

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Schmorl*.)

Über abnorme Färbungen der Knochensubstanz.

Von
G. Schmorl, Dresden.

(Eingegangen am 19. Juli 1929.)

Es ist schon lange bekannt, daß man bei Einverleibung von Krapp, sei es, daß diese Substanz in natura oder als Alizarin dem Körper durch Fütterung oder Injektion zugeführt wird, eine rote Färbung der Knochensubstanz herbeiführen kann. Dabei lagert sich der Farbstoff in der neu gebildeten verkalkenden Knochensubstanz ab. Ob dabei das neu apponierte, kalklose Knochengewebe angefärbt wird, oder ob die Krappablagerung erst in dem der Verkalkung anheimfallenden Knochengewebe erfolgt, darüber liegen bis jetzt noch keine Untersuchungen vor.

Von den endogen gebildeten Farbstoffen wird der Knochen durch das Porphyrin rot bis tief mahagonibraun gefärbt. Diese Färbung findet sich bei Mensch und Tier unter natürlichen Verhältnissen nur bei den Fällen von Porphyrie, bei denen die Krankheit angeboren ist. Bei der infolge von Vergiftungen auftretenden Porphyrie ist sie bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Das Ausbleiben der Knochenfärbung ist hier vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Bildung der färbenden Substanz nur vorübergehend stattfindet, sodaß es zu einer ausgedehnten Farbstoffablagerung in der Knochensubstanz nicht kommt, zumal die hier in Betracht kommenden Fälle nur ausgewachsene Individuen betreffen, bei denen es, wie Tierversuche gezeigt haben, bei subcutaner Zuführung von Porphyrin nicht gelingt, eine Braunfärbung der Knochensubstanz herbeizuführen. Dagegen hat *E. Fraenkel* gezeigt, daß es möglich ist, durch Injektion von Porphyrin bei wachsenden Tieren im gesamten Skelett und bei ausgewachsenen Tieren im Bereich von künstlich gesetzten Frakturen im Callus eine Porphyrinablagerung im neugebildeten Knochen zu erzielen. Die ausgezeichneten Untersuchungen von *Borst* und *Königsdörffer* haben weitgehende Aufklärung über die menschliche Porphyrie gebracht und die Versuche *Fraenkels* in jeder Hinsicht bestätigt. Weder bei *Fraenkel* noch bei *Borst-Königsdörffer* finden sich Angaben über die Frage, ob das Porphyrin nur im verkalkten Knochen zur Ablagerung gelangt, oder ob es auch in dem kalklos apponierten

jüngsten Knochenschichten abgeschieden wird, eine Frage, auf die ich bei den in dieser Arbeit behandelten Untersuchungen gestoßen bin. Da ich selbst 2 Fälle von Porphyrie bei Tieren in meiner Sammlung aufbewahrt habe, die seinerzeit von *Ingier* bearbeitet worden sind¹, habe ich mich mit ihr etwas näher beschäftigt, bin aber, da das Material schon ziemlich 20 Jahre in Formalin aufbewahrt ist, zu einer sicheren Lösung nicht gelangt. Die Knochen des einen Falles, der ein ausgewachsenes Rind betrifft, sind für die in Rede stehende Frage nicht zu gebrauchen, da es bei der Härte der Knochen unmöglich ist, ohne Entkalkung genügend dünne Schnitte herzustellen und bei der Entkalkung eine teilweise Auflösung der färbenden Substanz stattfindet. Der 2. Fall betrifft ein junges, 10 Monate altes Schwein mit noch offenen Epiphysenfugen. Die Färbung der Knochen hat durch lange Aufbewahrung in Formalin kaum an Intensität eingebüßt. Hier ließen sich, zumal durch die Einwirkung des Formalins eine leichte Entkalkung erfolgt war, Gefrierschnitte von unentkalkten Knochenstücken herstellen. An diesen Knochenschnitten konnte ich, insoweit sie den subchondralen Zonen entstammten, nachweisen, daß die schmalen kalklosen Säume, die hier vorhanden waren, keine bräunliche Tönung aufwiesen, die an den verkalkten zentralen Abschnitten der Bälkchen gut erkennbar war. Eine eingehende Untersuchung mittelst der von *Borst-Königsdörffer* angegebenen Methodik habe ich allerdings nicht vorgenommen, und möchte daher aus meinen Befunden auch nicht den Schluß ziehen, daß die kalklosen Knochensäume bei Porphyrie ungefärbt bleiben; ein solcher Schluß würde auch, wenn sich mittelst der *Borstschen* Methodik diese Säume kalklos erwiesen hätten, meines Erachtens nicht gerechtfertigt sein, weil es ja nicht ausgeschlossen ist, daß durch die jahrelange Einwirkung des Formalins der in ihnen enthaltene Farbstoff gelöst sein könnte. Von Interesse war aber ein weiterer Befund, den ich erheben konnte. *Borst* und *Königsdörffer* geben an, daß der Knorpel in dem Falle Petry keine Porphyrinfärbung gezeigt habe. Sie machen allerdings keine Angaben über die subchondral gelegenen Verkalkungszonen. Da mich die Frage, wie sich diese Zonen bei Porphyrie verhalten, interessierte, habe ich Herrn *Borst* um Überlassung einiger Knochenstücke vom Fall Petry gebeten. Herr *Borst* ist meiner Bitte in liebenswürdiger Weise nachgekommen und hat mir von verschiedenen Knochen Stücke zur Untersuchung überlassen. An ihnen habe ich nachweisen können, daß die frisch verkalkten Knorpelzonen mit der einfachen, von mir angewandten Technik — Rasiermesserschnitte von unentkalktem Material — farblos sind. Im auffallenden Gegensatz hierzu stehen die Befunde, die an den Verkalkungszonen des noch im Wachstum befindlichen Schweines erhoben wurden. Hier fand ich eine leichte braune Tönung der präparatorischen Verkalkungs-

¹ Beitr. path. Anat. 51, 199.

zonen. Auffallend ist, daß sie in der die Epiphysen der langen Röhrenknochen umgebenden Knorpelschicht stärker war als an den diaphysenwärts gerichteten Wachstumszonen des Intermediärknorpels, an denen bekanntlich das Wachstum viel energischer stattfindet, als an dem Epiphysenknorpel. An letzterem war die bräunliche Tönung verhältnismäßig stark an der epiphysenwärts gerichteten Verkalkungszone des Intermediärknorpels, während sie an der Wachstumszone, die sich an dem epiphysenwärts gerichteten Abschnitt des Gelenkknorpels findet, etwa in der gleichen Stärke vorhanden war, wie an der diaphysenwärts gerichteten Wachstumszone des Intermediärknorpels. Da die epiphysenwärts gerichtete Seite des Intermediärknorpels, die, wenn sie, was noch der weiteren Untersuchung bedarf, überhaupt eine Wachstumszone ist, jedenfalls eine sehr geringes Wachstum aufweist, während die beiden anderen hier in Betracht kommenden Wachstumszonen sicher eine viel stärkere, an der breiten Säulenzonen des Wachstumsknorpels erkennbare Wachstumsenergie besitzen, so kann man vielleicht aus der verschiedenen Farbtonung, die die in Rede stehenden Verkalkungszonen zeigen, schließen, daß sie von der Wachstumsenergie abhängig ist, und daß vielleicht der Umstand, daß die epiphysenwärts gerichtete Verkalkungszone des Intermediärknorpels um deswillen mehr Porphyrin aufnimmt, weil sie nicht so schnell, wie die anderen Verkalkungszonen, eingeschmolzen wird. Da ich die eben mitgeteilten Befunde an einem sehr lange in Formalin konservierten Material erhoben habe, bedürfen sie selbstverständlich der Nachprüfung an frischerem Material. Ich habe sie besonders deswegen mitgeteilt, um eine Nachprüfung über eine noch offen stehende Frage hinsichtlich der Porphyrinablagerung anzuregen.

Daß andere, endogen gebildete Farbstoffe in der Knochensubstanz in sichtbarer Form abgelagert werden, darüber liegen bisher, soweit ich bei der Durchsicht des Schrifttums ersehen habe, noch keine Angaben und Untersuchungen vor. Es kommen hier vorwiegend 2 Farbstoffe¹ in Betracht, der Blut- und der Gallenfarbstoff.

Bei Hämoglobinämie habe ich bei eigenen, auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen niemals eine Ablagerung von Farbstoff in der Knochensubstanz gesehen, wobei ich mein Augenmerk mit Rücksicht auf die gleich zu besprechenden Befunde bei Ikterus auf die kalklosen Knochenschichten gerichtet habe. Auch bei der allgemeinen Hämochromatose, bei der sich die zur Pigmentablagerung führende Hämolyse jedenfalls auf eine lange Zeit erstreckt, konnte ich eine mit bloßem Auge wahrnehmbare Färbung der Knochensubstanz nicht wahrnehmen; auch bei der mikroskopischen Untersuchung konnte eine solche weder

¹ Daß der bei der Ochronose des Menschen vorhandene Farbstoff die Knochensubstanz nicht färbt, ist bekannt. *Uebermuth* (Virchows Arch. 270, 278) und *Sternberg* (Verh. d. Wiener Ges. d. Ärzte 8. III. 29) sahen bei Ochronose eine bräunliche bzw. gelbbraune Färbung des Schädeldaches.

in verkalkten noch in unverkalkten Knochenbezirken gefunden werden. Dagegen fiel im Bereich eines etwa 14 Tage alten Frakturcallus der 5. und 6. rechten Rippe eine schwach bräunliche Färbung auf, die bei Callusbildungen von Individuen, die keine Hämochromatose aufwiesen, nicht vorhanden ist.

Die mikroskopische Untersuchung wurde an Schnittpräparaten, die sich aus dem nur wenig verkalkten Callusgewebe ohne besondere Schwierigkeit herstellen ließen, vorgenommen. Dabei zeigte sich, daß der Callus sich im wesentlichen aus Bindegewebsknochen aufbaute, daß der zentrale Teil der Knochenbälkchen etwas verkalkt und von ziemlich breiten, kalklosen Säumen überzogen war. Letztere ließen zwar eine bräunliche Tönung, die im Hinblick auf die nur mäßig braune Färbung des Callus kaum erwartet werden konnte, zwar nicht erkennen; aber es fand sich, daß sie bei Anstellung der Eisenreaktion nach der Hueckschen Methode eine mäßig starke Eisenreaktion gaben, die gleichmäßig die ganze Breite der kalklosen Schichten einnahm, an der Grenze gegen das verkalkte Zentrum war die Eisenreaktion bedeutend stärker und hob sich als tiefblau gefärbter, feiner Streifen deutlich sowohl von der schwächer blau gefärbten, kalklosen, als auch von der ungefärbten kalkhaltigen Schicht ab. Eine diffus auftretende Eisenreaktion an kalklosen Knochenschichten ist bisher, wie es scheint, noch nicht beobachtet worden. Sie läßt vermuten, daß hier diese Schichten von einer eisenhaltigen Substanz durchtränkt waren, die vielleicht ein Abkömmling des Blutfarbstoffes ist und aus dem in den Gewebssäften bei Hämochromatose gelöst enthaltenen Farbstoff von dem kalklosen Knochengewebe aufgenommen wurde. Wenn ich mich so vorsichtig ausspreche, so hat das darin seinen Grund, weil ja die Frage der Beziehung von Eisenablagerung zur Verkalkung noch strittig ist¹.

¹ Bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarkes der Rippe fanden sich kleine nekrotische Herde, in deren Bereich sich kleine Haufen von kurzen Bacillen fanden, die in ihrem morphologischen Verhalten den Pseudotuberkelbacillen glichen. Leider waren bei diesem Falle keine bakteriologischen Untersuchungen vorgenommen worden, so daß sich die Zugehörigkeit der Bacillen zur Gruppe der Pseudotuberkelbacillen nur vermuten, aber nicht beweisen läßt. Diese Vermutung ist aber nicht unbegründet, weil ich in 3 früher mitgeteilten Fällen (Münch. med. Wschr. 1920, Nr 31, Vereinsbeilage) von Hämochromatose solche Bacillen gefunden habe und auch die in der Literatur mitgeteilten Fälle von Pseudotuberkulose fast sämtlich von Hämochromatose begleitet waren — auch der von *Mönckeberg* auf der 18. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft demonstrierte Fall wies eine solche auf — und da ich endlich bei einem weiteren Fall der in Rede stehenden Krankheit nicht nur im Ausstrich und in Schnittpräparaten, sondern auch kulturell Pseudotuberkelbacillen nachweisen konnte. Die hier kurz mitgeteilten Tatsachen lassen es nicht unwahrscheinlich erscheinen, daß Beziehungen zwischen Infektion mit Pseudotuberkelbacillen und Hämochromatose bestehen. Zur Weiterverfolgung dieser Frage hat mir bisher die Zeit gefehlt. Vielleicht gibt diese kurze Mitteilung Veranlassung, nähere Untersuchungen über diese Beziehungen anzustellen.

Über das Auftreten einer ikterischen Färbung am Knochen habe ich gelegentlich eines Vortrages über Osteodystrophia fibrosa auf der Freiburger Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft berichtet. Ich zeigte ein Femur, das im Bereich der erkrankten Knochenabschnitte eine intensiv ikterische Färbung aufwies und berichtete im Anschluß daran, daß ich eine derartige Färbung auch an dem an der Innenfläche des Schädels gefundenen Schwangerschaftsosteophyt bei einer an Eklampsie verstorbenen Frau gesehen habe. Die letzterwähnte Beobachtung bei nicht puerperalem Osteophyt wurde von *Beneke* in der Besprechung meines Vortrages bestätigt.

Ich habe in der folgenden Zeit dem Auftreten von ikterischen Färbungen am Knochen besondere Aufmerksamkeit geschenkt und gefunden, daß eine solche häufig festzustellen ist. Ich bin auch der Frage nachgegangen, welche Umstände für das Auftreten dieser Färbung maßgebend sind.

Bei Ikterus zeigt die Knochensubstanz sowohl an der Ober- als auch auf den Sägeflächen fast stets eine leichte zitronengelbe Färbung, die aber nicht durch eine intra vitam erfolgte Anfärbung der Knochensubstanz bedingt ist, sondern dadurch zustande kommt, daß aus den durchtrennten Gefäßen ikterisches Serum hervorquillt und die Oberfläche anfärbt. Denn wenn man die Knochenflächen unmittelbar nach der Freilegung energisch mit Wasser abspült, dann verschwindet in der Regel die gelbe Farbe sofort, ebenso aber findet man bei der Durchsäugung von in Formalin fixierten Knochen niemals eine diffuse gelbe Färbung auf der angelegten Sägefläche.

Eine *diffuse* ikterische Färbung der Knochensubstanz kommt, solange der Knochen gesund ist, nicht vor. Bei Knochensequestern, also nekrotischen Knochen, habe ich mitunter eine diffuse Gelbfärbung der oberflächlichen Schichten gesehen, die sich nicht durch einfaches Abspülen mit Wasser entfernen ließ und auch auf der Schnittfläche des fixierten Präparates hervortrat. Es handelt sich hier aber, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, nicht um einen Ikterus der Knochensubstanz, sondern die gelbe bzw. grüne Farbe haftet am nekrotischen Knochenmark.

Mit diesem in abgestorbenen Knochenstücken auftretenden und auf sie beschränkten, also streng lokalen Ikterus, ist die lokale ikterische Färbung lebenden Knochengewebes kaum zu verwechseln. Letztere ist so außerordentlich häufig, daß ich sie, nachdem ich einmal auf sie aufmerksam geworden bin, sehr häufig bei Ikterus gefunden habe.

Am häufigsten und am leichtesten zu erkennen ist sie an der Innenfläche des Schädels, wenn hier osteophytäre Wucherungen vorhanden sind. Solche finden sich außerordentlich häufig nicht bloß in der Schwangerschaft, sondern auch bei den verschiedensten Krankheiten, so be-

sonders bei Tuberkulose, bei kachektischem Zustande und bei chronischen Stauungen. Auch bei nichtkranken, durch äußere Gewalteinwirkungen oder Selbstmord geendeten Personen wurde sie nicht selten beobachtet. Auch scheint der chronische Ikterus das Auftreten von osteophytären Wucherungen zu begünstigen, ist doch von *Obermayer*¹ und *Beuttenmüller*² darauf aufmerksam gemacht worden, daß bei chronischer Gelbsucht eine toxische Osteoperiostitis vorkommt. Hierzu möchte ich bemerken, daß eine solche nicht regelmäßig, bei selbst sehr lange andauerndem Ikterus zu beobachten ist; nach meiner Erfahrung wird diese Osteoperiostitis besonders dann beobachtet, wenn der Ikterus von chronischer Stauung oder von chronischer Infektion begleitet ist, wenn also die gleichen Veränderungen vorliegen, die zu der Pierre Marie-Bambergischen Knochenaffektion führen können. Recht häufig findet man dünne osteophytäre Wucherungen an der Innentafel, wenn die harte Hirnhaut fest mit ihr verwachsen ist.

Bei Ikterusfällen wird das Osteophyt, soweit meine Erfahrungen reichen, niemals diffus ikterisch, sondern immer tritt die ikterische Färbung in Form von mehr oder minder, meist ziemlich kleinen Herden auf. Nur bei dem erwähnten Falle von Schwangerschaftsosteophyt bei einer Eklampthischen und bei einem weiteren Fall von Schwangerschaftsosteophyt war die an der Innenfläche der Stirnbeine und der Seitenwandbeine vorhandene ziemlich dicke Osteophytschicht nahezu gleichmäßig, ziemlich stark ikterisch gefärbt. Meist sind die ikterischen Herde sehr klein und können erst bei sehr genauem Zusehen erkannt werden, viel deutlicher treten sie meist hervor, wenn man die in 10proz. Formalin fixierten Schädeldächer nach Ablauf von einer Woche untersucht; dann heben sich die jetzt grün gefärbten Herdchen sehr deutlich und scharf von der weißen bzw. hellgelblich-weißen Oberfläche ab. Nicht selten finden sich, besonders bei längerem Bestande des Ikterus in und dicht neben den Sulci, ziemlich ausgedehnte, scharf umschriebene, im frischen Zustand tiefgelb, im fixierten Präparat tiefgrün gefärbte Streifen und Flecken, die ein Aussehen zeigen, als wenn die Innentafel mit gelber oder grüner Ölfarbe bestrichen wäre.

Auch an der Schädelbasis kann man solche, meist nur kleine, ikterische Flecke erkennen, selbstverständlich nach Entfernung der harten Hirnhaut. An der Außentafel, an der flächenhafte osteophytäre Wucherungen zu den Seltenheiten gehören — mitunter kommen sie bei Schwangeren vor — werden nur selten ikterische Herdchen gesehen. Ich habe sie bisher nur an Stellen beobachtet, wo in der Diploe sitzende metastatische Krebsknoten in die Außentafel eingewuchert waren. Fixiert man derartige kleine, aber auch größere Krebsknoten, die die

¹ Wien. klin. Wschr. 1892.

² Berl. klin. Wschr. 1908.

Innen- bzw. Außentafel durchbrochen haben, in Formalin, so kann man häufig auf den Sägeflächen nachweisen, daß sie von einem Netzwerk feiner, grün gefärbter Bälkchen durchzogen werden. Mitunter haben mich intensiv grün gefärbte, stecknadelkopf- bis pfefferkorngroße, in der Diploe sitzende und durch die äußere Tafel hindurchschimmernde Knötchen erst auf das Vorhandensein von Krebsmetastasen aufmerksam gemacht¹. Ich möchte hier ausdrücklich darauf hinweisen, daß es sich hier nicht etwa um Metastasen von gallebildenden Leberkrebsen handelt, sondern um Metastasen, die allerdings meist von Gallenblasen- bzw. Gallengangskrebsen ausgegangen waren. Aber auch bei Pankreas-carcinomen und Magenkrebsen, die zur Verlegung der abführenden Gallenwege geführt hatten, wurden solche grün gefärbte, metastatische Krebsknoten gefunden. Freilich kommen intensiv grün gefärbte, scharf umschriebene, in der Diploe liegende, bis in die Außen- und Innentafel heranreichende, knötchenförmige Herde auch vor, ohne daß Krebsmetastasen vorliegen; es handelt sich um kleine endostomartige Herde, die teils aus lamellös gebautem, teils aus geflechtartigen Knochen bestehen können².

Neben den eben besprochenen herdförmigen, mehr oder minder knötchenförmigen, ikterischen Herden treten bei Ikterus noch eigentümliche strichförmige und verästigte ikterisch gefärbte Herde in der Innen- und besonders aber in der Außentafel auf, die man ebenfalls am besten und leichtesten an in Formalin fixierten Präparaten zu Gesicht bekommt. Wenn sie sich über einen größeren Bezirk ausbreiten, erscheinen sie moosartig.

¹ Das Vorkommen von solchen kleinen, etwa stecknadelkopf- bis pfefferkorngroßen Krebsmetastasen im Schädeldache, die sich, wenn sie sich nicht durch ihre intensiv ikterische Färbung bemerkbar gemacht hätten, dem Nachweis entzogen hätten, ließ vermuten, daß auch bei anderen Krebsfällen mit Knochenmetastasen solche kleine Metastasen im Schädeldache vorkommen möchten. Bei einer Anzahl in dieser Hinsicht angestellten Untersuchungen wurde diese Vermutung bestätigt.

² Ich habe, seitdem ich auf diese umschriebenen Endostome durch ihre ikterische Färbung aufmerksam geworden bin, auch bei nicht ikterischen Prozessen besonders geachtet und habe gefunden, daß sie gar nicht selten, selbst im höchsten Alter, ohne daß eine Knochenwucherung vorzuliegen braucht, vorkommen. Mitunter bestehen sie ausschließlich aus geflechtartig gebauten Bindegewebsknochen und sind den von *Looser* in den Extremitätenknochen bei Rachitis und Osteomalacie beschriebenen sog. Umbauzonen gleichzustellen. Ihr häufiges Vorkommen beweist, daß bis in das höchste Alter im Schädel rege Umbauprozesse vorkommen können. Näher auf diese sehr interessanten Vorgänge und ihre Ursachen einzugehen, würde hier zu weit führen, nur kurz möchte ich erwähnen, daß ich sie besonders häufig in den Stirnbeinen von Frauen gefunden habe, und daß sie vielleicht in Beziehung zu den nach den Untersuchungen meines Schülers *Dressel* ja fast ausschließlich bei Frauen vorkommenden knotigen Hyperostosen der Stirnbeine stehen.

An den übrigen Knochen kann man bei Ikterus die gleichen umschriebenen, ikterischen Verfärbungen wie am Schädel feststellen. An den platten Knochen (Becken, Skapula, Sternum nebst Rippen) lassen sie sich nur dann leicht erkennen, wenn man das Periost entfernt und wenn man in Formalin fixiert. Das rote in diesen Knochen enthaltene Mark überdeckt meist im frischen Zustand die ikterischen Herde. An der Oberfläche der langen Röhrenknochen kann man nach Entfernung des Periost meist schon ohne Fixierung, und auf angelegter Sägefläche der Compacta mehr oder minder zahlreiche, punkt- (Querschnitt durch die Compacta) oder streifenförmige (Längsschnitte durch die Compacta) Herde erkennen. Sind in den in Rede stehenden Knochen krankhafte Veränderungen, die zu Knochenneubildungen führen, vorhanden — Callusbildungen, entzündliche Veränderungen, Krebsmetastasen usw. —, so findet man in deren Bereich mehr oder minder ausgedehnte und zahlreiche ikterische Herde, bei Arthritis deformans ganz gewöhnlich im Bereich der Randwulstbildungen und an den Rändern der Schlißflächen und in der subchondralen, verdichteten Spongiosa.

Außerordentlich häufig trifft man die in Rede stehenden ikterischen Herde auch in der Wirbelsäule, wenn sie krankhafte Veränderungen aufweist, was nach dem 50. Lebensjahr außerordentlich häufig der Fall ist. So sind an den Randzacken bei Spondylitis deformans fast stets kleine, ikterische Fleckchen zu sehen. Sehr in die Augen springend ist der gelbe bzw. grüne, mehr oder minder breite Knochensaum, der in Verknöcherung begriffene Knorpelknötchen umgibt. Auch in letzteren treten, wenn sie in Verknöcherung begriffen sind, feine ikterische Pünktchen und Streifen auf. Sehr intensive Färbung bemerkt man häufig im Bereich der verdichteten Spongiosa, die sich an den oberen bzw. unteren Endflächen der Wirbelkörper bildet, wenn die Bandscheiben zermürbt und zerfallen sind und an ihrer Stelle ein mehr oder minder breiter mit zerfaserten und zerriebenen Faserresten erfüllter Spalt getreten ist, eine Veränderung, die besonders an den Lenden- und Halswirbeln vorkommt. Beschränkt sich der Zerfall des Bandscheibengewebes auf die Randabschnitte der Wirbelkörper, so bleibt die ikterische Färbung auf die Randabschnitte der vorhandenen, verdichteten Spongiosa beschränkt. Sind die Bandscheiben in Verknöcherung begriffen, so finden sich auch hier strichförmige gelbe bzw. grüne Verfärbungen. Es kommen mitunter auch in den Bandscheiben intensiv gelb bzw. grün gefärbte Herde vor, die aber mit den hier in Rede stehenden Veränderungen nichts zu tun haben, weil sie ausschließlich das Bandscheibengewebe betreffen. Man begegnet ihnen besonders dann, wenn das Bandscheibengewebe nekrotisch ist. Auch etwa in der Wirbelsäule vorhandene Krebsmetastasen werden bei Ikterus besonders deutlich durch die ikterische Färbung der in ihnen enthaltenen Knochenbälkchen sichtbar, dabei

wurde die gleiche Erfahrung wie am Schädel gemacht, daß man an in Formalin fixierten Präparaten nicht selten zahlreichere Geschwulstknoten, besonders kleinere, findet als am frischen Präparat. Aufgefallen ist mir dabei, daß auch in den Wirbelbögen und Fortsätzen, besonders in den Dornfortsätzen, recht häufig Metastasen vorkommen, eine Beobachtung, die ich auch bei Krebsfällen, bei denen kein Ikterus bestand, durch Untersuchung der erwähnten Wirbelteile bestätigt fand.

Neben dem ausgesprochenen, herdförmigen Vorkommen von Ikterus im Knochen habe ich in einzelnen seltenen Fällen auch eine mehr oder minder diffuse ikterische Knochenfärbung beobachtet. Der erste derartige Fall ist der von mir auf der Freiburger Tagung der Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1926 demonstrierte Fall von Osteodystrophia fibrosa (*Paget*), bei dem das obere Drittel des rechten Oberschenkels erkrankt war. Das Präparat stammte von einer 72jährigen Frau, die an einem Gallengangscarcinom gestorben war. Der Ikterus hatte 7 Monate bestanden. Der erkrankte Knochenabschnitt erschien im frischen Präparat gleichmäßig stark gelb gefärbt, ein Unterschied zwischen dem Knochen und dem Mark war nicht wahrzunehmen; auch nach kurz dauernder Fixierung war ein Unterschied nicht festzustellen. Nach längerer Fixierung aber und nachdem das fixierte Präparat längere Zeit gewässert war, ließ sich nachweisen, daß die Färbung an die Knochensubstanz gebunden war derart, daß die feinporige Compacta nicht gleichmäßig grün gefärbt war, sondern sich aus feinen, teils grün, teils weiß gefärbten Schichten aufbaute; das gleiche Verhalten zeigten die dicken Spongiosabalken, die große, mit farblosem bzw. leicht rötlich gefärbtem Mark erfüllte Markräume umschlossen. Dort, wo der erkrankte Knochenabschnitt in die normale Compacta überging, setzte sich die grünweiße Strichelung noch eine kurze Strecke in das normale Knochengewebe fort.

Der 2. Fall betraf ebenfalls einen Fall von Pagetscher Erkrankung. Hier lag aber keine monostische Pagetform vor, sondern es waren verschiedene Knochen erkrankt, und zwar das Kreuzbein, der 7., 8. und 12. Brustwirbel und der 2. und 5. Lendenwirbel sowie das Manubrium sterni. Das im Bereich der erkrankten Knochen liegende Knochengewebe zeigte dasselbe Verhalten, wie es beim ersten Falle geschildert wurde. An den Wirbeln waren nicht etwa nur der Wirbelkörper, sondern auch die Bögen und Fortsätze erkrankt, die, wie bei zahlreichen, von mir untersuchten Pagetfällen festgestellt werden konnte, stets in den Erkrankungsprozeß eingezogen sind. Die Miterkrankung dieser Teile trat hier durch die ikterische Färbung besonders deutlich hervor. Außerdem aber fanden sich in dem in Rede stehenden Falle in der Compacta beider Femora, der Tibien sowie im Schädeldach und an mehreren Rippen, die bei der Betrachtung mit bloßem Auge normal erschienen, intensiv ikterisch gefärbte, stecknadelkopf- bis linsengroße Flecke, die es wahr-

scheinlich machten, daß auch hier das Knochengewebe nicht normal sein würde, eine Vermutung, die bei der mikroskopischen Untersuchung, auf die ich später zurückkommen werde, bestätigt wurde.

Bei einem 3. Fall zeigte das Schädeldach eine nahezu gleichmäßige gelbe bzw. grüne (nach der Fixierung) Färbung. Wie die mikroskopische Untersuchung ergab, lag hier eine osteomalazische Erkrankung vor. Leider habe ich bei diesem Falle nur das Schädeldach aufgehoben. Bezüglich der übrigen Knochen habe ich nur kurz notiert, daß sie auffallend gelb gefärbt gewesen seien.

Es erhebt sich nun die Frage, an welchen Bestandteil des Knochens die gelbe Farbe gebunden ist. Da zu befürchten war, daß an durch Säure entkalkten Knochen die ikterische Färbung verschwinden oder zum mindesten in ihrer Intensität beeinträchtigt werden würde, habe ich anfänglich die in Rede stehende Frage an Schnitten, die ich mit dem Rasiermesser aus unentkalktem Material hergestellt hatte, zu lösen versucht, bin aber dabei zunächst zu dem falschen, in meinem Freiburger Vortrag mitgeteilten Ergebnis gekommen, daß die ikterische Färbung an das Knochenmark gebunden sei. Damals nahm die Knochenerkrankung mein Hauptinteresse in Anspruch, der ikterischen Färbung habe ich keine eingehende Untersuchung gewidmet. Erst als ich auf das häufige Vorkommen von ikterischen Herden im Knochensystem aufmerksam geworden bin, habe ich solche angestellt, und zwar zunächst an einem Fall von stark ikterischem, in ziemlich dicker Schicht an der inneren Tafel des Schädeldaches vorhandenem Schwangerschaftsosteophyt, das nur wenig verkalkt und infolgedessen leicht in genügend dünne Schnitte zu zerlegen war. Ich verfuhr dabei in der Weise, daß ich aus frischem Material hergestellte Gefrierschnitte unmittelbar vom Messer auf den Objektträger brachte und ohne weiteren Zusatz untersuchte. Dabei zeigte sich, daß das feinfibröse, mäßig zellreiche Mark eine gleichmäßig gelbe Färbung aufwies, daß aber auch das kalklose, in ziemlich reichlicher Menge vorhandene Knochengewebe gelb gefärbt war. Bei Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung blaßte die Markfärbung merklich ab und ließ sich schließlich vollständig ausschwemmen, während sie an dem kalklosen Knochengewebe erhalten blieb und jetzt scharf und deutlich hervortrat. Die gelbe Färbung war scharf auf die kalklosen Knochenbälkchen bzw. kalklosen Säume, die den im Zentrum verkalkten Knochenbälkchen aufgelagert waren, beschränkt. Wurde durch Zusatz von verdünnter Ameisen- und Salzsäure der Kalk entfernt, so erwiesen sich die vorher kalkhaltigen Knochenteile vollständig farblos. Die ikterische Färbung war demnach ausschließlich auf das kalklose Gewebe beschränkt. Die in den gelb gefärbten kalklosen Knochenzonen enthaltenen Zellen waren kernhaltig und ließen degenerative Vorgänge (Kernzerfall oder Verfettung) nicht erkennen. Es war demnach ausgeschlossen, daß der

Knochen, der sich auch sonst in jeder Hinsicht wie normaler, kalklos apponierter Knochen verhielt, irgendwie geschädigt war, ebensowenig die Ostoklasten und die im feinfasrigen Mark enthaltenen Zellen.

Der gleiche Befund wurde an dem osteomalacischen ikterischen Schädeldach erhoben, aus dem sich ebenfalls leicht ohne vorherige Entkalkung dünne Schnitte herstellen ließen. Hier waren die die Innenräume des Knochens (Haversische Kanäle, Haversische Räume und Gefäßkanäle) auskleidenden kalklosen Knochensäume, die stellenweise eine recht beträchtliche Breite erreichten, gleichmäßig intensiv gelb gefärbt. Die Gelbfärbung grenzte sich im allgemeinen scharf gegen die kalkhaltige Substanz ab. In krümlig verkalkten Grenzbezirken glaube ich zwischen den feinen Kalkkrümeln eine leichte gelbe Färbung gesehen zu haben, wage aber, da die Schnitte ziemlich dick waren, keine sichere Entscheidung zu treffen; das verkalkte Knochengewebe war nach Entkalkung nicht gelb gefärbt. Die spärlichen, in den osteoiden, gelb gefärbten Zonen enthaltenen Zellen waren kernhaltig und ließen stellenweise eine bis in die feinsten Ausläufer reichende Fetteinlagerung in das Protoplasma erkennen. Die sehr spärlichen Osteoblasten ließen keine Gelbfärbung erkennen, ebensowenig die unmittelbar an der Oberfläche kalkhaltiger Knochenbalken liegenden Ostoklasten. Dieselben Befunde habe ich in den beiden eben besprochenen Fällen an Celloidinschnitten erhoben, doch möchte ich Celloidineinbettung nicht allzusehr empfehlen, da hier die Gelbfärbung auch an dickeren Schnitten häufig weniger scharf hervortritt, wahrscheinlich weil durch die Alkohol- bzw. Alkohol-Ätherbehandlung die gelbe Farbe etwas ausgezogen wird. Wenn gleich die ikterische Färbung am ungefärbten Schnitt stets sehr deutlich erkennbar ist, empfiehlt es sich, um sich über die Beschaffenheit der zelligen Bestandteile und des Knochenmarks genau zu unterrichten, auch gefärbte Präparate zu untersuchen. Ich habe zur Färbung vorwiegend Hämatoxylin und sehr verdünntes Ammoniakcarmin verwendet. Bei der erstgenannten Färbung nehmen die ikterischen kalklosen Knochenzonen einen graugelben bzw. graugrünlichen Farbenton an, bei der Carminfärbung behalten sie ihren rein gelben Farbenton, heben sich von dem farblosen bzw. leicht rötlich getönten kalkhaltigen Knochen besonders gut ab und können sich, wenn sie sehr stark ikterisch sind, so ausnehmen, als wenn sie mit verdünnter Pikrinsäure gefärbt wären. Die an den unentkalkten dicken Schnitten bei der mikroskopischen Untersuchung gewonnenen Ergebnisse wurden an dünnen, aus entkalktem Material hergestellten Schnitten nachgeprüft. Zur Entkalkung ist Salpetersäure nicht zu empfehlen, da dabei die Gelbfärbung verlorengeht, dagegen bleibt sie bei vorsichtiger Ameisensäure- und Salzsäureentkalkung erhalten; es tritt dabei die durch die Formalinfixierung bewirkte grüne Färbung der ikterischen Knochenbezirke noch

deutlicher hervor. Die an diesem Material vorgenommene Untersuchung bestätigt in jeder Hinsicht die am unentkalkten Material erhobenen Befunde.

Aus dem in Freiburg demonstrierten Femur mit Osteodystrophia fibrosa konnte ich, nachdem er mehrere Jahre, ohne die ikterische Verfärbung zu verlieren, in Formalin, später in Glycerinmischung aufbewahrt und dadurch schnittfähig geworden war, ohne Entkalkung in stärker wirkenden Säuren leicht Schnitte anfertigen, bei deren Untersuchung ich die gleichen Ergebnisse erzielte, wie ich sie eben geschildert habe. Die mit bloßem Auge wahrnehmbare grünweiße Strichelung beruhte darauf, daß in kalkhaltigen farblosen Knochenschichten sehr schöne Mosaikstrukturen und ziemlich breite, gelb gefärbte Schichten kalklosen Knochengewebes, das zahlreiche Zellen mit gut färbbaren Kernen enthielt, enthalten waren. Das feinfibrilläre, ziemlich zahlreiche Spindelzellen enthaltende Mark war nicht ikterisch. Eigentümlich war das Verhalten der Ostoklasten, die, ebenso wie die Osteoblasten, entsprechend dem für die Knochenkrankung charakteristischen, sehr lebhaften Umbau, sehr zahlreich vorhanden waren. Während die Osteoblasten niemals eine Gelbfärbung erkennen ließen, zeigten die Ostoklasten ein verschiedenes Verhalten, ein Teil von ihnen war ebenfalls ungefärbt, andere aber zeigten eine ausgesprochene gelblichgrüne Färbung, die allerdings etwas schwächer war als die der Kalksäume. Bei eingehender Untersuchung zeigte sich, daß diejenigen Ostoklasten, die in buchtigen, in das kalklose Gewebe eingreifenden Aushöhlungen lagen, die gelbe Färbung aufwiesen, während diejenigen Ostoklasten, die in Howshipschen, in kalkhaltiges Knochengewebe eingegrabenen Lacunen lagen, durchweg ungefärbt waren. Diese Tatsache beansprucht besondere Beachtung, weil sie beweist, daß die Ostoklasten bei ihrer abbauenden Tätigkeit nicht etwa bloß, wie vielfach angenommen wird, die Knochensubstanz mechanisch zerstören, sondern vielmehr dabei Stoffe aus der Knochensubstanz aufnehmen.

Bei dem 2. Fall von Pagetscher Erkrankung konnte ich, da die Knochen ebenfalls durch langes Aufbewahren in Formalin schnittfähig geworden waren, im Bereich der erkrankten ikterischen Knochenteile den gleichen Befund, wie ich ihn eben geschildert habe, erheben. Im Bereich der grün gefärbten Bezirke, die in anscheinend gesunden Knochen lagen, konnte ich, wie ich schon oben kurz bemerkte, nachweisen, daß der Knochen im Sinne einer Osteodystrophia fibrosa erkrankt war, und daß auch hier die Grünfärbung an das kalklose Gewebe gebunden war. Dabei stellt sich aber weiter die interessante Tatsache heraus, daß die die grünen Bezirke umgebenden Knochenabschnitte in sehr großer Ausdehnung umgebaut waren und sehr schöne Mosaikstrukturen aufwiesen, ohne daß noch ein durch Anwesenheit von Osteoblasten und Ostoklasten

gekennzeichnet, überstürzter Umbau der Knochensubstanz oder der für die in Rede stehende Krankheit charakteristischen Markbeschaffenheit vorhanden war. Es handelt sich demnach um eine abgeheilte Erkrankung, wie ich sie in meinem Freiburger Vortrag über Osteodystrophie beschrieben habe. Das Fehlen einer ikterischen Färbung erklärt sich daraus, daß keine kalklosen Säume vorhanden waren, an deren Vorhandensein ja die gelbe ikterische Färbung gebunden ist. Als besonders beachtenswert möchte ich hervorheben, daß das nicht wesentlich verdickte Schädeldach, dessen Diploe allerdings durch eine feinporige, dichte Knochensubstanz ersetzt war, an den zahlreichen Stellen, die der Untersuchung unterworfen wurden, Mosaikstrukturen aufwies, woraus man wohl schließen darf, daß die Erkrankung diffus in ihm vorhanden war, aber bis auf die ikterisch gefärbten Stellen zur Abheilung gelangt war. Der eben besprochene Fall lehrt, daß, wie ich schon in dem mehrfach angeführten Vortrag gezeigt habe, die Osteodystrophia fibrosa in manchen — nach meinen Beobachtungen nicht allzuseitenen — Fällen viele Skeletteile befällt und zur Abheilung gelangen kann, ohne daß mit bloßem Auge erkennbare Veränderungen zurückbleiben.

Die mikroskopische Untersuchung der kleinen umschriebenen, im gesunden und normalen Knochengewebe liegenden, ikterischen Herde war nur an völlig in Ameisen- oder Salzsäure entkalkten Präparaten möglich, dabei ergab sich, daß auch hier die gelbe Färbung an dünne, lamelläre Schichten gebunden war, die die Haversischen Kanäle vollständig, Haversische Räume aber nur teilweise auskleideten. In letzteren reichte die Gelbfärbung nicht selten bis an die Kittlinien heran. Ferner fanden sich dünne, gelb gefärbte Lamellen auch in den die Knochensubstanz durchziehenden Gefäßkanälen, deren Wand meist ebenfalls nur teilweise mit einer gelb gefärbten, dünnen Lamelle überzogen war. Das Mark in den betreffenden Knochenhohlräumen war meist feinfibrillär. In den größeren, ikterisch gefärbten, endostomähnlichen Herden, in denen nicht selten geflechtartig gebaute Knochenbälkchen gefunden wurden, waren die Bälkchen entweder in toto gelb gefärbt oder trugen gelb gefärbte, dünne Auflagerungen, die auch an den lamellär gebauten Bälkchen gefunden wurden. Die in den ikterischen Zonen gelegenen Knochenzellen zeigten sämtlich auch hier gut färbbare Kerne. An der Grenze dieser Herde gegen die umgebende Knochensubstanz waren meist Resorptionsvorgänge zu beobachten und auch hier konnte festgestellt werden, daß Ostoklasten, die im nicht ikterischen Knochengewebe lagen, nicht gelb gefärbt waren, während die in gelb gefärbten Auflagerungen befindlichen Ostoklasten eine deutliche Gelbfärbung erkennen ließen. An der Oberfläche der gelb gefärbten Säume und Bälkchen fand sich meist ein Belag von kleinen kubischen oder spindelförmigen Osteoblasten. Aus diesem Befund geht mit Sicherheit hervor, daß das gelb gefärbte Knochen-

gewebe neugebildet war. Da das unter dem Einfluß der Osteoblasten gebildete Knochengewebe stets kalklos angelagert wird, dürfen wir, zumal es sich fast stets um sehr dünne Knochenlagen handelt, schließen, daß auch hier die ikterische Färbung an kalkloses Knochengewebe gebunden war. Bei Ikterus werden demnach durch Gelbfärbung diejenigen Stellen im Knochen angezeigt, an denen eine Apposition von Knochen-substanz stattgefunden hat. Die gelb gefärbten Herde demonstrieren ad oculos die von *Pommer* zuerst festgestellte Tatsache, daß auch im ausgewachsenen Skelett bis ins hohe Alter eine Apposition von Knochen-substanz stattfindet. Bei Fällen, in denen der Ikterus noch nicht allzulange bestanden hat, dürften die ikterischen Herdchen den unter normalen Verhältnissen sich findenden Appositionsvorgängen entsprechen.

Bei einer Anzahl von chronischen Ikterusfällen, besonders solchen, die mit infektiösen Allgemeinerscheinungen einhergehen, oder bei denen infolge von Herz- und Gefäßerkrankungen eine chronische venöse Stauung besteht, ist die Anzahl der ikterischen Herde so zahlreich, daß man sie wohl kaum mehr als im Bereich der unter normalen Verhältnissen vorkommenden Appositionsverhältnissen liegend ansprechen kann. Sie zeigen vielmehr, daß hier eine vermehrte Knochenneubildung im Gange ist.

Auch bei chronischem Ikterus besitzen die ikterischen Herde im Schädeldach meist nur eine ganz geringe Ausdehnung, sie sind, wie schon erwähnt, kurz strichförmig oder verästigt und hier und da auch moosartig. Mitunter kommen gerade hier kleine, stecknadelkopfgroße bis kleinpfefferkorn-große, endostomartige Bildungen vor. Die flächenhaft an der Innentafel vorhandenen, den osteophytären Wucherungen entsprechenden Herde können zwar in der Fläche weit ausgedehnt sein (2 : 4 cm), bleiben aber stets sehr dünn. Erreichen die in der Diploe des Schädels oder in anderen Knochen gelegenen Herde eine größere Ausdehnung, oder, wenn sie oberflächlich gelegen sind, eine größere Dicke, so weisen sie darauf hin, daß eine durch krankhafte Vorgänge veranlaßte Knochenneubildung vorhanden ist. Ich habe schon oben bemerkt, daß ich durch den Befund größerer ikterischer Herde im Schädeldach und in der Wirbelspongiosa auf das Vorhandensein von Krebsmetastasen und von größeren ikterischen Flecken in der Compacta der Femora und Tibien auf das Vorhandensein von Osteodystrophia fibrosa aufmerksam wurde. Größeren, im Knochen vorkommenden ikterischen Herden kommt daher auch eine nicht zu unterschätzende diagnostische Bedeutung zu.

Die Tatsache, daß bei Ikterus ausschließlich die kalklose Knochen-substanz ikterisch wird, legte die Vermutung nahe, daß es vielleicht möglich sei, kalklose Knochengewebe künstlich durch Einlegen der Knochen in gallehaltige Kochsalzlösung oder gallehaltiges Serum gelb anzufärben und dadurch der Erkennung mit bloßem Auge zugänglich zu machen. Um sie auf ihre Richtigkeit zu prüfen, habe ich normale Knochen von Kin-

dern und Erwachsenen, rachitische und osteomalacische Knochen sowie Knochenstücke von Osteodystrophia fibrosa, selbstverständlich ohne sie vorher zu fixieren, mit gallehaltigen Flüssigkeiten (Kochsalzlösung, Ringerlösung, Blutserum) mehrere Tage behandelt, habe aber niemals eine elektive ikterische Färbung des kalklosen Knochengewebes erzielen können. Aus dem negativen Ergebnis meiner Versuche läßt sich schließen, daß die Anfärbung der kalklosen Zonen bei Ikterus ein streng intravitales Vorgang ist, bei dem es sich nicht um eine einfache Imbibition mit Gallenfarbstoff handeln kann. Wäre dies der Fall, so würde sich der Farbstoff mit Wasser oder Kochsalzlösung ausziehen lassen, auch würde die Färbung wohl kaum bei der Entkalkung mit ziemlich starken Säurelösungen — ich habe mitunter 10proz. Salzsäurelösung angewendet — erhalten bleiben. Auch der Umstand, daß die ikterische Färbung der kalklosen Substanz noch längere Zeit nach dem Verschwinden des Hautikterus in den kalklosen Zonen erhalten bleibt, spricht für eine festere Bindung des Gallenfarbstoffes; denn ich konnte bei einem Fall von Gallenblasencarcinom, bei dem ein etwa ein halbes Jahr vorhanden gewesener Hautikterus 14 Tage vor dem Tode verschwunden und der Organikterus bei der Sektion nicht mehr nachweisbar war, feststellen, daß am Schädeldach, an den Rippen und am Becken noch kleine, strichförmige, ikterische Herde im Knochen nachweisbar waren, innerhalb deren die kalklosen Säume eine zwar schwache, aber doch ganz deutlich erkennbare Gelbfärbung erkennen ließen.

Ganz besonders ist noch darauf hinzuweisen, daß die kalklosen Säume, die den Gallenfarbstoff aufgenommen haben, sicher lebendes Knochengewebe sind; denn die in ihnen enthaltenen Zellen sind stets gut erhalten und ihre Kerne gut färbbar. Ich hebe diese Tatsache besonders um deswillen hervor, weil bei Ikterus im lebenden Körper abgestorbenes, also nekrotisches Gewebe mesenchymaler und epithelialer Herkunft, nekrotischer Knorpel, nekrotisches Bandscheibengewebe und Bindegewebe sowie nekrotisches Fettgewebe, nekrotisches Gliagewebe und besonders auch nekrotische Ganglienzellen bei Kernikterus meist sehr energisch den in den Säften vorhandenen Gallenfarbstoff aufnehmen und auch bei Einwirkung von Wasser und schwachen Säurelösungen nicht abgeben. Ob auch andere, neu gebildete und frisch entstandene mesenchymale Gewebe sich in gleicher Weise wie das neugebildete Knochengewebe bei Ikterus färben, vermag ich nicht zu sagen; ich habe darüber in dem sehr umfangreichen Schrifttum über Ikterus keine Angaben gefunden; es liegen überhaupt nicht besonders zahlreiche Angaben darüber vor, an welche Gewebselemente der beim Gewebsikterus vorhandene Gallenfarbstoff gebunden ist.

Zuletzt möchte ich noch auf 2 Fragen eingehen. Die erste ist die, ob das bereits vor dem Auftreten der Gelbsucht vorhandene kalklose

Knochengewebe beim Auftreten des Ikterus den Gallenfarbstoff aufnimmt oder nur das während des Bestehens der Gelbsucht gebildete kalklose Gewebe gefärbt wird. Ich glaube, daß ersteres der Fall ist; denn es fanden sich bei einer Puerpera, die 4 Tage nach dem Auftreten eines Ikterus gestorben war und an der Innentafel eine sehr dicke, fleckweise gelb gefärbte, osteophytäre Wucherung darbot, in allen Schichten des Osteophyts die kalklosen Säume. Da kaum anzunehmen ist, daß sich innerhalb weniger Tage eine dicke Osteophytschicht bildet bzw. daß die Gesamtheit des kalklosen Gewebes erst innerhalb der letzten 4 Tage vor dem Tode angesetzt wurde, so erscheint es zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß hier bereits vor dem Auftreten der Gelbsucht kalkloses Gewebe vorhanden war und sich erst nachträglich beim Eintreten des Ikterus gelb gefärbt hat.

Endlich ist noch im Hinblick auf die durch die mikroskopische Untersuchung festgestellte Tatsache, daß das verkalkte Knochengewebe nach der Entkalkung niemals gefärbt erscheint, die Frage zu erörtern, ob die Verkalkung des kalklosen Knochengewebes durch die Imprägnation mit Gallenfarbstoff gehindert wird, und wenn dies nicht der Fall sein sollte, weshalb dann der verkalkte Knochen keine Gelbfärbung nach der Entkalkung erkennen läßt. Daß das ikterische kalklose Gewebe nicht verkalkt, ist zwar nicht sicher zu erweisen, aber doch recht unwahrscheinlich, und zwar deswegen, weil die kalklosen, gelb gefärbten Säume fast stets recht schmal sind und die Dicke von einer oder höchstens 2 Knochenlamellen nicht überschreiten. Da während des Bestehens des Ikterus ganz unzweifelhaft die Neubildung von Knochengewebe nicht aufhört, würden unter diesen Umständen, wenn das kalklose Gewebe nicht verkalken würde, viel dickere kalklose Auflagerungen entstehen müssen.

Wenn es somit zum mindesten wahrscheinlich ist, daß das ikterisch-kalklose Gewebe verkalkt, kann die Tatsache, daß das entkalkte, kalkhaltige Gewebe niemals gefärbt angetroffen wird, entweder darauf beruhen, daß der Gallenfarbstoff beim Verkalkungsprozeß verschwindet, oder aber, daß er mit den Kalksalzen eine Verbindung eingeht, die in den zur Entkalkung dienenden Säuren löslich ist. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, eine Entscheidung der hier in Rede stehenden Frage von allerdings untergeordneter Bedeutung zu erbringen.

Auf der 23. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Wiesbaden habe ich im Anschluß an den Vortrag von *Borst* über Porphyrie mehrere Schädeldächer vorgezeigt, die eine eigentümliche goldgelbe bzw. düster bräunlichgelbe Färbung aufwiesen, und dabei darauf aufmerksam gemacht, daß ich eine derartige Färbung bisher nur bei Diabetes mellitus beobachtet hätte, aber nicht mit Bestimmtheit angeben könne, ob sie nur bei dieser Krankheit vorkomme. Über die Natur des

Farbstoffes, von dem die Färbung abhängig ist, konnte ich keine Angaben machen, da die in die Hände des Herrn Prof. *Schumm* in Hamburg gelegte chemische Untersuchung noch nicht abgeschlossen sei. Über Einzelheiten konnte ich bei der beschränkten Zeit nicht berichten.

Diese sollen im folgenden besprochen werden. Bevor ich auf sie eingehe, möchte ich erwähnen, daß verschiedene Fachgenossen mündlich und schriftlich meine Beobachtungen bestätigt haben. Eine weitere Bestätigung liegt aus jüngster Zeit in einer aus dem Jafféschen Institut stammenden Arbeit von *Bornstein*¹ vor.

In Tab. I habe ich mein Beobachtungsmaterial zusammengestellt. Die Farbenskala, nach der ich es geordnet habe, wurde nach Beobachtungen aufgestellt, die ich bei der Untersuchung von rund 2000 Schädeldächern am Sektionstisch gesammelt habe. Die Einordnung in die einzelnen Spalten trägt selbstverständlich subjektiven Charakter. Mitunter war sie dadurch erschwert, daß Mischfarben vorhanden waren oder eine bunte Fleckung vorhanden war. Für die meisten Diabeteschädel kommt diese Schwierigkeit aber kaum in Betracht, da sie meist eine gleichmäßige goldgelbe oder düster bräunlichgelbe Farbe zeigten.

Diese Farbe möchte ich als charakteristisch für Diabetikerschädel bezeichnen, da ich sie bei meinen hinsichtlich der Farbe untersuchten Schädeln nur 3mal bei Personen gesehen habe, die keinen Diabetes hatten. Bei 2 Fällen konnte Diabetes mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da sie längere Zeit im Krankenhaus gepflegt worden waren und ihr Harn bei öfterer Untersuchung niemals Zuckergehalt gezeigt hatte. Bei dem 3. Fall, der nur einen Tag im Krankenhaus gewesen war, war bei einer einmaligen Harnuntersuchung kein Zucker gefunden worden. Der eine Fall war an einer chronischen Sepsis, der zweite an Mastdarmkrebs und der dritte an croupöser Pneumonie gestorben. Sie standen sämtlich im 7. Lebensjahrzehnt, die beiden ersten Fälle waren kachektisch, der 3. Fall betraf eine sehr fettleibige Frau.

Die in Spalte A unter I und II aufgeführten Farbentöne entsprechen denjenigen, denen man am häufigsten an den Schädeldächern Erwachsener begegnet, der unter III angeführte gelbe Farbenton wird etwas seltener, und zwar besonders bei älteren Personen mit gelbem Körper- und Knochenmarkfett gefunden, während die unter IV und V aufgeführten Färbungen, wie erwähnt, nahezu ausschließlich bei Diabetikern zur Beobachtung gelangten.

Aus Tab. I geht hervor, daß bei der Mehrzahl der Diabetiker die Schädeldachfarbe jenseits der normalen Variationsbreite liegt, daß aber nur bei 2 Fällen eine gelbliche Tönung überhaupt vermißt wurde. Diese Fälle betreffen 2 jugendliche Diabetiker, von denen der eine im 16., der

¹ Zbl. Path. **45**, 345 (1929).

Tabelle 1.

	A Farbe des Schädels	Zahl der Fälle	Diabetes war bei Sektion		D † im Coma	E † an inter- kurrenten Krankheiten
			B bekannt	C unbekannt, aber vorhanden		
I	Grau bzw. grauweiß	2	2	—	2	—
II	Gelblichweiß	3	3	—	—	3
III	Gelbweiß	8	7	1	6	2
IV	Goldgelb	15	7	8	8	7
V	Düsterbräunlichgelb	18	11	7	9	9
		46	30	16	25	21

andere im 18. Lebensjahr im Coma gestorben war. Bei dem letzterwähnten war eine terminale Lipämie beobachtet worden.

Die Tabelle lehrt ferner, daß die Mehrzahl derjenigen Fälle, deren Schädeldach die charakteristische Färbung darbot, an Coma gestorben war. Daraus dürfte zu schließen sein, daß es sich um schwere Erkrankungen gehandelt hat. Ob die Dauer der Erkrankung von Einfluß auf den Eintritt und die Intensität der Färbung ist, ist nicht zu entscheiden, da in dieser Hinsicht keine genauen Auskünfte zu erlangen waren.

Aus Spalte C ist ersichtlich, daß in 16 Fällen die Diagnose auf Diabetes lediglich aus der eigentümlichen Färbung des Schädeldaches gestellt wurde, und daß diese Diagnose durch Einsichtnahme in die Krankenblätter oder durch Erkundigungen bei den Hinterbliebenen bestätigt wurde. Der in Rede stehenden Färbung kommt demnach, wie auch *Bornstein* hervorhebt, eine Bedeutung in diagnostischer Hinsicht zu. Bemerkenswert sei, daß sich bei dem in Spalte C III angeführten Falle die am Sektionstisch gestellte Diagnose darauf stützte, daß hier eine leicht bräunliche Tönung vorhanden war.

Die charakteristische Färbung tritt nicht nur an der Außentafel, sondern auch an der Diploe und besonders an der Innentafel hervor. Sie ist an allen Stellen gleichmäßig vorhanden und wird durch das Vorhandensein blutreichen Knochenmarks in den Diploeräumen kaum in ihrer Tönung und Intensität beeinträchtigt. Auch am Schädelgrund ist sie meist in sehr ausgesprochener Weise vorhanden, kann aber hier erst nach Entfernung der harten Hirnhaut erkannt werden. In 2 Fällen, bei denen das Mittelohr untersucht wurde, zeigten auch die Gehörknöchelchen, die Schneckenkapsel und die knöchernen Bogengänge die in Rede stehende Färbung. Ob sie auch an den Gesichtsknochen vorkommt, kann ich nicht sagen, da sie aus äußeren Gründen nicht untersucht werden konnten. Daß die Färbung auch an anderen Skeletteilen angetroffen wird, darauf habe ich bereits bei meiner Vorweisung hingewiesen. Sie ist aber niemals so ausgeprägt wie am Schädel und beschränkt sich bei den langen Röhrenknochen meist nur auf die ober-

flächlich liegenden Schichten der Compacta. An den platten Knochen (Schulterblatt, Becken und Rippen) wird die Beurteilung der Färbung der Knochensubstanz dadurch erschwert, daß die Corticalis sehr dünn ist und die Farbe des hier fast stets vorhandenen roten Marks durchsimmern läßt, wodurch etwa vorhandene gelbe oder bräunliche Farbtonungen überdeckt werden können. An ausgewässerten frischen Präparaten, bei denen das Blut ausgelaugt war, habe ich mitunter eine leichte gelbbraunliche Tönung an der Corticalis feststellen können.

Die von mir in Wiesbaden gemachte Angabe, daß die charakteristische Färbung intensiver wird, wenn man die Schädeldächer an der Luft und im Licht liegen läßt, konnte *Bornstein* nicht bestätigen, er fand unter diesen Umständen eine graue Färbung. Diese Angabe ist insofern zutreffend, als, wenn man die Oberfläche der Schädeldächer an der Luft Eintrocknen läßt, eine schmutziggraue Färbung auftritt, hält man aber die Oberfläche feucht, so tritt die von mir erwähnte Zunahme in der Intensität der Färbung ein.

Das in den Diploeräumen enthaltene Mark zeigte in allen Fällen den Charakter des reinen oder fleckig geröteten Fettmarkes, wie man es in den langen Röhrenknochen von Diabetikern findet und stimmte auch in seiner Farbtonung mit ihm überein, eine besonders intensive gelbe Färbung oder eine Tönung, die der an der Oberfläche der Schädeldächer sichtbaren Färbung entsprochen hätte, war in keinem Falle nachzuweisen.

Beim Aufbewahren der charakteristisch gefärbten Schädeldächer in 5—10proz. Formalin blaßt die Färbung mit der Zeit meist etwas ab, bei Konservierung nach *Jores-Pick* und Aufbewahrung in Glycerinmisch bleibt sie erhalten, tritt sogar meist noch deutlicher hervor.

An Schädelstücken, die ich ungefähr 1½ Jahr in 96proz. Alkohol in hellen Gläsern im Tageslicht aufbewahrt hatte, war die Färbung bis auf geringe Reste verloren gegangen, ebenso bei Aufbewahrung in Benzin (nach Alkoholvorbehandlung). In den Aufbewahrungsflüssigkeiten war eine Braun- oder Gelbfärbung nicht zu bemerken. Einer chemischen Untersuchung sind sie leider nicht unterzogen worden.

Maceriert man die Schädeldächer in Antiformin (über andere Macerationsverfahren habe ich keine Erfahrung), so blaßt die Färbung sehr stark ab, um beim Bleichen in Wasserstoffsperoxyd fast völlig zu verschwinden; der geringe Rest der jetzt noch vorhandenen Gelbfärbung verschwindet bei Entfettung im Benzinapparat nicht.

Unterwirft man charakteristisch gefärbte Stücke aus Diabetikerschädeln nach vorheriger Entwässerung der Entfettung im Benzin-entfettungsapparat (also ohne vorherige Maceration), so tritt eine mäßige Ablassung ein, der eigentümliche, düster bräunlichgelbe Farbton bleibt aber im allgemeinen erhalten.

Behandlung der Schädeldächer mit starken alkalischen Lösungen (5proz. Natron- und Kalilauge und Ammoniaklösungen) läßt zunächst keine Änderung in der Färbung eintreten, erst nach mehrtägiger Einwirkung schlägt die Farbe in eine schmutzig graubraune um.

Bei der Entkalkung mit Salpetersäure bleibt die Farbe erhalten, wird mitunter sogar etwas intensiver. Aus diesem Verhalten darf nicht der Schluß gezogen werden, daß die Salpetersäure den Stoff, von dem die Färbung abhängt, nicht verändert oder seine färbende Kraft erhöht, denn auch gewöhnlich gefärbte Knochenstücke nehmen nicht selten bei Salpetersäureeinwirkung eine mehr oder minder intensive gelbe oder gelbbraune Färbung an.

Bei Salzsäureentkalkung tritt eine sehr starke Abblässung der Färbung ein, am besten bleibt sie bei Ameisensäureentkalkung erhalten.

Diese Säure habe ich ausschließlich zur Entkalkung der für die mikroskopische Untersuchung bestimmten Stücke benutzt. Bei letzterer ließ sich an dünnen Schnitten an der Knochensubstanz selbst an sehr intensiv bräunlichgelb gefärbten Schädeln keine abnorme Färbung nachweisen. Nur an dicken Gefrierschnitten schien es mir mitunter, als ob eine ganz schwach graubräunliche Tönung vorhanden wäre; da ich sie aber nicht regelmäßig nachweisen konnte, möchte ich diesem Befund keine allzu große Bedeutung beimessen.

In den Binnenräumen der Schädeldächer — Spongiosaräumen der Diploe, Haversische Kanäle und Haversische Räume der Compacta — war in der Mehrzahl der Fälle reines Fettmark vorhanden, nur in einigen wenigen Fällen wurden mehr oder minder große Bezirke gefunden, in denen diese Räume mit zellreichem Mark erfüllt waren, aber auch hier war nebenher Fettmark nachweisbar. Pigment wurde weder in den Zellen noch im interstitiellen Gewebe gefunden, die Eisenreaktion fiel negativ aus.

Bei einer Anzahl von Fällen wurde mittels der Fettfärbung eine feinkörnige, staubförmige Fetteinlagerung in die Knochenzellen gefunden, die sich mitunter bis in die feinsten Ausläufer hinein erstreckte. Da der Kern solcher Zellen immer gut erhalten und gut färbbar war, dürfte es sich wohl um eine Fettspeicherung, nicht aber um eine degenerative Fettablagerung handeln. Die mit Fett gespeicherten Knochenzellen wurden mitunter in allen zur Untersuchung verwendeten, verschiedenen Abschnitten des Schädels entnommenen Stücken gefunden, in anderen Fällen traten sie nur in mehr oder minder großen Bezirken auf, in anderen aber fehlten sie vollständig.

Bei dem oben erwähnten Fall von Diabetes, der eine terminale Lipämie gezeigt hatte, waren mit Fett gespeicherte Knochenzellen in allen Stücken nachweisbar. Da hier der Schädel nicht die charakteristische Färbung aufwies, kann geschlossen werden, daß die feinkörnige Fett-

einlagerung in die Knochenzellen ohne Bedeutung für die an der Oberfläche hervortretende Färbung ist, was übrigens auch daraus hervorgeht, daß Knochenzellen mit feinkörniger Fetteinlagerung nicht in allen Diabetikerschädeln mit der charakteristischen Färbung gefunden wurden.

Von der Untersuchung der in charakteristischer Weise gefärbten Schädeldächer auf lipoide Substanzen habe ich abgesehen, da ich mir nach früher an entkalkten Knochen gemachten Erfahrungen keinen oder zum mindesten keinen verwertbaren Erfolg versprach.

Da auch die Schädeldächer von nicht zuckerkranken Personen mehr oder minder stark gelb gefärbt sein können, so wird die bereits von *Bornstein* berührte Frage nahegelegt, ob nicht vielleicht Beziehungen zwischen der normalen Gelbfärbung und der intensiven goldgelben bzw. braungelben bei Diabetikern bestehen. Bei der Untersuchung dieser Frage ist zunächst die Vorfrage zu erörtern, wodurch die Gelbfärbung unter normalen Verhältnissen verursacht wird. *Bornstein* hat sich bereits mit ihr beschäftigt und kommt auf Grund von chemischen Untersuchungen, die er an der Tabula externa von grauen und gelben Schädeln hinsichtlich des Fettgehaltes anstellt, und auf Grund der Erwägung, daß die Diploe nicht durchsichtig sei, zu dem Ergebnis, daß der Fettgehalt der Diploe und der äußeren Tafel für die Gelbfärbung des Schädeldaches bedeutungslos sei. Dieser Ansicht kann ich nicht zustimmen. Wenn auch die Compacta der inneren und äußeren Tafel nicht durchsichtig ist, so ist sie doch sicher durchscheinend, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man ein nicht allzu dickes Schädeldach gegen das Licht betrachtet; dann wird man, vorausgesetzt, daß es gelb gefärbt ist und die Compactaschichten nicht allzu dick sind, feststellen können, daß viele Stellen das Licht durchscheinen lassen, ja man wird sogar stärker gefüllte Blut-

Anmerkung: An einem von einem Diabetiker stammenden osteomalacischen Schädeldach wurde bei der Färbung mit Acetonscharlachlösung ein eigentümlicher Befund erhoben: Hier hatte das gesamte kalklose Gewebe eine intensive rote Färbung angenommen. Die Färbung schnitt meist scharf an der Grenze gegen das verkalkte Gewebe ab, mitunter aber griff sie in Form feinsten kürzerer oder längerer Streifen, die teils parallel zueinander liefen, teils sich überkreuzten, in letzteres über, ein Verhalten, aus dem sich schließen läßt, daß hier die v. Recklinghausen-Gitterfiguren durch die Fettfärbung zur Darstellung gebracht worden waren. Da ich eine, wenn auch bedeutend schwächere Rotfärbung des kalklosen Knochengewebes mit Acetonscharlachlösung, wenn auch nicht regelmäßig, so doch in 4 osteomalacischen Schädeldächern nachweisen konnte, so stellt der mitgeteilte Befund keine für Diabetes charakteristische Veränderung dar. Leider konnte ich bei dem in Rede stehenden Falle nicht das ganze Skelett untersuchen. Da ich die Osteomalacie bei der Sektion nicht erkannte, sondern für eine einfache Osteoporose gehalten hatte, war es nicht aufbewahrt worden. Ob bei anderen Osteomalaciefällen an den anderen Knochen solche fetthaltige kalklose Zonen vorkommen, weiß ich nicht, da ich diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vorgenommen habe. Erwähnen möchte ich, daß bei Färbung mit Sudanlösung die Rotfärbung nur sehr wenig ausgeprägt war.

gefäße deutlich erkennen können. Die Schädeldächer sind aber nicht nur im durchfallenden, sondern auch im auffallenden Licht durchscheinend. Diese Tatsache geht daraus hervor, daß stark gefüllte, in der Diploe liegende Venen, Blutergüsse und Gefäßgeschwülste (Angiome) als bläulichschwarze Streifen oder mehr oder minder scharf umschriebene graublau gefärbte Flecke durch die Compacta hindurchsimmern. Auch die mikroskopische Untersuchung lehrt, daß die Beschaffenheit der weichen, in den Binnenräumen des Schädeldaches enthaltenen Gewebe von Bedeutung für die Farbe, die an der Oberfläche hervortritt, ist. So findet man, daß bei zellreichem, sog. lymphoiden Mark die Oberfläche grau gefärbt ist, und daß sie je nach der Blutfüllung der Gefäße eine mehr oder minder starke rote Tönung zeigen kann; eine weißliche Tönung ist dadurch bedingt, daß dem lymphoiden Mark Fettgewebe beigemischt ist. Bei gelb getönter Oberflächenfarbe findet man regelmäßige Fettmark, ist die Farbe gelblichweiß, so ist dem Fettmark lymphoides Mark beigemischt. Daß die Beschaffenheit des in den Binnenräumen der Compacta (Haversische Räume und Kanäle) befindlichen Markes für die Oberflächenfärbung von Bedeutung ist, ist, abgesehen davon, daß sie meist das gleiche Knochenmark wie die Diploeräume besitzen, nicht besonders wahrscheinlich, weil diese Räume nur eng und verhältnismäßig nicht allzu zahlreich sind. Auch der Fettgehalt der Knochenzellen, der recht wechselnd ist, spielt keine Rolle¹.

Die Schwankungen in der Intensität der Gelbfärbungen, die unter normalen Verhältnissen an den Schädeldächern hervortreten, sind darauf zurückzuführen, daß das Fettmark nicht immer die gleiche gelbe Farbe besitzt, sondern bei verschiedenen Individuen bald heller, bald dunkler getönt ist, wovon man sich leicht bei der systematischen Untersuchung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen überzeugen kann.

Ob die gelbe Färbung der von Nichtdiabetikern stammenden Schädeldächer nur von der Farbe des in den Markräumen enthaltenen Fettmarkes bestimmt wird, oder ob dabei auch noch ein besonderer an die Knochensubstanz gebundener Farbstoff von Bedeutung ist, wage ich auf Grund der rein morphologischen Untersuchungen, die ich angestellt habe, nicht zu entscheiden. Daß in Diabetikerschädeln die Farbe

¹ Eine Fetteinlagerung in die Knochenzellen habe ich bei normalen Schädeln nicht allzu selten beobachtet und zwar teils auf umschriebene Bezirke beschränkt, teils über das ganze Schädeldach ausgedehnt. Letzteres war bei einem Falle von perniziöser Anämie, bei der das Knochenmark lymphoid und die Farbe der Oberfläche grauweiß war, der Fall. Nicht selten findet man eine Verfettung der in Rede stehenden Zellen bei Erkrankungen, bei denen auch die Parenchymzellen der großen Unterleibsdrüsen und die Herzmuskelfasern verfetten, so bei manchen akuten Vergiftungen, bei akuter Leberatrophie, bei septischen Prozessen usw. Hier dürfte es sich um degenerative Verfettungen handeln, obgleich Kernschädigungen nicht immer nachweisbar sind.

des Knochenmarkes von ausschlaggebender Bedeutung für die ihnen eigentümliche Färbung ist, ist ausgeschlossen, da bei ihnen das Knochenmark eine besondere Farbe nicht aufweist; daß der Fettgehalt der in der Compacta enthaltenen Knochenzellen in dieser Hinsicht ebenfalls keine Bedeutung besitzt, geht daraus hervor, daß eine Fettablagerung in ihrem Protoplasma nicht regelmäßig und auch nur selten über das gesamte Schädeldach verbreitet angetroffen wird.

In der Besprechung meiner Wiesbadener Vorweisung wurde von *Schulz* und *Domagk* die Vermutung ausgesprochen, daß die eigentümliche Färbung der Schädeldächer mit der von *Bürger* beschriebenen Xanthose der Diabetiker in Zusammenhang stehen möchte und vielleicht durch Carotin bedingt sei. Wie *Bürger* nachweisen konnte, kommt es bei Diabetikern, die reichlich grüne Gemüse essen, zu einer besonders in der Gesichtshaut sowie an den Handtellern und Fußsohlen sich zeigenden Gelbfärbung der Haut, die dadurch verursacht wird, daß das subcutane Fettgewebe durch den in dem grünen Gemüse vorhandenen Farbstoff — das Carotin — intensiv gelb gefärbt wird. *Bornstein* hat, allerdings ohne *Domagk* und *Schulz* zu nennen, die gleiche Vermutung ausgesprochen und auch die chemische Untersuchung mit negativem Ergebnis vorgenommen.

Ich habe seit Jahresfrist diese Vermutung durch Erkundigungen, die ich über die Ernährungsweise der zur Sektion kommenden Diabetiker einzog, zu klären versucht und bin dabei zu dem in Tab. 2 niedergelegten Ergebnis gelangt:

Tabelle 2.

Diät	Zahl der Fälle	Färbung des Schädeldaches		
		gelbweiß	goldgelb	düsterbräunlichgelb
Gemüse	5	1	2	2
Keine Gemüsediat	6	0	2	4
Unbekannt	2	0	0	2

Wenngleich diese Ergebnisse in gewisser Weise durch das gleich anzugebende Ergebnis der chemischen Untersuchung überholt sind, so will ich sie doch, da sie nicht ganz bedeutungslos sind, hier besprechen. Aus der Tabelle geht hervor, daß die charakteristische Schädeldachfärbung auch bei Diabetikern, die keine Gemüsediat erhalten haben, vorhanden ist. Bei Diabetikern, die eine solche Diät eingehalten hatten, ist zwar in allen Fällen eine Gelbfärbung des Schädeldaches vorhanden, aber nur in 4 Fällen die charakteristische Färbung. Bei sämtlichen 5 Fällen war eine an der Leiche allerdings nur andeutungsweise erkennbare Xanthose der Haut zu erkennen, viel deutlicher trat sie an dem Unterhautfettgewebe, am großen Netz, Mesenterium und Herzbeutelfett sowie an den lipidreichen Geweben, der Nebennierenrinde, den stark lipidhaltigen Plexus chorioidei sowie den Lipoidflecken in der Intima der Arterien, besonders

der Lungenarterienäste, sowie an arteriosklerotischen Herden hervor, die tief goldgelb gefärbt waren. Der gleiche Befund wurde übrigens auch bei einem Vegetarier strengster Observanz, der durch einen Unfall ums Leben gekommen war, beobachtet, nur war hier das Schädeldach graurötlich gefärbt. Höchst auffällig war bei allen hier in Rede stehenden Fällen der Umstand, daß im Gegensatz zu dem intensiv gelb gefärbten Körperfett und der lipoidhaltigen Gewebe das Fettmark der langen Röhrenknochen schwach gelbweiß gefärbt war. Eine Ursache dafür ist vorläufig nicht anzugeben. Für die in Rede stehende Frage ist diese Tatsache um deswillen von Bedeutung, weil sie beweist, daß die Färbung der Diabetikerschädel nicht auf eine durch Carotin verursachte Gelbfärbung des in der Diploe vorhandenen Fettmarkes bezogen werden konnte, denn die Färbung des in der Diploe vorhandenen Fettmarkes zeigt nach meinen Erfahrungen die gleiche Färbung wie das in den langen Röhrenknochen enthaltene Knochenmark. Ausgeschlossen wäre dadurch aber die Möglichkeit nicht, daß trotz alledem bei Diabetikern das Carotin für die charakteristische Färbung verantwortlich zu machen sei, denn es könnte ja an die Knochensubstanz selbst gebunden sein, ähnlich wie das Porphyrin. Hier hat die von Prof. *Schumm* ausgeführte chemische Untersuchung die Entscheidung gebracht. Es konnte auf chemischem Wege Carotin nicht nachgewiesen werden. Damit ist die von *Schulz* und *Domagk* sowie von *Bornstein* ausgesprochene Vermutung hinfällig geworden. Die Frage aber, wodurch die charakteristische Färbung zustande kommt, bleibt nach wie vor offen. Porphyrin kommt hier höchstwahrscheinlich nicht in Betracht, da es, wie Prof. *Schumm* mir mitteilte, nur in geringen Spuren nachweisbar war. Offen bleibt weiter die Frage, wie es kommt, daß bei Diabetes gerade die Knochensubstanz der Schädelknochen so intensiv und augenfällig gefärbt ist. Auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen der Schädeldächer, die ich zur Klarstellung der in vorstehender Arbeit behandelten Fragen vorgenommen habe, möchte ich die Vermutung äußern, daß dafür vielleicht die lebhaften Umbauprozesse, die ich im Schädeldach fand, und die dadurch angeregten lebhaften Stoffwechselforgänge dafür in Betracht kommen.

Am Schluß möchte ich noch eine von verschiedenen Seiten aufgeworfene Frage berühren. Man wies darauf hin, daß es wahrscheinlich sei, daß die Insulinbehandlung in Beziehung zu der in Rede stehenden Färbung stehe. Es sei doch in hohem Grade auffällig, daß allen früheren Untersuchern diese so augenfällige Färbung entgangen sein sollte; da sie erst in neuester Zeit, wo der Diabetes mit Insulin behandelt wird, beobachtet wurde, sei es nicht unwahrscheinlich, daß zwischen beiden Beziehungen beständen. Diese Vermutung ist nicht zutreffend. Denn unter meinem Material finden sich 4 Fälle, bei denen mit Sicherheit eine Insulinbehandlung ausgeschlossen werden konnte.