rothbraun gefärbten Harnen aufzufinden. Derartige Beobachtungen sind bisher allerdings sehr vereinzelt. Neusser¹⁾, Stokvis²⁾, Ranking und Pardington³⁾ hatten eigenthümlich gefärbte Harnen beobachtet, und es scheint nach den Ausführungen von Salkowski sich in allen diesen Fällen, trotz verschiedener Abweichungen, zweifellos um die Anwesenheit von Hämatoporphyrin gehandelt zu haben. Salkowski⁴⁾ selbst hat es bei drei weiteren Fällen mit Sicherheit im Harn nachgewiesen. Hammarsten⁵⁾ untersuchte vier Fälle und konnte in den beiden ersten einen dem von Nencki und Sieber dargestellten Hämatoporphyrin äusserst ähnlichen, in den beiden anderen einen mit demselben vollkommen übereinstimmenden Farbstoff nachweisen. Eine Mittheilung über vier neuere Beobachtungen ist unlängst von Jolles⁶⁾ erschienen.

Bei den bisher nur spärlich in der Litteratur vorhandenen Mittheilungen dürfte ein weiterer Beitrag von Interesse sein, welcher auch in ätiologischer Beziehung gewisse Besonderheiten bietet. Der Fall betrifft einen dreizehnjährigen Knaben, welcher auf der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses am Urban an Abdominaltyphus behandelt wurde. Der Patient war für sein Alter normal gross und gut entwickelt; die Krankheit an und für sich bot in ihrem Verlaufe auch durchaus nichts aussergewöhnliches. Am fünften Krankheitstage kam Patient mit den Erscheinungen einer typhösen Erkrankung zur Anstalt; anfangs bestanden hohe Temperaturen (40°), vom achten Krankheitstage an zeigte die Temperaturcurve starke Morgenremissionen bis zur Norm; nach weiteren vierzehn Tagen Fieberlosigkeit und fortschreitende Reconvalescenz. Dagegen lenkte die Beschaffenheit des Harns von Anfang an die Aufmerksamkeit auf sich. Bereits bei der Aufnahme des Patienten war der Harn von dunkler, deutlich purpurrother Färbung, welche von der rothen Farbe gewöhnlicher Fieberharnen wohl zu unterscheiden war. In den nächsten Tagen wurde der Harn tief dunkel, braunroth bis schwarzroth und fast undurchsichtig; er behielt diese Beschaffenheit zwei Tage, um dann ganz allmählich sich wieder aufzuhellen.

Die zunächst vorgenommene Untersuchung ergab lebhafte Diazo-reaction; Eiweiss- und Gallenfarbstoffprobe fielen negativ aus, desgleichen die Heller'sche Blutprobe. Mikroskopisch waren weder rothe Blutkörperchen, noch sonstige körperliche Elemente nachweisbar. Es musste sich also hier um einen ganz besonderen Farbstoff handeln, und die von Herrn Prof. A. Fraenkel sofort geäußerte Vermuthung, dass in dem Urin wahrscheinlich Hämatoporphyrin enthalten sei, wurde durch die daraufhin von mir angestellten Versuche bestätigt.

Beim Erhitzen blieb der Urin klar und änderte seine Farbe nicht; auf Salzsäurezusatz trat keine deutliche Farbenänderung ein, bei Zusatz von Ammoniak lebhafte Gelbfärbung. Kochen mit Salpetersäure liess die Farbe etwas abblässen, noch stärker nach längerem Stehen.

Das Hämatoporphyrin ist durch die ganz charakteristischen Absorptionsstreifen in salzsaurer und in ammoniakalischer Lösung ausgezeichnet. Bei direkter Untersuchung lieferten die verschiedenen Harnproben⁷⁾ stets das gleiche Spectrum, und zwar zeigte dasselbe zwei Absorptionsstreifen, im Gelb und im Hellgrün, sowie eine Verdunkelung des ganzen rechten Theiles, an der Grenze des Grün und Blau beginnend. Die intensiv braunrothen Harnproben mussten dabei entsprechend verdünnt werden, die der späteren Tage liessen eine deutliche Unterscheidung der Absorptionsstreifen mit Sicherheit zuletzt nicht mehr zu. Auf Zusatz von Schwefelammonium blieb das Spectrum unverändert. Dagegen erschienen auf Zusatz von Salzsäure trotz leichter Verschwommenheit des Bildes zwei Streifen, welche denen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung entsprachen; der rechte Theil des Spectrums blieb verdunkelt. Nach Ammoniakzusatz traten wieder die zuerst beobachteten Streifen auf, während eine Absorption im Roth auch jetzt nicht beobachtet werden konnte. Indessen war das ganze Bild nicht völlig klar, die Streifen nicht sehr prägnant.

Zur Gewinnung möglichst reiner Farblösungen zum Zwecke besserer Prüfung wurden die von Salkowski⁸⁾ speciell für klinische Zwecke angegebenen Methoden befolgt. Ca. 30 ccm des Urins wurden mit einer Mischung von Barytwasser und Chlorbaryumlösung gefällt. Das Filtrat zeigte noch eine deutliche gelbe Farbe, während der Niederschlag den Haupttheil des Farbstoffes fixirte. Aus dem mehrmals mit Wasser und einmal mit Alkohol absolut. gewaschenen Niederschlag wurde nun mit ca. 10 ccm erwärmten absoluten Alkohols,

III. Aus dem städtischen Krankenhause am Urban zu Berlin, innere Abtheilung des Herrn Prof. Dr. A. Fraenkel.

Ein Beitrag zur Lehre von der Haematoporphyrinurie.

Von Dr. Georg Sobernheim, ehemal. Volontairarzt.

Unsere Kenntnisse über das Hämatoporphyrin verdanken wir in erster Reihe den eingehenden Untersuchungen von Hoppe-Seyler und von Nencki und Sieber, denen auch die Darstellung desselben in Form krystallisirter Verbindungen gelungen ist. Die chemischen Eigenschaften dieses Körpers, des eisenfreien Hämatins, sind zwar noch nicht mit genügender Sicherheit festgestellt, doch hat er dadurch ein gewisses klinisches Interesse gewonnen, dass man mehrfach imstande war, ihn in ganz auffallend

¹⁾ Conf. Neubauer und Vogel, Analyse des Harns.

²⁾ Conf. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1889 p. 902.

³⁾ The Lancet 1890 II, No. XII.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XV. p. 286.

⁵⁾ Conf. Centralbl. f. klin. Med. 1891 No. 51 und 1892 No. 13.

⁶⁾ Internat. klin. Rundschau 1891 No. 49 u. 50.

⁷⁾ Der Harn war von den einzelnen Tagen gesammelt und in je einem besonderen Kolben sterilisirt aufbewahrt worden. — ⁸⁾ l. c.

dem etwa sechs Tropfen Salzsäure zugesetzt waren, der Farbstoff extrahirt. Es genügte bei den braunrothen Harnproben, welche den Farbstoff sehr concentrirt enthielten, einfache Filtration; bei den übrigen wurde der Niederschlag in der Reibschale verrieben, die Lösung dann erst filtrirt. Der alkoholische Auszug war von schöner purpurrother Farbe. Im Spectrum erschienen mit ausgezeichneter Klarheit zwei Absorptionsstreifen, welche denen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung vollständig entsprachen. Der erste war nur schmal und wenig intensiv, etwa an der Grenze von Orange und Gelb gelegen; der zweite an der Grenze des Gelb und Grün, bedeutend breiter als der erste, liess deutlich zwei durch die Intensität unterschiedene Abschnitte erkennen. Der rechte (nach Blau gelegene) Abschnitt war intensiv dunkel, an welchen sich nach links (gelb) hin noch ein blasser Streifen anschloss. Diese Streifen sind für das Hämatoporphyrin so charakteristisch, dass sie für den Nachweis eigentlich schon ausreichend sind. Auf Zusatz von Ammoniak traten an Stelle dieser beiden vier Absorptionsstreifen auf: Ein Streifen in Orange, der zweite in Gelb, der dritte in Hellgrün und ein viertes, breiteres Band an der Grenze von Grün und Blau, nach rechts hin ablassend. Sie entsprachen denen des Hämatoporphyrins in ammoniakalischer Lösung. Der erste Streifen war allerdings nicht immer mit voller Deutlichkeit vorhanden, trat dagegen bei concentrirten Lösungen und bei Anwendung von Gefässen mit planparallelen Glaswänden (nicht Reagensgläsern) stets mehr oder minder scharf hervor.

Ein ganz gleiches Verhalten zeigte der Farbstoff bei Fällung des Urins mit basischem Bleiacetat. Der Bleiniederschlag fixirte fast die gesammte Menge des Farbstoffes. Mit salzsäurehaltigem Alkohol extrahirt, zeigte der Farbstoff die charakteristischen Absorptionsstreifen sowohl in saurer wie in ammoniakalischer Lösung. Eine bei Zusatz von Ammoniak auftretende leichte Trübung beeinflusste die Klarheit des Spectrums nur unbedeutend.

Eine weniger vollkommene, aber spectroscopisch völlig charakterisirte Farblösung konnte auch gewonnen werden, wenn man den Urin mit Chlorcalcium und Ammoniak versetzte. Das Filtrat war zwar noch deutlich röthlichgelb, aber es wurde ein hinreichender Theil des Farbstoffes von dem Niederschlag festgehalten. Das Spectrum in salzsaurer Lösung war sehr deutlich, bei Ammoniakzusatz entstand eine flockige, röthliche Trübung, während die Flüssigkeit stark entfärbt wurde. Trotzdem waren auch hier die vier Streifen sicher erkennbar.

Es schien hiernach kaum noch zweifelhaft, dass der im Urin enthaltene Farbstoff Hämatoporphyrin sein müsse. Die Beschaffenheit der Absorptionsstreifen und Veränderung derselben in salzsaurer bzw. ammoniakalischer Lösung entsprach vollkommen der von den Autoren gegebenen Beschreibung. Herr Prof. Salkowski hatte die Güte, die gewonnene Farblösung zu prüfen und die Identität des Farbstoffes zu bestätigen. Ich nehme Gelegenheit, ihm an dieser Stelle hierfür, sowie für weitere in bereitwilligster Weise ertheilte Rathschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Wie Nencki und Sieber¹⁾ fanden, entsteht durch nascirenden Wasserstoff aus dem Hämatoporphyrin in saurer Lösung ein dem Urobilin ganz ähnlicher Körper. Dies Reductionsproduct wird am besten in alkoholischer Lösung durch Zinn- und Salzsäure gewonnen. Der Absorptionsstreifen desselben entspricht dem des Urobilins; in ammoniakalischer Chlorzinklösung tritt ebenfalls grüne Fluorescenz auf, dagegen soll es an der Luft leichter als Urobilin oxydiren (Nencki, Le Nobel). Auch diese Reaction gelang in dem vorliegenden Falle. Die alkoholische Farblösung — aus dem Chlorcalciumniederschlag erhalten — wurde mit etwas Zinnpulver und einigen Tropfen Salzsäure versetzt und vorsichtig, etwa fünf Minuten lang, im Reagensglase über der Gasflamme erhitzt. Die ursprünglich intensiv-rothe Lösung nahm alsbald einen etwas helleren, schliesslich ausgesprochen gelbrothen Farbenton an. Die beiden Hämatoporphyrinstreifen, welche vorher deutlich erkennbar gewesen, waren verschwunden, während an der Grenze des Grün und Blau ein etwas verwaschener und nicht scharf begrenzter Absorptionsstreifen auftrat.

Es sei hervorgehoben, dass dieses Reductionsproduct in keiner der untersuchten Harnproben präformirt nachgewiesen werden konnte. Nur an einem Tage lieferte die Farblösung neben den beiden Hämatoporphyrinstreifen einen dritten, welcher dem des Urobilins nach Lage vollkommen entsprach. Ob es sich hier um echtes Urobilin handelte, ist bei dem Fehlen sicherer Unterscheidungs-momente nicht zu sagen. Die Schärfe und Intensität dürfte vielleicht mehr für den echten Urobilinstreifen sprechen.

Auffallend war das Verhalten des Farbstoffes zu Aether und Chloroform. Bei Schütteln der alkoholischen Farblösung (aus dem Barytniederschlag gewonnen), welche die beiden Streifen in saurer Lösung zeigte, mit Aether, nahm dieser den Farbstoff zum grössten

Theil auf. Die Aetherlösung gab die vier Streifen des Hämatoporphyrins mit eclatanter Deutlichkeit und Schärfe, wie sie eigentlich in keiner anderen ammoniakalischen Lösung hervortraten. Ganz gleich verhielt sich der Farbstoff zu Chloroform. — Die aus dem Calciumniederschlag gewonnene Farblösung gab den Farbstoff fast völlig an Aether und Chloroform ab, wobei ersterer dann die vier Absorptionsstreifen haarscharf erkennen liess, während in der Chloroformlösung der Streifen in Orange nicht deutlich war. Dagegen wurden Aether sowohl wie Chloroform beim Schütteln mit der aus dem Bleiniederschlag erhaltenen Lösung nur wenig gefärbt. Dabei gab die ätherische Lösung ein schwaches, aber noch erkennbares Spectrum, die Chloroformlösung ein völlig verschwommenes. Mehrfache, mit verschiedenen Harnproben vorgenommene Versuche lieferten stets das gleiche Resultat.

Da Hämatoporphyrin weder in Chloroform noch in Aether löslich ist, so schien hierin ein Widerspruch zu liegen. Indessen auf diese auffällige Erscheinung hat bereits Salkowski hingewiesen, ohne derselben jedoch ein entscheidendes Gewicht beizulegen. Auch er konnte unter anscheinend ganz gleichen Verhältnissen Abweichungen in dem Verhalten des Farbstoffes zu Lösungsmitteln constatiren. Er ist der Ansicht, dass hier irgend welche zufälligen, nicht bestimmt anzugebenden Einflüsse (Wassergehalt etc.) mitspielen könnten. Auch in unserem Falle zeigte sich die Löslichkeit abhängig von der Art der Gewinnung der Farblösung. Vor allen Dingen ging der Farbstoff — was ausdrücklich hervorgehoben werden muss — bei direktem Schütteln des Harns mit Aether oder Chloroform in keine der beiden Flüssigkeiten über, so dass seine Identität auch durch die angeführten scheinbaren Widersprüche nicht in Frage gestellt werden kann.

Ein besonderes Interesse bietet der vorliegende Fall hinsichtlich der Aetiologie. Als Ursache der Hämatoporphyrinurie war bisher nur der Gebrauch von Sulfonal bekannt. In allen Fällen konnte — soweit wenigstens Nachforschungen darüber angestellt wurden — vorhergehender Sulfonalgebrauch constatirt werden, und speciell die neueren Beobachtungen von Salkowski und Jolles, zu welchen sich die im Centralblatt f. klin. Medicin 1892 No. 10 von Kober mitgetheilte Beobachtung trotz der mangelhaften Untersuchung des Harns hinzugesellen dürfte, liessen kaum noch einen Zweifel, dass man es mit einer Intoxicationsercheinung zu thun habe. Auch die von Hammarsten mitgetheilten Fälle, sämmtlich im Anschluss an Sulfonalgebrauch, — in dem einen Falle waren mit vorübergehender Unterbrechung im Verlauf von sechs Monaten 346 g Sulfonal gegeben worden — dürften sich in diesem Sinne deuten lassen. In unserem Falle ist nun aber weder Sulfonal, noch sonst irgend ein differentes Medicament verabfolgt worden! Ebenso hatte der Patient vor der Aufnahme in das Krankenhaus, wie sicher festgestellt werden konnte, nichts gebraucht. Dagegen schien ein anderer Umstand von Bedeutung. Bereits bei Beginn der Erkrankung wurde eine geschwulstartige Resistenz beobachtet, welche in den Bauchdecken ihren Sitz hatte und als Hämatom des M. rectus gedeutet werden musste. Es lag nahe, dieselbe mit der Hämatoporphyrinurie in Zusammenhang zu bringen. Man musste annehmen, dass infolge der Ansammlung bzw. Extravasation einer grösseren Blutmenge günstige Verhältnisse für die Umwandlung des Blutfarbstoffes gegeben waren. Um so mehr gewann diese Annahme an Wahrscheinlichkeit, als zuerst das allmähliche Anwachsen und die spätere Abnahme der Geschwulst zu dem Hämatoporphyringehalt des Harns in ziemlich gleichem Verhältniss stand. Mit dem Verschwinden des Hämatoms — nach ca. 14 Tagen — hatte auch der Urin wieder seine helle Farbe erlangt.

Trotzdem liessen andere Erscheinungen den ursächlichen Zusammenhang wieder zweifelhaft erscheinen. Der Urin behielt nämlich, obwohl er vollkommen hell und klar geworden, einen ganz eigenartigen, orangerothen, etwa der Farbe von Ungarwein vergleichbaren Schimmer. Diese Nüance wäre — ohne die frühere Beschaffenheit des Urins — wahrscheinlich der Beobachtung entgangen, blieb aber bei Vergleich mit der Farbe von anderen Harnen, auch Fieberharnen, ziemlich deutlich erkennbar. Eine darauf vorgenommene Prüfung ergab noch mit Sicherheit das Vorhandensein von Hämatoporphyrin. Auch nach Wochen, kurz bevor der Patient geheilt entlassen werden konnte, enthielt der Urin noch Hämatoporphyrin, und zwar in einer Menge, welche bei direkter Untersuchung ein undeutliches, in dem alkoholischen Extract ein klares, zweifelloses spectroscopisches Bild gab. Die Farbe des Urins zeigte unverändert den charakteristischen rothen Schimmer. Durch weitere Nachforschungen wurde nun ermittelt, dass der Urin des Patienten seit Jahren bereits durch eigenthümliche Färbung zeitweise aufgefallen sei, und dass der Patient einmal vor mehreren Jahren wegen ganz dunkelrother Färbung des Urins von dem Lehrer aus der Schule nach Hause geschickt worden war. Danach hat es den Anschein, als wenn es sich hier um eine Art chronischer Hämato-

¹⁾ Arch. f. experiment. Pathol., Bd. XXIV.

porphyrinurie handelte. Der Nachweis des Hämatoporphyrins vor der Erkrankung ist allerdings nicht geliefert worden, dagegen war es während der gesamten, sechs Wochen währenden Zeit der Krankenhausbehandlung, nicht nur im Verlauf der Fieberperiode und während des Bestehens des Hämatoms, sondern auch noch weit später, zur Zeit der Reconvalescenz und völligen Herstellung sicher vorhanden.

Ohne den Anspruch zu erheben, zur Lösung der Frage nach der Aetiologie der Hämatoporphyrinurie etwas wesentliches beizutragen, darf der vorliegende Fall doch insofern als ein ganz besonderer gelten, als hier zum ersten mal das Auftreten von Hämatoporphyrin vollkommen unabhängig von Sulfonategebrauch mit Sicherheit constatirt worden ist. Allerdings kann man wohl aus dem chronischen Verlauf dieser eigenartigen Erscheinung, bei stets gutem Allgemeinbefinden und normaler Entwicklung des betreffenden Knaben, den Schluss ziehen, dass das Hämatoporphyrin an sich giftige Eigenschaften nicht besitzt, dass seine blosse Anwesenheit im Kreislauf eine deletäre Wirkung nicht auszuüben vermag. Gleichzeitig aber scheint auch die Ausscheidung von Hämatoporphyrin, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen, nicht einen derartig beträchtlichen Verlust des Organismus an Blutfarbstoff zu bedingen, dass dadurch schwerere Schädigungen hervorgerufen würden. Der schwere, bezw. tödtliche Verlauf eines grossen Theiles der beobachteten Fälle dürfte somit — wie bereits von Salkowski in Erwägung gezogen — als eine Folge allgemeiner Sulfonalintoxication anzusehen sein, die Hämatoporphyrinurie nur als Begleiterscheinung derselben.