V. Hämatoporphyrin im Harn nach Trional.¹⁾

Von Dr. Ernst Schultze,

I. Assistenzarzt der Provinzialirrenanstalt in Bonn.

Als im Jahre 1889 von Kast und Baumann das Sulfonal in die medicinische Therapie eingeführt wurde, begrüßte man in demselben ein sicher wirkendes und unschädliches Schlafmittel; es dauerte aber nur kurze Zeit, bis man nach Sulfonaldarreichung zahlreiche unangenehme Nebenwirkungen auftreten sah. Klinisch am interessantesten, praktisch auch wohl am wichtigsten ist das Auftreten von Hämatoporphyrin im Urin, was, soweit mir die diesbezügliche Litteratur zur Verfügung stand, bisher in 19 Fällen von sieben Autoren (Salkowski, Jolles, Bresslauer, Friedenreich, Koller, Schäffer, Kast) beobachtet worden ist.

Dies war Veranlassung, das Sulfonal durch einen nahe verwandten Körper, das Trional, zu ersetzen, ebenfalls einen Sulfonkörper, bei dem aber an die Stelle einer Methylgruppe des Sulfonals ein Aethyl getreten ist. Nachdem Barth und Rumpel (Deutsche med. Wochenschrift 1889, No. 32) dasselbe zuerst am Hamburger Krankenhause angewandt haben, habe ich es an der Provinzialirrenanstalt zu Bonn in grösserem Umfange erprobt: ich kam zu dem Schluss (Therapeutische Monatshefte 1891, X.), dass es ein empfehlenswerthes Schlafmittel sei, das vor Sulfonal wegen des schnelleren Eintritts und der grösseren Milde der Wirkung sowie wegen des Mangels einer Cumulation den Vorzug verdiene. Nach mir wurde es dann noch von Horvath, Raimondi und Mariottini, Brie, Böttiger, Beyer, Koppers und anderen untersucht; alle Autoren stimmten in dem Lobe des Trionals überein.

Allerdings hatte man inzwischen auch einige unerwünschte Nebenwirkungen nach Trionalgebrauch eintreten sehen, wie Müdigkeit beim Erwachen oder Verdauungsstörungen leichteren Grades, in nur wenigen Fällen Ataxie oder schwere Benommenheit mit starker Cyanose und Erbrechen. Koppers (Internationale klin. Rundschau 1893, No. 29) machte insbesondere auf den nachtheiligen Einfluss des Trionals auf die Herzthätigkeit bei Herzfehlern aufmerksam, und ich pflichte ihm nach den weiterhin von mir gemachten Beobachtungen bei, wenn er vor dessen Anwendung bei Herzfehlern mit Compensationsstörung warnt.

Dass aber dem Trional eine noch weit verderblichere Wirkung zukommen kann, das lehrt ein Fall, der in jüngster Zeit in der hiesigen Anstalt zur Beobachtung kam.

Es handelte sich um eine 54 Jahre alte Dame, die am 12. September 1893 freiwillig hier eintrat. Sie fühlte sich sehr unglücklich, hielt sich und die Ihrigen für verloren, hatte einige Tage vorher auch einen Selbstmordversuch gemacht; sie klagte über Mangel an Appetit, über das Fehlen von Sättigungsgefühl nach einer Mahlzeit, sowie Stuhlverstopfung. Im Vordergrund von allen Klagen stand aber die über Schlaflosigkeit, weshalb ihr verschiedene Schlafmittel gegeben wurden, die sich alle als wirkungslos erwiesen bis auf Trional; dasselbe hat sie Mitte December 1893 bis Mitte Januar dieses Jahres in abendlichen Dosen von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ g erhalten; im ganzen mag sie etwa 24—25 g bekommen haben. Mit Ende des Jahres 1893 trat in dem Befinden der Patientin eine wesentliche Verschlechterung ein; sie nahm noch weniger Nahrung zu sich als vordem und verweigerte sie schliesslich ganz. Der Versuch, sie mit der Sonde zu füttern, misslang, weil sie die Speisen wieder herauswürgte; zugleich nahm die Obstipation immer mehr und mehr zu, ohne irgend einer der

¹⁾ Nach einem am 22. Januar 1894 in der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde gehaltenen Vortrage.

angewandten therapeutischen Maassregeln zu weichen; dazu traten noch starke epigastrische Schmerzen mit zeitweisem Erbrechen. Trotz sorgfältigster Untersuchung liess sich ein Grund für diese Erscheinungen nicht auffinden. Die Kranke wurde unter den eben geschilderten Symptomen zunehmend elender, und da sie noch ab und zu collabirte, wurde sie am 18. Januar von den Ihrigen abgeholt, bei denen sie zwei Tage darauf verschied. Eine Section ist nicht gemacht.

Wenige Tage vor dem Weggange der Kranken fiel der sie verpflegenden Wärterin der Harn wegen seiner rothen Farbe auf. Der Harn sah in dicker Schicht bei auffallendem Lichte dunkelroth, fast schwarz aus, in dünner Schicht bei durchfallendem Lichte schmierig braunroth. Er reagirte stark sauer, hatte ein specifisches Gewicht von 1021, war frei von Eiweiss, Zucker und Hämoglobin; mikroskopisch betrachtet enthielt er einzelne Plattenepithelien mit einem braunroth gefärbten Kerne. Die merkwürdige Farbe liess mich Hämatoporphyrin im Harn vermuthen. Versetzte man denselben mit Salzsäure, so nahm seine Farbe einen Stich in's Violette an; bei Zusatz von Ammoniak wurde er gelbroth; kochte man ihn energisch mit Salpetersäure, so blasste die Farbe ab. Wurde der Harn bis zur Sirupconsistenz eingekocht, dann mit Alkohol und darauf mit Aether versetzt, so hinterblieb ein dunkelrother, fast schwarzer Rückstand, der sich in destillirtem Wasser leicht und vollständig löste. Versetzte man den Harn mit einer Lösung von essigsäurem Blei oder einer alkalischen Chlorbaryumlösung, so entstand ein chocoladefarbener Niederschlag; wurde dieser zuerst mit destillirtem Wasser und darauf einmal mit absolutem Alkohol gewaschen, dann auf dem Wasserbad mit etwa 10 cem Alkohol und acht Tropfen Salzsäure gelinde erwärmt, so erhielt man nach Filtriren ein dunkelrothes Filtrat. Das Spectrum dieser Lösung zeigte zwei Absorptionsstreifen, einen im Orangen, mit der Linie D scharf abschliessend, und einen zweiten breiteren und dunkleren Streifen im Grünen. Versetzte man dieses Filtrat mit Ammoniak im Ueberschuss, so nahm die Lösung eine gelbliche Farbe an, und im Spectrum zeigten sich nunmehr vier Absorptionsstreifen, einer im Orangen, zwei im Gelben und der vierte, sehr breite im Grünen, sich bis in's Blaue erstreckend (cf. Spectraltafel zu der Arbeit von Kratter, Ueber den Werth des Hämatoporphyrinspectrums für den forensischen Blutnachweis. Viertelj. f. gerichtl. Med. III. 1892). Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass der Harn Hämatoporphyrin enthielt. Beiläufig bemerke ich noch, dass dieser Harn auch die von Vulpinus (Pharmaceut. Zeitung 33, 312) angegebene Sulfonalidentitätsreaction bot; da diese nun darauf beruht, dass aus dem Sulfonal eine lösliche, ziemlich beständige Schwefelverbindung entsteht, die in den Harn übergeht, so erscheint die Annahme berechtigt, dass der untersuchte Harn auch noch eine entsprechende, vom Trional herrührende Schwefelverbindung enthielt.

Da man nach Sulfonal Hämatoporphyrin im Urin hat auftreten sehen, so kann uns die gleiche Erscheinung nach der Einverleibung des so nahe verwandten Körpers, wenn sie bisher auch noch nicht beobachtet worden ist, nicht wunder nehmen, ohne dass wir indess damit der Erklärung der Thatsachen auch nur einen Schritt näher gekommen wären.

Löbisch (Artikel Harn, Eulenburg's Realencyclopädie II, XXIV, p. 332—333) macht darauf aufmerksam, dass alle bisher beobachteten Fälle von Hämatoporphyrin im Urin auf Sulfonalmedication zurückzuführen seien, jedoch trifft dies heute nicht mehr zu. So theilte Sobernheim (Deutsche medicinische Wochenschrift 1892, No. 24) einen Fall mit, wo ein Knabe, der nie Sulfonal bekommen hat, schon seit Jahren ohne irgend welche Störungen Hämatoporphyrin im Urin ausschied. Dann hat in allerletzter Zeit Arthur Müller (Zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt, Münchener medicinische Wochenschrift 1894, No. 4) Hämatoporphyrin im Urin auftreten sehen bei einer Frau, der er behufs Einleitung der künstlichen Frühgeburt 100 g Glycerin nach dem Vorschlage von Pelzer intrauterin eingespritzt hatte. Und Garrod (ref. Schmidt's Jahrbücher Bd. 246, p. 134) hat sogar im normalen Harn Hämatoporphyrin, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, gefunden und einmal diesen Körper direkt im Harn spectroscopisch nachgewiesen. Trotz dieser Befunde wird man aber darin mit Salkowski übereinstimmen müssen, dass das Auftreten von Hämatoporphyrin zum mindesten ein bedrohliches Zeichen ist; er macht mit Recht darauf aufmerksam, dass von den zuerst beobachteten sechs Fällen drei starben, und weist bei einem seiner Fälle nach, dass täglich $\frac{1}{32}$ der Hämoglobinnmenge der betreffenden Person ohne Ersatz zugrunde ging.

Auffallend muss es erscheinen, dass hier die so geringe Menge Trional, die zudem noch in einem Zeitraum von vier bis fünf Wochen verabfolgt wurde, so deletär gewirkt habe. Bei den Sulfonalvergiftungen handelt es sich, so weit überhaupt eine diesbezügliche Mittheilung erfolgte, immer um grössere Mengen! Erklärlich wird aber doch die von uns beobachtete Erscheinung, wenn man die während des Trionalgebrauches vorhandene Nahrungs-

verweigerung und Obstruction berücksichtigt. Ob und inwieweit diese beiden Symptome zusammen mit den epigastrischen Schmerzen auf Rechnung des Trionals zu setzen sind, entzieht sich bei dem Mangel einer Section, die einen andern Grund etwa hätte ergeben können, unserer Beurtheilung. Möglich wäre es immerhin, da die Sulfonalvergiftungen unter ganz ähnlichen Erscheinungen, wie wir sie hier beobachtet haben, verliefen. Und wäre dem so, dann hätten wir in der Wirkung des Trionals, ebenso wie bei Sulfonal, einen sehr verhängnissvollen Circulus vitiosus.

Ich will noch darauf aufmerksam machen, dass alle Fälle von Sulfonalvergiftung wie auch der vorliegende von Trionalintoxication weibliche Individuen betrafen. Sollte das nur Zufall sein? Weist doch Beyer (Archiv für Psychiatrie XXV, 2) darauf hin, dass nach seinen Beobachtungen unangenehme Erscheinungen von Trionalwirkung bei Weibern nach weit geringeren Mengen auftraten als bei Männern.

Wir sehen also, dass man mit der längeren Verabfolgung von Trional sehr vorsichtig sein muss, dass man immer auf den Urin achten und das Schlafmittel sofort aussetzen muss, wenn der Harn die charakteristische rothe Färbung (Löbisch vergleicht sie mit der einer alkoholischen Lösung von Drachenblutharz) annimmt; und dies gilt, wenn von Sulfonalwirkung auf Trionalwirkung ein Rückschluss gestattet ist, um so mehr, als nach Schäffer (Therapeutische Monatshefte 1893) das Erscheinen von Hämatoporphyrin im Urin eins der allerersten Zeichen der eingetretenen Vergiftung sein kann.