoffwechselerkrankung auch die knöcherne Substanz unter dem Bilde einer Osteoporose.
6. Die durch die Ankylosen oder sonstigen Zufälligkeiten (Frakturen) bedingten Veränderungen der Gelenkmechanik sind die Ursache für die das ganze Krankheitsgeschehen abschließenden, bzw. überlagernden Erscheinungen von Arthropathia deformans und Spondylarthrosis deformans; diese sind also stets sekundärer Natur.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Albrecht*, Zeitschr. f. Heilk. (Pathol. Anat.) **23**, 366. — <sup>2</sup> *Allard-Groß*, Zeitschr. f. klin. Med. **64**; Mitt. a. Grenzgeb. d. Chir. u. Med. 1908; Dtsch. med. Wochenschr. 1908; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **195**. — <sup>3</sup> *Beneke*, Festschr. z. 59. Versamml. d. Naturforsch. u. Ärzte 1897. — <sup>4</sup> *Boehm*, Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Gelenke. Diss. Würzburg 1868. — <sup>5</sup> *Bostroem*, Festschrift für Virchow. Bd. II. S. 177. 1891. — <sup>6</sup> *Brogisitter*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **153**; **154**. — <sup>7</sup> *Dekuyzen*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1889, 2. deel. — <sup>8</sup> *Fick*, Bardeleben, Handbuch der Anatomie II, Anatomie der Gelenke. — <sup>9</sup> *v. Hansemann*, Berlin. klin. Wochenschr. **29**, 660. — <sup>10</sup> *Hecker-Wolf*, Festschrift zur Feier des 50jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. S. 325. — <sup>11</sup> *Heile*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **160**, 184. — <sup>12</sup> *Hueck*, Ziegls. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**, 68. — <sup>13</sup> *Klatsch*, zit. nach *Puhr*. — <sup>14</sup> *Kleinschmidt*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 73. — <sup>15</sup> *Kolaczek*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **71**, H. 1. — <sup>16</sup> *Landois*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **193**, 275. — <sup>17</sup> *Neubauer-Huppert*, Analyse des Harns. 1913, S. 113. — <sup>18</sup> *Nichols*, Journ. of med. research **21**, Nr. 2, S. 185. — <sup>19</sup> *Ogston*, Journ. of anat. a. physiol. **10**, 56. — <sup>20</sup> *Pick*, Berlin. klin. Wochenschr. 1906, S. 477; Arch. f. Orthop. u. Unfallchir. **17**. — <sup>21</sup> *Pommer*, Mikroskopische Befunde bei Arthritis deformans. Wien 1913. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**, 261. — <sup>22</sup> *Poulson*, Ziegls. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. — <sup>23</sup> *Puhr*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **260**. — <sup>24</sup> *Richardson*, s. *Nichols*. — <sup>25</sup> *Schaffer*, Vorlesungen über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. — <sup>26</sup> *Schmorl*, Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. **22**. 1927. — <sup>27</sup> *Söderbergh*, Neurol. Zentralbl. **32**. — <sup>28</sup> *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **37**, 212. — <sup>29</sup> *Wagner*, Beitrag zur Kenntnis der Ochronose. Diss. Freiburg i. Br. 1904. — <sup>30</sup> *Walkoff*, Zeitschr. f. orthopäd. Chir. 1911, S. 231; Zentralbl. f. Chir. 1908, S. 172; Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. a. d. IX. Tag. z. Meran 1905. — <sup>31</sup> *Weichselbaum*, Bericht d. kaiserl. Akad. d. Wiss. z. Wien 1877; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **73**.