

Literatur.

1899. Tedeschi, Les variations du fer dans les organes des animaux dératés. J. de Phys. et de path. générales 1899, pp. 23—37. — 1901. M. Piana, Le variazione della quantità del ferro nel fegato della carie operate di splenectomia. Società med. chir. di Bologna, 18 gennaio 1901, Boll. serie 8, t. I, pp. 149—152. — 1902. V. Gambarati, Il ferro nella rane smilzate. Arch. di Farmac. speriment. e scienze affini. Anno I, vol. I, 1902, pp. 186—192. — 1909. Asher u. H. Großenbacher, Untersuchungen über die Funktion der Milz. Bioch. Ztschr. Bd. XVII, S. 78 bis 119. — 1909. Asher u. R. Zimmermann, Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Bioch. Ztschr. Bd. XVII, S. 297—335. — 1910. R. Bayer, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel nach der Splenektomie. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21, H. 2, S. 334—392. — 1911. Derselbe, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel im Falle von myeloischer Leukämie und Splenektomie. Seine Beeinflussung durch Röntgenstrahlen. Mitteil. Bd. 22, S. 111. — 1911. Derselbe, Ergänzendes über den Eisenstoffwechsel bei der myeloischen Leukämie vor und nach Röntgenbestrahlung. Mitteil. Bd. 22, S. 532 bis 541. — 1911. Asher, Die Funktion der Milz. Deutsche med. Wschr. Nr. 27, S. 1252—1253. — 1912. Pugliese, Note critique sur: La rate comme organe de l'échange du fer. Arch. ital. de Biol. t. LVII, S. 86—91. — 1913. Paul Chevallier, La rate organe de l'assimilation du fer. Th. Paris 1913, Collier-Henze. — 1914. Derselbe, L'influence de la rate sur la localisation du fer dans les organes du pigeon, et en particulier dans le foie. J. de phys. et de path. experimentales. (Eingegangen am 23. Februar 1914).

XXI.

Zur Kenntnis der Osteohämochromatose („Tierochronose“).

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Düsseldorf. Leiter: Geh. Rat Prof. Dr. O. Lubarsch.)

Von

Dr. O. R. Teutschlaender, gewesener 1. Assistent des Düsseldorfer Instituts, jetzt am Institut für Krebsforschung in Heidelberg (Exzellenz Czerny).

(Hierzu Taf. VII und VIII Fig. 2.)

Seit die als „Ochronose“ der Tiere bezeichnete rot- bis schwarzbraune Verfärbung des Skelettes durch Schmey mit der bei Haematoporphyrin congenita vorkommenden Knochenpigmentierung des Menschen verglichen und durch E. Fraenkel als mit ihr identisch erklärt worden ist, gewinnt diese abnorme Pigmentierung auch für die menschliche Pathologie ein größeres Interesse.

Bei der allgemein pathologischen Bedeutung, die dieser Veränderung zukommt, und die es auffallend erscheinen läßt, daß diese Frage bisher nur eine stiefmütterliche Beachtung erfuhr, lohnt es sich wohl der Mühe, etwas genauer auf dieselbe einzugehen.

Von den neun Autoren, die sich mit der Natur des Pigmentes beschäftigt haben, sind bisher nicht weniger als vier verschiedene Ansichten geäußert worden; die Vertreter dieser Meinungen lassen sich in zwei Hauptlager, die Anhänger und die Gegner der Blutfarbstoffhypothese, einteilen. Letztere nehmen eine „Melanose“ (Moselmann und Hébrant) oder eine „Chlorophyllose“ (Ingier) an, während die Verteidiger der „Hämochromatose“ die Pigmentierung auf

ein „Hämoglobinderivat“ (Bail): „Hämatoporphyrin“ (Poulsen) oder aber „kein Hämatoporphyrin, vielleicht Hämatin“ (Schmey) zurückführen.

Die Akten über die eigenartige Farbstoffablagerung sind also, wie diese kurze Übersicht über die Literatur zeigt, noch keineswegs geschlossen. Bei diesem Stand der Dinge und der geringen Anzahl veröffentlichter einschlägiger Fälle — es sind im ganzen nur 16 Fälle von Tieren beschrieben! — scheint mir die Mitteilung eines von mir untersuchten Falles von Osteohämochromatose des Schweines und einiger Notizen über zwei unveröffentlichte Fälle vom Rinde und eine Stellungnahme zu den aufgeworfenen Fragen an Hand der eigenen und der Fälle aus der Literatur nicht überflüssig.

1. Fall: 10 Monate altes Schwein, das nach Aussage des Besitzers nie irgendwelche Krankheitssymptome gezeigt hat.

Bei der Schlachtung des wohlgenährten Tieres findet sich als Überraschung die auffallende Pigmentierung der Knochen.

Bei der Sektion stellte Herr Dr. med. vet. Alb. Stäheli in Wil, dem ich das Material und die Angaben verdanke, fest, „daß alle Knochen des Skeletts eine rotbraune Farbe aufwiesen. Muskulatur, Knorpel, Sehnen, alle inneren Organe ohne pathologische Veränderungen. Auffallen mußte noch eine leicht braunrote Tinktion der Haut, die namentlich nach dem Brühen des Schweines in heißem Wasser deutlich zutage trat.“

Das mir von Herrn Stäheli gütigst überlassene Material — Unterarm samt Muskulatur und Haut — zeigte (Fig. 2 auf Tafel VIII) makroskopisch Folgendes:

Frisch (am 1. März 1906) und nach siebenjährigem Aufenthalt in Kaiserlingscher Flüssigkeit besaß der Knochen eine dunkelrötlichbraune, beim Trockenwerden des nackten Knochens schon in kurzer Zeit heller werdende, nach monatelanger trockener Aufbewahrung fast ganz abblassende, aber trotzdem, wie die Trockenschliffe zeigen, nicht verschwindende Farbe, bei sonst dem Alter des Tieres entsprechender normaler Entwicklung und Beschaffenheit.

Das Knochenmark, etwas heller gefärbt als der Knochen, ist im allgemeinen intensiv braun, enthält aber auch einige blasse, fast weiße Partien.

Die zarte grauweiße Knochenhaut und die bläulichen Gelenkknorpel lassen die bräunliche Knochenfarbe durchschimmern, zeigen aber selbst keine Spur einer Pigmentierung. Ebenso die Muskulatur und das subkutane Fettgewebe.

An der äußeren Haut, die sonst makroskopisch nichts Besonderes bietet, ist der schon von Dr. Stähelin erwähnte rötliche Farbton zu erkennen.

Unter dem Mikroskop lassen sich weder im Fettgewebe, in der Muskulatur, in der Knochenhaut und im Knorpel, noch auch in der Haut irgendwelche Veränderungen (Pigmentablagerungen oder andere) nachweisen.

Die Berliner-Blau-Reaktion ist in allen diesen Geweben negativ.

Ergiebiger war dagegen die mikroskopische und chemische Untersuchung von Knochen und Knochenmark, die uns fortan allein beschäftigen wird:

Die mikroskopische Untersuchung des Knochens wurde teils direkt an möglichst dünnen, mit dem Sektionsmesser abgeschnittenen Spähnen und an Trockenschliffen, teils nach Entkalkung in Salpetersäure und Einbettung in Zelloidin an Mikrotomschnitten ausgeführt. Dabei erwies sich der Knochen normal strukturiert; wir fanden das Bild eines im Wachstum begriffenen Röhrenknochens mit seiner buchtenreichen Außen- und Innenfläche und gut entwickeltem Lamellensystem (Fig. auf Tafel VII). Das einzige Anormale ist auch da die in den entkalkten Präparaten allerdings teilweise ausgezogene braune Färbung¹⁾ der Grundsubstanz. Die

¹⁾ Für andere Fälle möchte ich Entkalkung in schwefliger Säure vorschlagen, welche den Farbstoff weniger auszieht wie die Salpetersäure.

Pigmentierung erscheint durchaus gleichmäßig, diffus; tritt aber an den Rändern der Lamellen und besonders um die Haversschen Kanäle und an der Grenze zwischen endo- und perichondralem Knochen deutlicher hervor. So scheint die Knochengrundsubstanz ebenso fein imprägniert wie mit den Kalksalzen; nirgends läßt sich in der Tat eine Körnelung erkennen, die einzelnen Lamellen sind vielmehr homogen bräunlich gefärbt, um so blasser, je stärker die Vergrößerung ist. Die Knochenzellen sind wie gewöhnlich verteilt, gut erhalten.

Das Knochenmark (an Zelloidin- und Paraffinschnitten, mit Hämalan-Eosin, Weigertschem Eisenhämatoxylin, van Gieson, Triazid, Methylgrün-Pyronin gefärbt, untersucht) zeigt die normalen Zelltypen, darunter auch viel kernhaltige rote Blutkörperchen, ferner reichliche Ablagerung von teils freiem, teils intrazellulärem, bräunlichem, scholligem Pigment, das hier und dort um Blutgefäße stärker angehäuft ist.

Die Eisenreaktion (am besten hat sich uns die Berliner-Blau-Reaktion nach Hueck bewährt; sie gibt nicht nur ausgezeichnete Resultate, sondern vollzieht sich auch sehr schnell) konnten wir nur an einem — dem größten — Teil der Pigmentschollen und -körner des Knochenmarks erhalten, die übrigen gaben die Reaktion nicht.

Außerordentlich intensiv fiel diese Reaktion am Knochen aus in Form einer der Pigmentierung entsprechend diffusen Berliner-Blau-Färbung der ganzen Knochensubstanz ohne Spur von Körnelung; sie schneidet mit dem Periost und dem Knorpel scharf ab. Das Resultat blieb stets das gleiche, wenn ich kleine Knochenstücke herausbrach, die also nicht mit dem Messer in Berührung gekommen waren, und wenn ich, um möglichst dünne Spähne zu erhalten, ein scharfes Messer vor oder nach der Reaktion anwendete, auch wo das Messer nicht hingekommen war, z. B. unter dem Knorpel.

Zwecks chemischer resp. spektroskopischer Untersuchung befreite ich vorerst den Knochen (unter tunlichster Vermeidung von Eiseninstrumenten) von Knorpel, Periost und möglichst sauber auch vom Mark, zerbröckelte ihn in möglichst kleine Stückchen, erschöpfte diese mit konzentrierter Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 und versetzte diese dann mit dem gleichen Volumen destillierten Wassers.

Dabei ging der Auszug des Pigments außerordentlich rasch vor sich, war schon nach einigen Minuten deutlich zu erkennen und nach 18 Stunden war die Flüssigkeit dunkelrotbraun, fast mahagonifarben, klar.

Auch in Salpetersäure läßt sich der Farbstoff ausziehen; sehr schwach in Schwefelsäure; er ist unlöslich in Alkalien, Alkohol, Äther und Wasser.

Mit dem auf die oben angedeutete Weise hergestellten Extrakt wurden folgende Proben angestellt:

1. Zusatz von Ferrozyankalium gab im Reagenzglas Blaufärbung, auf dem Objektträger nach dem Trockenwerden des Gemisches einen intensiv blaugefärbten Staub und unter anderm auch deutlich bläulich gefärbte wasserklare Kristalle.

2. Bei Zusatz von Rhodanammonium erzielte Herr Dr. Reinbach, Assistent am biochemischen Institut in Düsseldorf, eine deutliche Rotfärbung (2. April 1913).

Wiederholte spektroskopische Untersuchungen des Auszugs, welche ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Johannes Müller, Leiter des biochemischen Instituts Düsseldorf vornahm (2. April, 29. Mai, 29. Juni 1913), ließen uns das Spektrum des sauren Hämatoporphyrin erkennen, d. h. zwei Absorptionsstreifen, von welchen der eine breitere und dunklere im Grün zwischen 540 und 560 (näher der Fraunhoferschen Linie D als E), der zweite schmalere im Gelb zwischen 590 und 600 (hart neben und jenseits D) liegt.

Trockene Destillation des Pigments liefert Pyrrol (Fichtenspahnreaktion purpurrot).

Wiederholte Untersuchungen von Knochenschliffen mit dem Gitterspektroskop verliefen resultatlos; ebensowenig gelang es uns, ein alkalisches Spektrum herzustellen (der Farbstoff löst sich in Ammoniak nicht).

2. Fall: „Junggrind“. Verfärbung „an allen Rippenköpfchen und teilweise auch an den Rippen selbst“ (Dr. Stähelin, 25. XI. 08).

3. Fall: 5—6 Jahre altes Rind, dessen große Röhrenknochen allein die Pigmentierung zeigten. Das Tier war im übrigen gesund. (Diese Angaben verdanke ich Herrn Dr. Schmitz, med. vet. am Schlachthof in Düsseldorf, bei dem ich angefragt hatte, ob er nicht einschlägige Fälle beobachtet habe.) Es stellte sich denn auch heraus, daß noch einige Knochen trocken aufbewahrt waren, von welchen mir ein Humerus und ein Stück Olekranon überlassen wurde (27. VI. 13).

Mit unseren soeben erwähnten sind heute im ganzen 19 Fälle von „Pseudochronose“ beim Tier beschrieben: 13 stammen vom Rind (Fälle von Wagnous, Moselmann u. Hébrant, v. Ball, Schenk, zwei Fälle von Colberg, drei von Poulsen, Fall 1 von Ingier, Fall 3 von Schmey, Fall 2 und 3 von Teutschlaender), 4 vom Schwein (Fall 2 von Ingier, Fall 1 und 2 von Schmey, Fall 1 von Teutschlaender), und in zweien fehlt die Angabe der Tiergattung (Rémy und Brouvier).

Diese niedrigen Zahlen stellen jedenfalls nur einen geringen Prozentsatz aller einschlägigen Beobachtungen dar. Ohne ein häufiger Befund zu sein — Dr. Stähelin in Wil, der eine sehr ausgedehnte tierärztliche Praxis mit Assistent ausübt, hatte, trotzdem er bei Ausübung der Fleischschau tagtäglich geschlachtete Tiere besichtigt, in 5 Jahren nur zwei Fälle von Osteohämochromatose zu verzeichnen! — wird diese auffallende Pigmentierung doch sicher viel öfter gesehen als beschrieben. Dies beweisen die drei von mir gesammelten Fälle. Jeder einigermaßen beschäftigte ältere Tierarzt dürfte darüber Erfahrung haben und mancher der mahagonibraunen Knochen, die gesammelt für eine Untersuchung im großen Stil so wertvoll wären, schlummert wohl ungestört als Kuriosum im Raritätenkasten privater Sammlungen¹⁾.

Der Grund dafür, daß die Kasuistik der Osteohämochromatose der Tiere so arm ist, liegt zweifellos besonders darin, daß ihr keine direkte praktische Bedeutung zukommt. Im Gegensatz zu der die Haematoporphyrina congenita begleitenden, bisher nur selten nachgewiesenen Knochenpigmentierung des Menschen (10 Fälle), die durch Eugen Fraenkel mit der Tierpseudochronose identifiziert wird, handelt es sich bei letzterer meist um klinisch ganz gesunde Tiere, deren Knochenverfärbung einen überraschenden Schlachtungsbefund darstellt; nur in einem Fall wird anamnestisch „einige Zeit vor der Schlachtung blutiger Harn“ (Schenk), in einem anderen ein „leidlich guter Ernährungszustand“ erwähnt (Schmey 3).

Während beim Menschen die Knochenpigmentierung meist im frühesten Kindesalter beobachtet wurde oder doch, wie im Hegler-Fraenkelschen Falle, der eine 32 jährige Frau betraf, wahrscheinlich seit frühester Kindheit bestand, ist sie bei Tieren nur einmal (Fall 1 Colberg) bei einem drei Tage alten Kalb gesehen worden. Dies gestattet uns, schon hier die von Ingier ausgesprochene Vermutung, daß ähnlich wie bei Krappfütterung eine exogene durch die Nahrungs-

¹⁾ Es würde die Mühe lohnen, solche Präparate an einer Zentralstelle zu sammeln, und es steht zu erwarten, daß dies, seit durch E. Fraenkel die Osteohämochromatose auch beim Menschen nachgewiesen ist, auch geschehen wird; dann wird es auch möglich sein, genauere Angaben über die Häufigkeit dieser Pigmentierung zu machen.

zufuhr bedingte „Chlorophyllose“ vorliege, zurückzuweisen, zumal da bei anderen Pflanzenfressern die Pigmentierung des Skelettes bisher noch nicht beschrieben worden ist¹⁾. Gegen die Annahme einer intrauterinen Chlorophyllablagerung spricht in Ingiers zweitem Fall auch die von ihr selbst angegebene Tatsache, daß acht Ferkel des gleichen Wurfes, wie das pseudoochronotische keine abnorme Knochenfärbung zeigten.

Im übrigen werden der Schlachtzeit entsprechend sehr verschiedene Alter genannt. Beim Schwein ist dreimal von 10 Monate alten und einmal von einem einjährigen Tiere die Rede; beim Rind handelte es sich außer dem drei Tage alten Kalb: dreimal um „Färsen“, je einmal um ein Jungrind und einen zweijährigen Ochsen, dreimal wird kurzweg von „Kühen“ gesprochen, endlich je ein Tier von 4, 4½, 5—6 und 7 Jahren genannt.

Die Farbtöne des Skelettes werden bald als rotbraun, mahagoni, bald chokolade- oder schwarzbraun angegeben (bei der Frau im Fränkelschen Falle finden sich Nuancen vom Orangegelb bis zum dunklen Kastanienbraun). Eine Parallele zwischen Alter der Tieres und Intensität der Pigmentierung zu ziehen, gelingt nicht, so ist z. B. beim jüngsten wie beim ältesten Pigmenttier das Skelett schwarzbraun (Fälle von Colberg).

Die Lokalisation der Farbstoffablagerung variiert sehr: Meist (14mal) waren „sämtliche“, in drei Fällen „alle aufbewahrten“ Knochen befallen; es werden ausdrücklich erwähnt: die langen Röhrenknochen, kleine Röhrenknochen, Phalangen, Rippen, Wirbel, Beckenknochen, Ossa cranii, Zahnwurzeln. Das Zahnemail ist nur von Schenk und Colberg braun befunden worden; es pflegt sonst weiß zu bleiben, so auch beim Menschen (Fall Fraenkel). Besonderes Interesse verdient u. E. die Tatsache, daß gelegentlich auch ossifizierte Knorpelteile, z. B. des Kehlkopfes (Fälle von Schmey beim Tier und von Fraenkel beim Menschen) die Pigmentierung aufweisen, während die Knorpel selbst stets farblos sind.

In anderen Fällen betraf die Chromatose nicht alle Knochen. So betont Poulsen (Fall 2) das Freibleiben der langen Röhrenknochen und in unserem zweiten Fall waren bloß „alle Rippenköpfchen und teilweise auch die Rippen selbst“ pseudoochronotisch.

Sowohl bei generalisierter wie lokaler Pigmentablagerung ist meist eine Ungleichheit in der Verteilung des Farbstoffs zu beobachten. Meist sind es der Häufigkeit nach die Wirbel und Rippen, dann die Beckenknochen, das Sternum und die Ossa cranii, die am sattesten gefärbt sind; dies trifft auch für den Fraenkelschen Fall zu.

Doch selbst in den einzelnen Knochen variiert die Intensität der Färbung: Ingier fand in ihrer zweiten Beobachtung auf dem Querschnitt der Röhrenknochen die „Spongiosa dunkler bis schwarzbraun, die Compacta heller, rötlich,

¹⁾ Ob die Osteohämochromatose bei anderen pflanzenfressenden Schlachttieren tatsächlich nicht vorkommt, ist noch nicht bewiesen, am wenigsten beim Pferde, das ja verhältnismäßig seltener geschlachtet wird.

die Epiphyse heller als die Diaphyse“. In unserem zweiten Falle ist die stärkere Pigmentierung der Köpfchen der Rippen auffallend. Besonders deutliche und eigentümliche Schwankungen in der Pigmentablagerung bietet aber das uns von Dr. Schmitz überlassene Material, wechselten doch in der Diaphyse des Humerus jahresringähnlich hellere und dunklere Schichten miteinander ab. Auch in Fraenkels Mitteilung werden ähnliche Unterschiede in der Pigmentierung eines und desselben Knochens erwähnt.

Nachdem wir die Topographie und die gröbere pathologische Anatomie der Pigmentablagerung im Knochensystem besprochen haben, müssen wir jetzt auf die Hauptfrage:

„Welcher Art ist der Farbstoff?“

eingehen.

Vergleichen wir die Befunde der verschiedenen Autoren, so ergibt sich, daß das nach Angabe aller in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform unlösliche Pigment sich Alkalien gegenüber nicht immer gleich verhält (löslich nach Moselmann u. Hébrant, Wagnon und Ingier, unlöslich nach Poulsen, Teutschlaender). Mit Ausnahme von Schmey wird auch einstimmig die Löslichkeit in Säuren, besonders Salz- und Salpetersäure, betont. Die Eisenreaktion im Knochen, negativ bei Poulsen (Fall 3) und Ingier (Fall 2), fiel in allen Schmeyschen Proben sowie im ersten Fall Ingier und in unserem Fall 1 positiv aus. Im Knochenmark fand sich stets Hämosiderin ev. neben eisenfreiem Pigment.

Die Resultate der sechs spektroskopischen Untersuchungen stimmen nicht durchaus überein; immerhin haben diejenigen Autoren, welche überhaupt ein bekanntes Spektrum erhalten haben und das sind vier ((Ingier, Poulsen, Teutschlaender, Fraenkel), das Spektrum des sauren Hämatoporphyrins gefunden, während Schmey von einem schmalen und schwachen Absorptionsstreifen in D und einem breiten in Grün spricht — ein Spektrum, das sich dem des alkalischen Hämatins am meisten nähert — und Moselmann und Hébrant einen schwachen Absorptionsstreifen im Gelb (85—90) und einen stärkeren im Blau (nach 103) sowie einen deutlichen im Violett (zwischen 115 und 120) sahen.

Interessant ist nun, daß gerade Ingier, die in ihrer zweiten Beobachtung das typische Hämatoporphyrinspektrum, und zwar sowohl bei saurer wie bei alkalischer Lösung, fand, sich gegen die hämoglobinogene Natur des Pigments ausspricht und lieber ein Melanin oder gar ein Spaltungsprodukt des Chlorophylls annimmt! Die letzte Hypothese haben wir oben bereits erledigt, wir wollen an dieser Stelle nur die Hindernisse prüfen, welche Ingier vor sich auftürmt, um nicht den natürlichen nächstliegenden Schluß zu ziehen; es sind dies alle Einwände, welche gegen die hämoglobinogene Natur des Pigments laut geworden sind:

Der erste Einwand, daß die Eisenreaktion für die Pigmentierung nichts beweise, da kalkhaltige Knochensubstanz, besonders bei jugendlicher noch wachsender Knochensubstanz, Eisenreaktion gebe, stützt sich besonders auf die Untersuchungen

von v. Gierke und Schmorl, deren Resultate indessen von späteren Nachuntersuchern (Hueck und Noesske) als Kunstprodukte erkannt worden sind. Es bleibt daher nur das Kunstprodukt auszuschließen. Dagegen spricht die Tatsache, daß die Pigmentierung schon beim Schlachten gefunden wird, also zu einer Zeit, wo von Mazeration (Noesske) und Behandlung mit eisenhaltigen Fixierungsflüssigkeiten nicht die Rede war, ferner, daß nur, wo makroskopisch braunes Pigment lag, Hämosiderin gefunden wurde, daß also die Hämosiderose gleichsam an die Pigmentierung gebunden ist, dann auch der außerordentlich hohe Grad der Knochenimprägnation mit Pigment und anorganischem Eisen, die sich in ihrer Feinheit geradezu mit der Kalkimprägnation der Knochensubstanz vergleichen läßt, und endlich die Tatsache, daß Fraenkel und Schumm bei der entsprechenden Knochenpigmentierung des Menschen ohne irgendwelche chemische Vorbehandlung an Knochenschliffen mit dem Gitterspektrographen sowohl als bei direkter Untersuchung mit dem Gitterspektrometer reines Hämatoporphyrin nachweisen konnten. Übrigens würde Ingiers Einwand, selbst wenn er irgendwelche Berechtigung hätte, d. h. selbst wenn die Knochen an sich eisenhaltig wären, gar nichts gegen die hämoglobinogene Natur des Pigmentes beweisen.

Mit seinen Gitterspektroskopuntersuchungen begegnet Schumm auch dem zweiten Einwand Ingiers, welcher besagt, daß das nach Auszug mit Säuren und Alkalien erhaltene Hämatoporphyrinspektrum für die Herkunft des Pigments der Knochensubstanz nicht zu verwerten sei.

Wenn Ingier weiter behauptet, daß eine besondere Affinität des Knochengewebes zu dem bei lokalem Blutzerfall freiwerdenden Blutfarbstoff nicht bewiesen sei, so erwidern wir ihr, daß eben die Osteohämochromatose diese Affinität in eklatantester Weise beweist, werden doch nicht nur gewöhnliche Knochen, sondern sogar verknöcherte Knorpelteile gefärbt, und daß eine analoge Pigmentaffinität auch bei der Krappfütterung beobachtet wird und sogar in der histologischen Technik zur Untersuchung von Wachstumserscheinungen Verwendung gefunden hat. Übrigens steht ihr weiterer Einwand, daß der Farbstoff ebensogut aus den roten Blutkörperchen des Knochenmarks und den Haversschen Kanälchen stammt, mit der eben zurückgewiesenen Behauptung Ingiers in einem gewissen Widerspruch. Auch wir wollen den Blutfarbstoff im Knochen nicht ohne weiteres woanders herbeiziehen, nur halten wir ihn nicht für ein Artefakt.

Wenn endlich Ingier noch einwendet, daß bei Tierochronose der Nachweis eines reichlichen Zerfalls roter Blutkörperchen (z. B. charakteristische Veränderungen in Milz und Leber) bisher ¹⁾ nicht erbracht sei, so ignoriert sie die Befunde Colbergs, der 1901/2 eine schwarzbraune Pigmentierung der Leber und Nieren erwähnt, ferner, daß in Schenks 1902 veröffentlichtem Fall der Harn einige Zeit vor der Schlachtung blutig war, ferner daß Poulsen 1910 wie sie selbst! in den Lymphdrüsen sowie im Knochenmark Pigment nachgewiesen, sowie Poulsens

¹⁾ Die Arbeit Ingiers erschien 1911.

Befunde von Erythroblasten im Knochenmark bei zwei Fällen, von denen der einer vierjährigen Kuh besonders wichtig ist; — alles Befunde, die doch mit großer Wahrscheinlichkeit für einen ausgedehnten Zerfall roter Blutkörperchen sprechen, wofür endlich die seit Ingier erschienenen Arbeiten Schmeys und Fraenkels direkte Beweise erbringen: Bei einem 10 Monate alten Schwein fand Schmey die Milz und Leber größer als normal, dunkler, fast schwarz, in den von außen schwarzbraunen Nieren, den Lungen und Lymphknoten schwärzliche Streifen, die überall Eisenreaktion gaben und im Knochenmark neben eisenfreiem Pigment Hämosiderin und einen großen Reichtum an Erythroblasten; fast die gleichen Befunde erhob Fraenkel bei der 32 jährigen Frau, nur waren hier die Nieren vollkommen pigmentfrei.

Die Einwände Ingiers sind also haltlos, sie widersprechen sich z. T. gegenseitig, sicher aber den feststehenden Tatsachen, und so ist es kein Wunder, daß die übrigen Autoren, welche überhaupt der Frage nach der Herkunft und der chemischen Zusammensetzung des Pigments nähertraten, dem Beispiel von Überkritik Ingiers nicht folgten, sondern alle zu dem Resultat kommen, daß es sich nur um ein endogenes Pigment handeln kann.

Ingier nimmt mit Moselmann und Hébrant ev. auch Melanin an. Dagegen sprechen vorerst die Befunde bei echter Ochronose, bei der die melanotische Natur des Farbstoffs heute sichergestellt ist. Ein Beweis für die Annahme eines Melanins wird aber weder von den einen noch von Ingier erbracht, erstere fanden ein Spektrum, das keinem der bekannten entspricht; es ist daher unklar, warum es gerade Melanin sein soll; die Spektren von Ingier aber sind diejenigen des alkalischen resp. sauren Hämatoporphyrins! — Es geht also nicht an, kurzweg von Melanin zu sprechen, noch viel weniger aber mit dem Ausdruck andeuten zu wollen, daß das Pigment nicht hämoglobinogen sei! Kitt nimmt mit der Bezeichnung „Hämomelanosis ossium“ einen vermittelnden Standpunkt ein.

Wir haben nun gesehen, daß es sich nur um ein endogenes Pigment handeln kann, und daß die melanotische Natur im Sinne eines nicht aus den roten Blutkörperchen stammenden Farbstoffs auf sehr schwachen Füßen steht, ja, daß Ingier selbst einen Blutfarbstoff spektroskopisch nachgewiesen hat. Im gleichen Sinne sprechen nun auch die gesamten übrigen kasuistischen Mitteilungen und besonders die chemischen und spektroskopischen Untersuchungen.

Die Pseudoochronose der Knochen erscheint demnach als auffallendste Teilerscheinung einer allgemeinen Hämochromatose, deren Ursache unbekannt ist, deren Grund aber in einem ausgedehnten Zerfall roter Blutkörperchen liegt, wie das regeneratorsche Auftreten zahlreicher Erythroblasten im Knochenmark bei Ablagerung meist eisenhaltigen Pigmentes in den verschiedensten Organen, Knochen, Milz, Lymphdrüsen, Leber und Nieren, beweist.

Die Widersprüche zwischen den Anhängern der Hämochromatose sind nur scheinbar; es ist nämlich nichts wahrscheinlicher, als daß, je nach der Zeit, die

zwischen Erythrozytenzerfall und Untersuchung liegt, der Blutfarbstoff bald aus eisenhaltigen (Schmey fand ein Spektrum, das dem sauren Hämatin nahesteht), bald aus eisenfreien (Hämatoporphyrin in den Fällen von Ingier, Poulsen, Teutschlaender und Fraenkel) Zerfallsprodukten der roten Blutkörperchen besteht. Die widersprechenden Angaben über den Ausfall der Eisenreaktion erklären sich so ganz einfach: je weiter die Umwandlung gediehen ist, je mehr Hämatoporphyrin z. B. gebildet worden ist, desto mehr anorganisches Eisen wird frei; in Fällen aber, wo es bei Hämatoporphyrinbildung verschwunden ist, wie bei Poulsens Fall 3, kann angenommen werden, daß es vielleicht bereits zur Blutbildung wieder verwendet oder abgeführt worden ist. Sollte es ein hämatogenes Melanin geben (Hämomelanin Kitts), so ließe sich auch dieses unter dem Namen „Osteohämochromatose“ unterbringen; die Osteohämochromatose ist eben eine echte Hämochromatose. Wenn auch neuerdings dieser Begriff etwas umstritten und von Askanazy und Hueck bekämpft worden ist, so können wir ihn doch in dem Sinne kombinierter, sicher hämoglobinogener Pigmentierungen (eisenfreier und eisenhaltiger) aufrechterhalten und dementsprechend auch die von uns beschriebene Affektion dorthin einreihen, zum mindesten in Ermangelung einer besseren Bezeichnung. Dies ist der Hauptgrund, warum ich als Titel dieser Studie den von Schmey in seiner 1913 erschienenen Arbeit geprägten Namen, trotzdem er noch keine Zeit gehabt hat, sich Anerkennung zu erwerben, wähle, ganz abgesehen von seinen übrigen Vorzügen: daß er die uns interessierende Pigmentierung von der gänzlich verschiedenen Virchowschen Ochronose des Menschen sowohl durch den Terminus an und für sich als durch die Angabe der Hauptniederlage des Pigmentes („Osteo-“) trennt, und so berufen ist, die „Tierochronose“ oder „Pseudoochronose“ aus der Welt zu schaffen, und besonders, weil er eben die hämatogene Natur des Farbstoffes, ohne über dessen chemische Zusammensetzung etwas zu präjudizieren, betont.

Zum Schluß noch einige Worte über die Entstehung und den Verlauf der anormalen Pigmentierung.

Die Tatsache, daß sie in gleicher Ausdehnung und Intensität (siehe oben) bei dem jüngsten wie bei dem ältesten Träger angetroffen wurde, spricht dafür, daß die sie erzeugende Erkrankung — denn eine Pigmentierung, die auf einen so reichlichen Erythrozytenzerfall zurückgeführt werden muß, daß das ganze Knochensystem mit Pigment imprägniert wird, ist u. E. als Symptom einer eigentlichen Blutkrankheit, deren übrige wenig stürmischen Erscheinungen vielleicht sich der Beobachtung entzogen, aufzufassen —, nicht nur kongenital auftritt, wie dies beim Menschen meist der Fall zu sein scheint, sondern eine länger dauernde Affektion, die möglicherweise schubweise verläuft, darstellt. So allein ist die interessante Lokalisation der Pigmentierung in erst später auftretenden Ossifikationen des Kehlkopfs (Schmey, Fraenkel), vielleicht auch der schichtweise Intensitätsunterschied der Pigmentablagerung (Fall 3 Teutschlaender) zu erklären.

Neben der Ablagerung, die auch andere Organe betrifft (Milz, Leber, Lungen, Drüsen), findet wohl auch eine hämatogene (da ja der Knochen keine Lymphgefäße besitzt) Resorption des Farbstoffs (via Knochenmark?) statt. Dafür spricht neben der (verschiedenen Stadien des Prozesses entsprechenden?) Verschiedenheit in der Lokalisation und Intensität der Osteohämochromatose unser Befund oft deutlich perivaskulären intrazellulären Pigments.

Nicht undenkbar wäre es auch, daß ein Teil des Hämochroms bei der Erythrozytenbildung wieder Verwendung findet; ein anderer Teil aber wird durch die Nieren ausgeschieden, wie die Nachweise von Pigment in den Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen (Colberg) und in den Epithelien und Lumina der Sammelröhren (Schmey) zeigen¹⁾.

Literatur.

1. Brouvier, *Echo vétérinaire de Liège* 1883. — 2. Rémy et Brouvier, ebenda, 1888—89. — 3. Wagners, *Annales de médecine vétérinaire* 1898 zit. in Lubarsch u. Ostertags Ergebnissen Bd. XI, 2 S. 688. — 4. Moselmann et Hébrant, *Annales de méd. vét.* 1898. — 5. Ball, *Journ. de méd. vét.* 1900. — 6. Schenk, *Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene* 1902. — 7. Colberg, *Verwaltungsbericht für den städtischen Schlacht- und Viehhof zu Magdeburg* 1901/2. — 8. Poulsen, *Zieglers Beiträge* 1910, Abbildungen. — 9. Ingier, ebenda 1911. — 10. Schmey, *Frankfurter Ztschr. f. Path.* 1913. — 11. Hegler, Fraenkel und Schumm, *Zur Lehre der Haematorporphyria congenita*. *D. med. Wschr.* Nr. 18, 1913. — Genauere Literaturangaben finden sich bei Schmey.

XXII.

Die lokale Eosinophilie.

(Aus dem Ospedale Maggiore di San Giovanni e della Città di Torino.)

Von

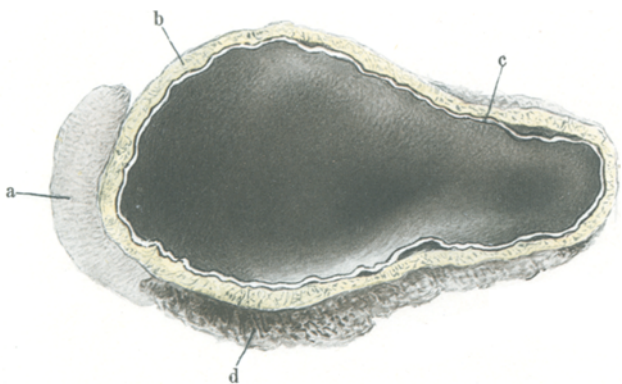
Carlo Barbano, Assistent.

(Hierzu Taf. IX.)

Nachdem Ehrlich mit der bekannten Einteilung der farblosen Blutelemente in den hämatologischen Wortschatz den Begriff „eosinophil“ eingeführt hatte, hat dieses Wort in dem gewöhnlichen, praktischen Sprachgebrauch eine ganz besondere, ich möchte fast sagen, spezifische Bedeutung erhalten. Es bezeichnet nämlich ein ganz besonderes Element, das an der normalen zytologischen Zusammensetzung des Blutes teilnimmt und wesentlich gekennzeichnet ist durch die in seinem Zytoplasma liegenden Körner, die eine elektive Anziehungskraft für die sauren Anilinfarben und ganz besonders für das Eosin besitzen. Sie indi-

¹⁾ Die mikroskopischen Belegpräparate sind der mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.





1. (Stumpf.)



2. (Teutschlaender.)