

Ueber Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harn.

Von

Prof. E. Salkowski.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

(Der Redaction zugegangen am 14. Januar 1891.)

In den Monaten Februar, April und Ende Juli 1890 gingen mir durch die Güte des Herrn Sanit.-Rath Dr. Jastrowitz drei von verschiedenen Patienten stammende Harnproben zu, welche durch ihre ganz eigenthümliche dunkle Farbe die Aufmerksamkeit erregt hatten. Besonders stark war die Färbung bei Harn I und III, etwas weniger ausgeprägt bei Harn II. Im Harnglase erschienen die Harne bei auffallendem Licht undurchsichtig, fast schwarz, in dünnen Schichten gelbroth bis braunroth. Die Nuance der Färbung lässt sich schwer durch einen Vergleich veranschaulichen, am ehesten könnte man sie mit der einer alkoholischen Lösung von Drachenblut-Harz vergleichen. Erhitzen zum Sieden änderte die Farbe nicht, abgesehen von einer geringfügigen Trübung bei Harn I in Folge eines minimalen Eiweißgehaltes. Dass die Färbung nicht von Oxyhämoglobin oder Methämoglobin herrührte, hatte College Jastrowitz schon festgestellt.

Die eigenthümlichen Absorptionserscheinungen, welche die Harne nach passender Verdünnung mit dem mehrfachen Volumen Wasser bei der spectroscopischen Untersuchung darboten, sowie die Aenderung derselben beim Ansäuern führten alsbald auf die Vermuthung, dass die Färbung des Harns

von einem Gehalt an Hämatoporphyrin herrühren möchte. Die Frage der Identität oder Nichtidentität des vorliegenden Harnfarbstoffstoffs mit Hämatoporphyrin habe ich durch eine möglichst genaue Vergleichung der pathologischen Harne mit normalem Harn, welcher mit etwas salzsaurem Hämatoporphyrin versetzt war, zu entscheiden gesucht. Eine kleine Quantität eines Originalpräparates von krystallisirtem salzsaurem Hämatoporphyrin, welches ich der Güte von Herrn Prof. Nencki verdanke, ermöglichte diese Vergleichung ohne Schwierigkeit.

1. Das spectroscopische Verhalten.

Alle drei Harne absorbirten, direct untersucht, das Spectrum vollständig bis auf einen Theil des Roth und Gelb; bei passender Verdünnung hellte sich das Spectrum auf und liess nunmehr drei Streifen erkennen, deren Lage aus der beigefügten Tabelle (S. 288) ersichtlich ist. Ausser diesen war noch eine schwache Absorption links von der Linie D im Roth erkennbar, welche nach Zusatz von Ammoniak an Deutlichkeit zunahm, während die zweite Linie, vom Roth aus gerechnet, dadurch etwas verschwommener wurde.

Beim Ansäuern mit Salzsäure traten die beiden ausserordentlich charakteristischen Absorptionsstreifen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung hervor, die ebenso, wie die der alkalischen resp. nahezu neutralen Lösung von Hoppe-Seyler¹⁾ beschrieben, von Nencki und Sieber²⁾, denen zuerst die Darstellung dieses Farbstoffes in Form krystallisirter Verbindungen gelang, bestätigt sind. Die Lage der beiden Streifen, die schärfere Begrenzung, grössere Intensität und grössere Breite des zweiten, rechts gelegenen Streifens, sowie endlich der Umstand, dass sich an derjenigen Seite des breiten Streifens, welcher dem Roth zugekehrt ist, noch ein schwaches, ziemlich schmales, aber ziemlich gut begrenztes Absorptions-

¹⁾ Tübinger med.-chem. Untersuchungen, 1871, S. 528.

²⁾ Nencki und Sieber: Ueber das Hämatoporphyrin, Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss., XCVII, Abth., II^b, Febr. 1888.

Tabelle über die Lage der Absorptionsstreifen¹⁾.

Harn mit salzsaurem Hämato-porphyrin.	Harn I.	Harn II.	Harn III.	Wässrige Lösung von salzsaurem Hämato-porphyrin, stark sauer.	Gereinigter Kalk-niederschlag aus I in verdünnter Salzsäure.	Bleinieder-schlag aus III mit HCl-haltigem Alkohol.
Direct untersucht, schwach sauer			—	—	—	—
92—95	zweifelhaft	Andeutung von Streifen bei 90	—	—	—	—
102—108	102—108	100—104	—	—	—	—
110—115	113—117	110—115	—	—	—	—
122—130	124—130	121-129 ²⁾	—	—	—	—

Mit Salzsäure angesäuert.

97—100	97—100	97—100	97—100	97-100 ³⁾	96-100 ⁴⁾	97—100
107—112	105—111	105—111	105 - 110	107—113	106—112	105—110

Durch Zusatz von Ammoniak alkalisch gemacht.

92—95 ⁵⁾	92—95 deutlich	92—95 deutlich	92—95 schwach	90—93	91—93	92—95
100—104	sehr schwach. Absorption bei 100	schwache Absorption bei 100	101—105	100—105	101—106	101—105
109—113	111—115	111—115	110—116	109—113	109—115	112—116
120—130	122-129 ⁶⁾	122—129	122—130	121—128	122—129	122-130 ⁷⁾

¹⁾ Na = 100 der Skala, Sr λ = 146—147 K α = 72.

²⁾ Nach Violet undeutlich begrenzt.

³⁾ Schwache Absorption zwischen 103 und 107 mit Verstärkung bei 103, so dass der Eindruck entsteht, als ob bei 103 ein dritter schmaler Streifen liegt.

⁴⁾ Schwache Absorption zwischen 103 und 106.

⁵⁾ Bedeutend stärkere Absorption, wie ohne Ammoniak.

⁶⁾ Der Zusatz von Ammoniak bewirkt ausser den aus der Tabelle ersichtlichen Veränderungen noch: a) Aufhellung des Raumes zwischen dem 3. und 4. Streifen, b) Aufhellung des Spectrums hinter dem 4. Streifen nach Violet hin.

⁷⁾ Grenze nach Violet sehr undeutlich.

band unmittelbar anschliesst¹⁾, machen die Absorptionserscheinungen des salzsauren Hämatoporphyrins so ausserordentlich charakteristisch, dass diese Streifen fast allein schon zur Diagnose des Hämatoporphyrins ausreichen.

Der mit salzsaurem Hämatoporphyrin versetzte Harn zeigte bei der directen Untersuchung 4 Absorptionsstreifen, von denen der erste links, d. h. rothwärts von der Linie D gelegene sehr schwach war, bei Zusatz von Ammoniak an Deutlichkeit zunahm, nach dem Ansäuern mit Salzsäure die beiden Streifen des salzsauren Hämatoporphyrins. Eine geringe Abweichung in den Spectralerscheinungen bestand insofern, als eine wesentliche Abschwächung des zweiten Streifens (vom Roth her gerechnet) bei Ammoniakzusatz in dem Controllharn nicht zu bemerken war. Da der pathologische Harn augenscheinlich — nämlich seiner Farbe nach zu schliessen — noch andere Farbstoffe enthielt, auch trotz Filtriren nicht völlig klar war, so ist es nicht auffallend, dass sein Spectralbild kein so reines war, wie bei dem Controllharn: namentlich bestand zwischen dem 3. und 4. Streifen (immer vom Roth aus gerechnet) noch einige Absorption, ferner war die Begrenzung des 4. Streifen nach dem Violet hin keine ganz scharfe. Diese diffusen Absorptionen hellten sich bei Ammonzusatz erheblich auf und das ganze Spectrum des Harns gewann dadurch an Deutlichkeit und Prägnanz.

Es könnte vielleicht Befremden erregen, dass der Harn trotz saurer Reaction nicht das Spectrum des sauren, sondern das des alkalischen Hämatoporphyrins zeigte, allein Nencki und Sieber geben schon an, dass die alkalische Lösung des Hämatoporphyrins mit Essigsäure angesäuert, 4 Streifen zeigt und die beiden Absorptionsstreifen des Hämatoporphyrins nur dann zu beobachten sind, wenn die Lösung freie Salz-

¹⁾ Man könnte auch sagen: Der breite Streifen besteht aus 2 Theilen, einem breiteren, schärferen und dunkleren, nach Blau hin liegenden, und einem schmäleren, schwächeren, nicht so gut begrenzten, nach Roth hin liegenden. Stokvis (siehe weiter unten) spricht geradezu von 3 Streifen der Lösung des Hämatoporphyrins in saurer Lösung.

säure enthält. Das ist nun zwar streng genommen der Fall, wenn man einen sauer reagirenden Harn mit salzsaurem Hämatoporphyrin versetzt, es ist indessen wohl erklärlich, dass die Wirkung der Salzsäure in diesem Fall nicht hervortritt, sei es in Folge der starken Verdünnung, sei es in Folge von Bindung der Salzsäure an phosphorsaures Natron.

Vergleicht man die in der Tabelle für die Lage der Absorptionsstreifen angegebenen Zahlen, so findet man, dass eine vollkommene Uebereinstimmung zwischen dem Controllharn, den pathologischen Harnen und den aus diesen dargestellten farbstoffhaltigen Lösungen allerdings nicht stattfindet. Zum Zustandekommen dieser Differenzen tragen eine Reihe von Momenten bei:

1. Die meisten der in Betracht kommenden Absorptionsstreifen sind nicht so scharf begrenzt, dass dem subjectiven Ermessen nicht ein gewisser Spielraum gelassen wäre, um so mehr als die Wahrnehmung der Skalentheilstriche in den helleren Theilen des Spectrums nicht immer ganz leicht ist; das zeigen wiederholte unter genau denselben Bedingungen angestellte Ablesungen. Diese Schwierigkeit ist natürlich bei den pathologischen Harnen noch grösser, wie bei dem Controllharn, weil hier noch leichte Verdunkelungen zwischen den Streifen auftreten.
2. Die Lage der Absorptionsstreifen wechselt, wenn man, wie es hier der Einfachheit und Schnelligkeit wegen geschah, nicht Gefässe mit planparallelen Wänden, sondern Reagensgläser anwendet, um ein Geringes je nach der Stellung zum Spalt, welche man den Gläsern giebt.
3. Auch bei der Einstellung der Skala auf bestimmte Absorptionslinien der Emissionsspectren von Natrium, Kalium, Strontium ist eine grössere Genauigkeit als auf 1 bis 2 Theilstriche nicht erreichbar. Da die Beobachtungen nun mehrere Monate auseinander liegen, so musste die Skala wiederholt eingestellt werden; auch hierdurch mögen kleine Ungenauigkeiten in die Beobachtungen hineingelangt sein.
4. Endlich ist zu erwägen, dass das Hämatoporphyrin nach den Angaben von Nencki und Sieber «ein sehr delicates und leicht veränderlicher Körper» ist, und es ist nicht ausgeschlossen, dass

die Lage der Absorptionsstreifen einigermaßen von der Beimischung kleiner Mengen von Zersetzungsproducten beeinflusst wird.

Zieht man alle diese Umstände in Betracht, so wird man eine vollkommene Uebereinstimmung zwischen den Absorptionserscheinungen des reinen Hämatoporphyrins in Harn gelöst und den pathologischen Harnen nicht erwarten können, man wird vielmehr zugeben müssen, dass geringe Unterschiede keinen hinreichenden Einwand gegen die Identificirung der Farbstoffe bilden, vorausgesetzt, dass sonst genügende Gründe für diese Annahme vorliegen. Es ist auch bemerkenswerth, dass die aus dem Harn erhaltenen Farbstofflösungen, von deren Darstellung weiter unten die Rede sein wird, eine grössere Uebereinstimmung der Spectraleigenschaften mit denen des Hämatoporphyrins zeigten, wie der Harn selbst.

2. Das Verhalten des Farbstoffs zu Lösungsmitteln.

Beim Schütteln des Harns mit Aether, Benzol, Chloroform, Essigäther, Amylalkohol geht kein Farbstoff in diese Lösungsmittel über. Wird der Harn vorher mit Salzsäure angesäuert, so bleibt das Verhalten zu Aether, Benzol, Chloroform dasselbe. Der Essigäther färbt sich schwach röthlich, der Amylalkohol gelbroth. Die Essigätherlösung zeigte bei der spectroscopischen Untersuchung bei Harn I den Absorptionsstreifen des Urobilins, bei Harn II und III nicht sicher. Der Amylalkoholauszug zeigte die beiden Absorptionsstreifen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung, bei Harn I ausserdem den Urobilinstreifen. Der Farbstoff geht sehr langsam in den Amylalkohol über: erst nach mehrtägigem Stehen erscheint die wässrige Schicht nur noch schwach gefärbt.

Der Controllharn — es ist darunter stets der mit Hämatoporphyrin versetzte Harn verstanden — verhielt sich ganz ebenso; namentlich war auch bei diesem auffällig, dass Amylalkohol den Farbstoff nur sehr langsam aufnahm.

3. Verhalten des Harns zu Reagentien. — Darstellung gereinigter Farbstofflösungen.

1. Bei Zusatz von Salzsäure erhielt die Farbe des Harns eine violette Nuance, bei Zusatz von Ammoniak wurde sie mehr gelb. Der Controllharn verhielt sich ebenso.

2. Bei starkem Kochen mit Salpetersäure blasst die Farbe etwas ab, ist jedoch selbst durch rauchende Salpetersäure nicht ganz zu zerstören, schliesslich wird der Harn gelb. — Der Controllharn verhielt sich ebenso.

3. Beim Erhitzen mit Zinkstaub + Natronlauge wird die Farbe des Harns heller, schliesslich citronengelb oder noch heller, der Harn I zeigte alsdann immer noch den Absorptionsstreifen des Urobilins, bei II und III war derselbe in der alkalischen Lösung nicht bemerkbar.

Die abfiltrirten Lösungen blieben beim Stehen an der Luft unverändert, erneute Oxydation trat nicht ein, dagegen färbten sie sich nach dem Ansäuern mit Salzsäure allmähig mehr und mehr röthlich. Nach 24stündigem Stehen zeigte I die beiden Streifen des Hämatoporphyrins und eine Verdunkelung in der Gegend des Urobilinstreifens, II nur eine Andeutung des Urobilinstreifens, III gleichfalls eine Andeutung desselben und ausserdem die beiden Streifen des Hämatoporphyrins. — Zusatz von Ammoniak und Chlorzink zu diesen Lösungen bewirkte bei II und III keine Fluorescenz, bei I ist dieser Zusatz versäumt worden.

Der Controllharn wurde beim Behandeln mit Zinkstaub + Natronlauge gleichfalls hellgelb und zeigte keine Absorptionsstreifen. Das Filtrat blieb beim Stehen an der Luft unverändert, nach dem Ansäuern wurde es allmähig roth und zeigte nach 24 Stunden die beiden Streifen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung in ausgezeichneter Weise.

4. Nach den Beobachtungen von Nencki und Sieber wird das Hämatoporphyrin durch Behandlung mit Zinn + Salzsäure zu einem Körper reducirt, welcher die grösste Aehnlichkeit mit Urobilin hat, mit ihm den Absorptionsstreifen

und die grüne Fluorescenz in ammoniakalischer Lösung bei Zusatz von Chlorzink theilt.

In dem Controllharn gelang diese Reduction zwar insoweit, als derselbe beim Behandeln mit Zinn + Salzsäure gelbroth wurde, dagegen kam der Absorptionsstreifen des Urobilins nicht zur Beobachtung. Die Angaben von Nencki und Sieber beziehen sich übrigens auf die Reduction einer alkoholischen Lösung.

Die pathologischen Harne verhielten sich ähnlich, jedoch etwas abweichend und unter sich nicht ganz übereinstimmend. Alle drei Harne wurden beim Behandeln mit Zinn + Salzsäure gelbroth und absorbirten den grössten Theil des Spectrums: nach passender Verdünnung zeigte I den Absorptionsstreifen des Urobilins, wahrscheinlich indessen vom präformirten Urobilin abhängig, II und III eine starke Verdunkelung in der Gegend des Urobilins, jedoch keinen scharf begrenzten Absorptionsstreifen.

Die Farbe der (sauren) Lösungen glich täuschend der einer Lösung von möglichst reinem Urobilin: die Lösungen zeigten die charakteristische rothe Färbung an den Rändern der Flüssigkeit und wurden bei starker Verdünnung, ebenso wie eine Lösung von Urobilin, rosenroth; auf Zusatz von Ammoniak wurde in allen Lösungen die Farbe rein gelb. Fluorescenz trat jedoch auf Zusatz von Chlorzink nicht ein.

5. Neutrales Bleiacetat fällt aus allen Harnen den Farbstoff völlig aus: die Filtrate waren farblos oder leicht gelblich. Beim Behandeln des ausgewaschenen Bleiniederschlags mit salzsäurehaltigem Alkohol resultirte eine rothe Lösung, welche die beiden Streifen des sauren Hämatoporphyrins, resp. nach Zusatz von Ammoniak 4 Streifen zeigte. Amylalkohol nahm aus der sauren, mit Wasser verdünnten Lösung den Farbstoff nur langsam und schwierig auf, die amyalkoholische Lösung zeigte, direct untersucht, 2 Streifen, als sie aber durch wiederholtes Schütteln mit mehrfach erneuerten Portionen Wasser von überschüssiger Säure befreit war, liess sie die 4 Streifen des neutralen Hämatoporphyrins erkennen.

Der Amylalkohol nimmt übrigens beim Schütteln nicht allein Hämatoporphyrin auf, denn in einem gewissen Zeitpunkt ist der Amylalkohol stärker gefärbt, wie die darunter befindliche wässrige Lösung, und giebt trotzdem schwächere Absorptionsstreifen wie diese. Ausserdem ist in diesem Zeitpunkt die wässrige saure Lösung rein rothviolett gefärbt, die Amylalkohollösung dagegen bräunlich.

Der Controllharn verhielt sich bezüglich der Fällbarkeit u. s. w. ganz ebenso.

6. Der rothe Farbstoff des Harns ist fällbar durch alkalische Chlorbaryumlösung (gleiche Vol. Barytwasser und 10procentige Chlorbaryumlösung), sowie durch Chlorcalcium + Ammoniak oder Natriumcarbonat. Eine vollständige Entfärbung des Harns findet bei diesen Fällungen nicht statt. Die durch Behandeln der ausgewaschenen Niederschläge mit salzsäurehaltigem Alkohol erhaltenen Lösungen sind ausgezeichnet durch ihre reine rothviolette Farbe und die Prägnanz der Absorptionserscheinungen, sie sind daher auch besonders geeignet zur Demonstration des Hämatoporphyrins im Harn und zum Nachweis desselben; ich komme auf diesen Punkt weiter unten noch einmal zurück.

Aus der Kalkfällung lässt sich leicht ein haltbares Farbstoffpräparat herstellen. Zu diesem Behufe macht man die filtrirte Lösung, welche aus der Behandlung des Kalkniederschlags mit salzsäurehaltigem Alkohol resultirt, mit Ammoniak alkalisch: der entstehende voluminöse, der Hauptsache nach aus Calciumphosphat bestehende, Niederschlag ist braunroth gefärbt durch Beimischung von Hämatoporphyrincalcium. Man filtrirt denselben ab, wäscht mit Wasser bis zum Verschwinden oder fast völligen Verschwinden der Chlorreaction, dann mit Alkohol und Aether, trocknet über Schwefelsäure. Eine sehr geringe Quantität dieses Niederschlages, der beim Erhitzen im Reagensglas reichlich Pyrrholdämpfe entwickelt, giebt mit salzsäurehaltigem Alkohol oder verdünnter Salzsäure übergossen eine rothviolette Lösung mit den charakteristischen Absorptionsstreifen. Bei Zusatz von Ammoniak scheidet sich zwar Calciumphosphat sammt dem Farbstoff in der gelb-

gewordenen Flüssigkeit aus, die 4 Absorptionsstreifen sind aber trotzdem recht gut zu beobachten.

7. Eine Quantität des Harns I wurde auf dem Wasserbad eingeengt und mit Alkohol absolut. gefällt. Der rothe Farbstoff ging nicht in den Alkoholauszug über, dieser erschien vielmehr von röthlicher Farbe und zeigte bei der spectroscopischen Untersuchung einen intensiven Urobilinstreifen; auf Zusatz von Ammoniak und Chlorzink nebst etwas Wasser trat starke grüne Fluorescenz ein, sowie die charakteristische, wenn auch geringe Verschiebung des Absorptionsstreifens nach Roth hin. In dem Harn I ist also Urobilin präformirt enthalten und zwar in ziemlich erheblicher Menge, möglicherweise auch noch mehr durch Eindampfen entstanden, wiewohl diese Annahme wenig wahrscheinlich ist. Ob es sich um das gewöhnliche Urobilin handelt, oder um den von Hoppe-Seyler¹⁾ durch Einwirkung von Zinn + Salzsäure auf Hämatin in alkoholischer Lösung enthaltenen Farbstoff, oder den von Nencki und Sieber aus ihrem Hämatoporphyrin auf demselben Wege dargestellten Farbstoff, muss einstweilen dahingestellt bleiben.

Der Alkoholniederschlag wurde abfiltrirt, mit Alkohol absolut. bis zum Verschwinden jeder Spur von Färbung gewaschen, dann mit Aether nachgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Er bildete, so dargestellt, ein trockenes braunrothes Pulver, welches sich in Wasser leicht und mit tief braunrother Farbe löste. Die Lösung reagierte neutral, zeigte dieselben Absorptionserscheinungen, wie der Harn; auf Säurezusatz nahm die Lösung einen mehr rothvioletten Farbenton an.

Da das Hämatoporphyrin in Wasser unlöslich ist, sah ich anfangs in dem angegebenen Verhalten des Farbstoffs zu Alkohol und Wasser einen Widerspruch zu der Annahme, dass der Farbstoff mit Hämatoporphyrin identisch sei. Es ergab sich indessen bald, dass der Niederschlag eine Alkali-Verbindung des Hämatoporphyrins darstellt resp. enthält,

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. VII, S. 1065.

welche in Wasser löslich ist. Eine sehr kleine Quantität des Niederschlages lieferte beim Veraschen eine stark alkalisch reagirende, mit Säure brausende, in Wasser leicht lösliche Asche, in welcher ausserdem natürlich Chloride enthalten waren.

In einem trocknen Reagensglas erhitzt, lieferte der Alkoholniederschlag reichlich Pyrrholdämpfe, welche einen mit Salzsäure angefeuchteten Fichtenspahn kirschroth färbten.

Mit Harn II und III ist das Eindampfen und Fällen mit Alkohol nicht ausgeführt, weil der Farbstoff durch diese Manipulation augenscheinlich doch etwas verändert war.

Eine kleine Quantität des Controllharns verhielt sich beim Eindampfen und Fällen mit Alkohol nicht ganz ebenso, trotzdem der Harn vorher mit Natriumcarbonat neutralisirt war. Der Alkoholniederschlag, abfiltrirt und sorgfältig mit Alkohol gewaschen, gab an salzsäurehaltigen Alkohol zwar Hämatoporphyrin ab, aber dasselbe fand sich nicht nur im Niederschlag, sondern auch im Alkoholauszug.

Fasst man alle beobachteten Erscheinungen zusammen, so kann es, meiner Ansicht nach, keinem Zweifel unterliegen, dass die untersuchten Harne sämtlich Hämatoporphyrin enthielten, und zwar I und III in erheblicher, II in geringerer Quantität. Der einzige, auch nicht durchgreifende Unterschied, der sich zwischen dem Verhalten des pathologischen Harns und des Controllharns ergeben hat, das etwas verschiedene Verhalten des eingedampften Harns zu Alkohol, kann als entscheidender Grund gegen die Annahme der Identität wohl nicht geltend gemacht werden: es können sehr wohl in dem pathologischen Harn besondere, die Fällbarkeit des Farbstoffs begünstigende Bedingungen vorhanden gewesen sein, die sich zur Zeit noch nicht übersehen lassen. Ich glaube daher behaupten zu dürfen, dass der rothe Farbstoff der Harne mit Hämatoporphyrin identisch ist, wenn auch der letzte, entscheidende Beweis, die Reindarstellung und Analyse desselben, noch aussteht. Die Darstellung des Farbstoffs konnte nicht ernstlich in Angriff genommen werden, weil mein

Material durch die zahlreichen Versuche zu sehr reducirt war. In Anbetracht der von Nencki und Sieber hervorgehobenen leichten Veränderlichkeit des Hämatorporphyrins würde die Darstellung allerdings nicht unerhebliche Schwierigkeiten bereiten, indessen glaube ich doch, dass sie, wenn man über grössere Quantitäten verfügt, unter Benutzung der Calciumverbindung gelingen würde.

Es sei mir gestattet, noch mit einigen Worten auf den Nachweis des Hämatorporphyrins im Harn für klinische Zwecke einzugehen. Naturgemäss kann es sich dabei nur um die Frage handeln, wie man möglichst schnell und einfach aus dem Harn eine Farbstofflösung herstellt, welche ein möglichst prägnantes und reines Absorptionsspectrum liefert. Nach meinen Erfahrungen ist hierzu am meisten die Baryt- und die Kalkfällung geeignet. Man verfährt zweckmässig folgendermassen:

Circa 30 ccm. Harn werden mit alkalischer Chlorbaryumlösung (Gemisch gleicher Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und Chlorbaryumlösung 1 : 10) vollständig ausgefällt, der Niederschlag einige mal mit Wasser, dann einmal mit Alkohol absolut. gewaschen, der Alkohol möglichst abtropfen gelassen. Den feuchten Niederschlag bringt man in eine kleine Reibschale, setzt etwa 6 bis 8 Tropfen Salzsäure und eventuell noch so viel Alkohol absolut. hinzu, dass ein dünner Brei entsteht, verreibt gut, lässt einige Zeit stehen oder erwärmt gelinde auf dem Wasserbad und filtrirt durch ein trocknes Filter. Liefert die Mischung zu wenig Filtrat, so wäscht man mit etwas Alkohol nach, jedoch ist es zweckmässig, im Ganzen nicht mehr wie 8—10 ccm. Alkoholauszug herzustellen. — Man kann auch den Farbstoff aus dem mit Wasser und Alkohol gewaschenen Niederschlag durch wiederholtes Aufgiessen eines erwärmten Gemisches aus etwa 10 ccm. Alkohol absolut. und 6—8 Tropfen Salzsäure ausziehen. — Bei Gegenwart von Hämatorporphyrin im Harn ist der Alkoholauszug roth gefärbt und zeigt die beiden charakteristischen Absorptionstreifen des Hämatorporphyrins in saurer Lösung. Macht man die Lösung ammoniakalisch,

so nimmt sie einen gelblichen Farbenton an und zeigt nunmehr die 4 Absorptionsstreifen des Hämatoporphyrins in alkalischer Lösung. Eine bei Zusatz von Ammoniak etwa auftretende Trübung ist durch geringen Zusatz von Wasser oder, wenn die Trübung dabei bleibt, durch Filtriren zu beseitigen.

Eine Verwechslung mit anderen Farbstoffen erscheint bei diesem Verfahren vollständig ausgeschlossen. Es gelang so noch der Nachweis in einem Gemisch, das zu $\frac{9}{10}$ aus normalem Harn, zu $\frac{1}{10}$ aus Harn III bestand. Dies scheint aber die Grenze zu sein; bei noch stärkerer Verdünnung ist der Alkoholauszug zwar auch noch röthlich gefärbt, giebt aber keine deutlichen Absorptionsstreifen mehr. Ebenso fällt natürlich die Probe bei normalem Harn negativ aus.

Auch die Fällung mit Chlorcalcium + NH_3 oder Na_2CO_3 ist anwendbar, schien mir jedoch weniger fein.

Für einen noch geringeren Gehalt an Hämatoporphyrin geht man zweckmässiger vom Bleiniederschlag aus. In 240 ccm. normalen Harns, welcher mit 10 ccm. des Harns III versetzt worden war, gelang der Nachweis auf folgendem Wege:

Der Harn wurde mit basischem Bleiacetat völlig ausgefällt, der Niederschlag abfiltrirt, mehrmals mit Wasser, dann einmal mit Alkohol absolutus gewaschen, dann mit starkem salzsäurehaltigem Alkohol in der Reibschale verrieben, nach einigen Stunden filtrirt. Das dunkelgefärbte Filtrat, dessen Quantität durchschnittlich 30 ccm. betrug, wurde mit Ammoniak neutralisirt, dann mit alkalischer Barytlösung vollständig ausgefällt, der Barytniederschlag wie vorher behandelt. Das Volumen des salzsauren Alkoholauszugs ist möglichst gering einzurichten, es darf nicht mehr wie einige Cubikcentimeter betragen.

Normaler Harn ergiebt, so behandelt, kein Hämatoporphyrin, über pathologische Harne, z. B. Fieberharne, habe ich keine Erfahrungen, es dürfte sich aber wohl der Mühe lohnen, namentlich gewisse Fieberharne darauf zu untersuchen, die sich durch ihre gelbrothe Farbe auszeichnen, ohne dass

man in ihnen einen entsprechend hohen Gehalt an Urobilin findet. Mir standen solche Harne nicht zur Verfügung.

Um zu einer Vorstellung zu gelangen, wie viel Hämoporphyrin etwa in den pathologischen Harnen enthalten sein könnte, wie weit also die Möglichkeit des Nachweises geht, verfuhr ich folgendermassen:

100 cbcm. des Harns I¹⁾, welcher durch Erhitzen im Dampfstrom sterilisirt und im Kolben mit Watteverschluss aufbewahrt worden war, wurden mit Chlorcalciumlösung völlig gefällt und mit Natriumcarbonat leicht alkalisirt, filtrirt. Das dunkelgelbe Filtrat zeigte keine Absorptionsstreifen. Der Niederschlag wurde so lange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser sich chlorfrei erwies, dann mit Alkohol absolut. gewaschen, der Niederschlag durch Aufgiessen von salzsäurehaltigem Alkohol gelöst, das alkoholische Filtrat mit Wasser versetzt, mit Ammoniak neutralisirt, filtrirt. Das Filtrat war kaum gefärbt. Der Niederschlag wurde wieder bis zum Verschwinden der Chlorreaction mit Wasser gewaschen, dann mit Alkohol und Aether, über Schwefelsäure getrocknet, dann bei 110—120°. Das Gewicht des so aus 100 cbcm. erhaltenen Pulvers betrug 0,353 gr.

0,2676 gr.²⁾ desselben hinterliessen bei anhaltendem Glühen 0,2016 gr. Rückstand, dessen Gewicht sich beim Abdampfen mit Ammoniumcarbonat und erneutem Glühen nicht merklich änderte. Die organische Substanz des Niederschlages betrug somit 0,0660 gr. = 24,7%.

0,1444 gr. eines auf demselben Wege aus einer nicht näher bestimmten Quantität des Harns III dargestellten und bei 110—120° getrockneten Niederschlages gab 0,1116 unbrennlichen Rückstand, enthielt also 22,7% organische Substanz.

¹⁾ Von Harn III war leider keine hinreichende Quantität mehr vorhanden.

²⁾ Es bedarf einer Erklärung, warum nicht die ganze Quantität des erhaltenen Niederschlages zur Bestimmung des Glühverlustes verwendet ist. Die Erklärung liegt darin, dass nach früheren Beobachtungen die Veraschung sehr schwer vollständig zu erreichen ist, wenn man nicht den Niederschlag vorher äusserst fein zerrieben hat.

In dem Niederschlage aus 100 ccm. Harn I war somit 0,0871 gr. organische Substanz vorhanden, es konnte also keinesfalls mehr Hämatoporphyrin darin sein, da dieses durch das eingeschlagene Verfahren vollständig oder doch nahezu vollständig ausgefällt war¹⁾. In der angewendeten Mischung von 10 ccm. Hämatoporphyrinharn und 240 ccm. normalem Harn, in welchem das Hämatoporphyrin durch vorgängige Fällung mit basischem Bleiacetat noch nachweisbar war, war somit nicht mehr wie 0,0087 gr. Hämatoporphyrin enthalten oder 0,035 pro Mille.

Nicht ganz unerwähnt möchte ich lassen, dass sowohl in Harn I wie II²⁾ noch Anzeichen eines zweiten abnormen Farbstoffs beobachtet wurden; auf diese Anzeichen stiess ich auf folgendem Wege:

Um zu einem phosphorsäurefreien Kalkniederschlag des Farbstoffs zu gelangen, versetzte ich 100 ccm. Harn nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser mit Magnesiämischung: der entstehende Phosphatniederschlag fixirte nur sehr wenig Farbstoff. Das ammoniakalische Filtrat wurde mit Chlorecalcium und etwas Natriumcarbonat gefällt. Das Filtrat von diesem Niederschlage, das noch ziemlich stark gefärbt war, wurde mit Salzsäure genau neutralisirt, mit Chlorzink versetzt, dann mit Natriumcarbonat alkalisirt und erwärmt: es entstand ein grösstentheils aus Zinkcarbonat bestehender Niederschlag, welcher eine beträchtliche Quantität eines gelben Farbstoffs fixirte; ausgewaschen und getrocknet bildete dieser Zinkniederschlag ein feines rehfarbenes oder dunkelischabelfarbiges Pulver, das sich sowohl in Alkali (Natronlauge, Ammoniak), als auch in Salzsäure mit grosser Leichtigkeit löste. Die ammoniakalische Lösung zeigte keine Spur von Fluorescenz.

Bei der spectroscopischen Untersuchung zeigte die dunkelgelbe klare Natronlösung zwei schwache Absorptionsstreifen

¹⁾ Wenn man über eine hinreichende Quantität reinen Hämatoporphyrins verfügt, wird man natürlich ein colorimetrisches Verfahren vorziehen, resp. versuchen.

²⁾ Harn III ist nicht nach dieser Richtung untersucht.

bei 100—102 und von 109—113. Der zweite Streifen war etwas besser begrenzt wie der erste, aber keineswegs scharf. Von 125 ab war das Spectrum absorbiert. Beim Ansäuern wurde die Lösung heller, der erste Streifen nur noch ganz schwach angedeutet, der zweite Streifen etwas nach Roth hin verschoben.

Ein in seiner Eigenschaft ganz gleicher Zinkniederschlag wurde aus Harn II erhalten, als der Harn direct mit Chlorcalcium + Na_2CO_3 gefällt und das Filtrat dann wie oben behandelt wurde.

Was den oben erwähnten Kalkniederschlag betrifft, so gelang es nicht, aus demselben eine nennenswerthe Quantität von Hämatoporphyrincalcium zu erhalten. Als der gut gewaschene Niederschlag, wie gewöhnlich, in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung ammoniakalisch gemacht wurde, blieb ein grosser Theil des Farbstoffs in Lösung, nur wenig fiel aus. Beim Auswaschen dieses Niederschlages wurde das Waschwasser allmählig fast farblos, dann aber fing es an, sich mehr und mehr zu färben, so dass auf dem Filter schliesslich nur ein Minimum von Substanz übrig blieb. Das gefärbte Waschwasser gab mit Alkohol einen roth gefärbten Niederschlag. Möglicherweise eröffnen diese Wahrnehmungen einen Weg, zu einem reineren Präparat zu gelangen. Ohne ein grösseres Material würden indessen die Versuche aussichtslos sein.

Die vorstehenden Beobachtungen über das Vorkommen von Hämatoporphyrin im Harn sind nicht ganz isolirt. Allerdings ist das Hämatoporphyrin bisher nicht mit Sicherheit im Harn nachgewiesen, ja abgesehen von der allerneuesten Zeit das Vorkommen desselben im Harn auch nicht behauptet worden, es liegen aber doch Beobachtungen über roth gefärbte Harne vor, in welcher die rothe Färbung aller Wahrscheinlichkeit nach durch Hämatoporphyringehalt bedingt war, während von den Autoren selbst nur eine Aehnlichkeit, nicht aber Identität mit Hämatoporphyrin angenommen ist.

Zunächst hat, wie ich dem durch seine ausserordentliche Vollständigkeit ausgezeichneten Buche von Huppert¹⁾ entnehme, Neusser im Jahre 1881 zwei blutrothe Harne beobachtet, welche wahrscheinlich Hämatoporphyrin enthielten. Was die Abweichungen des fraglichen Harnfarbstoffs vom Hämatoporphyrin betrifft, so ist die wesentlichste die, dass Neusser's Farbstoff aus der sauren Alkohollösung (aus dem Bleiniederschlag erhalten) beim Schütteln mit Chloroform in dieses überging, während Hämatoporphyrin in Chloroform nicht löslich ist. Die Controllversuche, die ich daraufhin mit Harn III und II anstellte, hatten ein sehr auffälliges Resultat. Beide Harne wurden, da inzwischen alkalische Reaction eingetreten war (bei III nur sehr schwach), mit Salzsäure genau neutralisirt, dann mit basischem Bleiacetat gefällt. Die ausgewaschenen Bleiniederschläge wurden in je einem Versuch mit schwefelsäurehaltigem Alkohol ausgezogen, in einem andern mit salzsäurehaltigem. Das Ergebniss war folgendes:

1. Harn III. Aus dem schwefelsäurehaltigen alkoholischen Auszug nahm Chloroform beim Schütteln damit unter Wasserzusatz keinen Farbstoff auf, dagegen ging aus dem salzsäurehaltigen Auszug, welcher zufällig einen Tag gestanden hatte, reichlich Farbstoff in das Chloroform über. Dasselbe sah braunroth aus und zeigte die 4 Absorptionstreifen des Hämatoporphyrins in neutraler Lösung.

2. Harn II. Weder aus dem salzsäurehaltigen, noch aus dem schwefelsäurehaltigen Auszug nahm Chloroform die geringste Spur Farbstoff auf.

Es kommen also unter anscheinend ganz gleichen Verhältnissen Abweichungen in dem Verhalten des Farbstoffs zu Chloroform vor, für die sich eine bestimmte Erklärung bisher nicht geben lässt. Wenn man den Alkoholauszug mit Chloroform vermischt, so tritt natürlich zuerst eine vollständige Durchmischung beider Flüssigkeiten ein: erst nach dem Zusatz von Wasser bilden sich zwei Schichten. Es ist nun wohl

¹⁾ Analyse des Harns, 9. Aufl., von Neubauer u. Vogel, 1889, S. 312; auch Maly's Jahresb. f. 1881, S. 188.

denkbar, dass der Alkoholgehalt des Chloroforms je nach der Reichlichkeit des Wasserzusatzes resp. schnellerem oder langsamerem Zusetzen von Wasser ein etwas wechselnder ist und sich so die Differenzen der Löslichkeit des Farbstoffs erklären. Wie dem nun aber auch sein mag, jedenfalls geht aus den mitgetheilten Beobachtungen hervor, dass auf vereinzelte Abweichungen in dem Verhalten des Farbstoffs zu Lösungsmitteln kein allzu grosses Gewicht gelegt werden darf.

Weiterhin hat Stokvis¹⁾ eine recht genaue Beschreibung eines dunkelrothen Harns, sowie des aus demselben durch Dialyse und Fällung mit Alkohol dargestellten Farbstoffs, namentlich bezüglich des Spectralverhaltens, geliefert. Stokvis hebt die Aehnlichkeit seines Farbstoffes mit Hämatoporphyrin hervor, spricht sich jedoch gegen die Identität aus und zwar vor Allem aus folgenden Gründen:

1. Das spectroscopische Verhalten weicht nicht unbedeutend von dem des Hämatoporphyrins ab, wie auch aus den von Stokvis gegebenen Abbildungen hervorgeht. 2. Der Farbstoff geht selbst nach dem Zusatz von Säuren nicht in Chloroform, Amylalkohol und andere Lösungsmittel über, was Hämatoporphyrin nach Stokvis leicht thut. 3. Der Farbstoff, durch Dialyse und Alkoholfällung dargestellt, ist leicht löslich in Wasser, während Hämatoporphyrin in Wasser unlöslich ist.

Dagegen lässt sich nun Folgendes einwenden:

1. Was den ersten Punkt betrifft, so muss hervorgehoben werden, dass das Spectrum des ursprünglichen Harns (bei Stokvis), abgesehen von der mangelnden Abgrenzung des 4. Streifens nach dem Violet hin, vollständig mit dem einer neutralen oder essigsäuren Lösung von Hämatoporphyrin übereinstimmt. Das Spectrum des angesäuerten Harns zeigt allerdings abweichend von den gewöhnlichen Angaben für das Hämatoporphyrin nicht zwei Streifen, sondern drei, nämlich noch einen schmalen Streifen zwischen den beiden der

¹⁾ Over twe zeldsame kleurstoffen in urine van zieken. Nederl. Tijdschr. von Geneesk. 1889, II, S. 413.

Regel nach angegebenen. Wie schon bemerkt, giebt aber Stokvis an, dass auch das saure Hämatoporphyrin nicht zwei Streifen zeige, wie alle Autoren angeben, sondern in verdünnten Lösungen drei; ich habe gleichfalls schon oben bemerkt, dass man auch meiner Ansicht nach wohl von einem dritten Streifen sprechen kann, welcher sich dem zweiten breiten Streifen unmittelbar (an der nach dem Roth hin gerichteten Seite) anschliesst. Ich will noch hinzufügen, dass man an verdünnten Lösungen öfters eine wesentliche Verstärkung des linken Randes (nach Roth hin) dieses schwachen Absorptionsbandes bemerkt, so dass dann in der That das Bild entsteht, welches Stokvis auf seiner Tafel unter B als das des Harns, mit Salzsäure angesäuert, abbildet, nur mit dem Unterschied, dass die schwache Absorption, welche zwischen seinem zweiten und dritten Streifen liegt, in die Abbildung nicht aufgenommen ist. Was das spectroscopische Verhalten der von ihm dargestellten Farbstofflösungen betrifft, so ist es allerdings wesentlich abweichend, allein hier ist die Möglichkeit der Veränderung des «sehr delicates» Hämatoporphyrins nicht von der Hand zu weisen.

2. In Bezug auf den zweiten Punkt muss ich den Angaben von Stokvis auf Grund von Versuchen mit Nencki's Hämatoporphyrin widersprechen. In Chloroform ging dieses aus angesäuertes wässriger Lösung gar nicht, in Amylalkohol sehr schwer und langsam über. Entgegen der Ansicht von Stokvis sehe ich in dem Verhalten seines Farbstoffes zu Lösungsmitteln einen Grund mehr für die Identität desselben mit Hämatoporphyrin, und nicht dagegen.

3. Die abweichende Löslichkeit des Farbstoffs in Wasser ist schon oben besprochen: sie findet ihre Erklärung leicht darin, dass der Farbstoff im Harn als Alkaliverbindung enthalten und durch Alkohol als solche niedergeschlagen wird.

Endlich erhalte ich, eben mit der Zusammenstellung meiner Beobachtungen beschäftigt, Kenntniss von einer Mittheilung von J. E. Ranking und G. L. Pardington: Two cases of haemoporphyrin in the urine, *The Lancet*, 1890, II.

No. XII, S. 607. Diese Autoren beobachteten in zwei Fällen bei Frauen, von denen der eine tödtlich verlief, die Entleerung eines dunkelroth gefärbten, blutfreien Urins. Ueber die Natur dieses Farbstoffs äussern sich Russel, der nur den Urin des ersten Falles untersucht hat, einerseits, und Copeman und Mac Munn, welche beide Urine untersucht haben, andererseits, etwas verschieden.

Russel berichtet nur kurz: «Der Farbstoff ist augenscheinlich Hämatoporphyrin, das Spectrum desselben stimmt mit dem des Urins überein.»

Copeman und Mac Munn berichten, dass die Flüssigkeit ein Spectrum mit 4 oder 5 (sic!) Absorptionsstreifen gab, welches durch Ammoniak und Schwefelammon nicht geändert wurde, während verdünnte Schwefelsäure es in das Spectrum des sauren Hämatoporphyrins umwandelte. Die Absorptionsstreifen stimmten nicht ganz mit denen des Hämatoporphyrins überein, andererseits ist es auch nicht identisch mit dem von Mac Munn beschriebenen Urohämatoporphyrin.

Die Identität auch dieses Farbstoffs mit Hämatoporphyrin scheint mir kaum zweifelhaft.

Schliesslich noch ein Wort über die klinische Bedeutung der «Hämatoporphyrinurie». Bei der nahen Beziehung des Hämatoporphyrins zum Blutfarbstoff liegt der Gedanke nahe, dass die Ausscheidung erheblicher Quantitäten von Hämatoporphyrin für den Organismus nicht gleichgültig sein möchte, mag man nun mit Nencki und Sieber annehmen, dass das Hämatoporphyrin normaler Weise zum Aufbau des Blutfarbstoffs dient, oder dass, wie diese Autoren gleichfalls andeuten, Hämoglobin in der Leber unter Bildung von Hämatoporphyrin zerfallen kann. Welche Annahme man auch macht, in jedem Fall bedeutet die Ausscheidung von Hämatoporphyrin einen Verlust des Organismus an Blutfarbstoff. Ob dieser Verlust so bedeutend ist, dass er für den Organismus in Betracht kommt, lässt sich an der Hand einer Ueberschlagsrechnung wohl entscheiden.

Auf Grund der oben angeführten ungefähren Bestimmungen des Hämatoporphyrins kann man annehmen, dass

der Harn in 100 ccm. ungefähr 0,087 gr. Hämatoporphyrin enthält. Die tägliche Ausscheidung wird mit 0,87 gr. nicht zu hoch angenommen sein. Dem Hämatoporphyrin entspricht nach der von Nencki und Sieber angegebenen Umsetzungsgleichung annähernd dieselbe Quantität Hämatin. Da das Hämatin rund 9% Eisen enthält, das Hämoglobin nur 0,42%, so entsprechen 0,87 gr. Hämatoporphyrin etwa 18,5 gr. Hämoglobin. Den ganzen Hämoglobinvorrath kann man bei einem Individuum von 60–70 Kilo Körpergewicht auf etwa 600 gr. veranschlagen. Es würde also täglich etwa $\frac{1}{32}$ des Hämoglobinvorrathes ohne Ersatz zu Grunde gehen. Das ist allerdings kein sehr erheblicher Antheil, allein er fällt bei längerer Dauer der Hämatoporphyrin-Ausscheidung doch in's Gewicht, um so mehr, als die Affection nach den bisherigen Beobachtungen nur weibliche Individuen betrifft, deren Hämoglobinvorrath mit 600 gr. wohl etwas zu hoch veranschlagt sein möchte.

Mag nun der Verlust an Blutfarbstoff direct als Schädigung für den Organismus in Betracht kommen oder nicht, jedenfalls geht aus den bisherigen Beobachtungen hervor, dass die Hämatoporphyrinurie für das davon betroffene Individuum eine sehr ernstliche Erscheinung ist.

Berücksichtigt man nur die in neuester Zeit beschriebenen Fälle, so endete der von Stokvis beschriebene tödtlich, ebenso einer der beiden Fälle der englischen Autoren und einer der drei Fälle von Dr. Jastrowitz. Es sind also im Ganzen von sechs Fällen drei tödtlich verlaufen. Colleague Jastrowitz theilte mir nun mit, dass in allen drei von ihm beobachteten Fällen, welche gleichfalls ausschliesslich weibliche Individuen betrafen, Sulfonal in den gewöhnlich üblichen Dosen gebraucht worden war, ferner, dass beim Aussetzen des Sulfonals der Urin wieder die gewöhnliche Farbe annahm, endlich dass, als in einem dieser Fälle der Gebrauch des Sulfonals wieder aufgenommen wurde, der Harn sich auf's Neue dunkel färbte. Diese Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, dass die Entleerung dunkelbraunrothen Harns mit dem Sulfonalgebrauch in ursächlichem Zusammenhang steht, um

so mehr, als in diesen drei Fällen auch anderweitige abnorme Wirkungen des Sulfonals zur Beobachtung kamen, nämlich sehr starke Erscheinungen von Seiten des Digestionstractus (namentlich Stuhlverstopfung), Herzschwäche, allgemeine Schwäche und in einem Falle eine ausgesprochene Lähmung der Extensoren des Vorderarms, genau so, wie bei Bleilähmung. Da ganz dasselbe Sulfonal bei einer Reihe anderer Individuen, die es gleichzeitig erhielten, durchaus keine abnormen Wirkungen verursachte, so muss man annehmen, dass es sich in diesen drei Fällen um eine Idiosynkrasie gegen Sulfonal handelte, um eine abnorme Wirkung des Sulfonals, welche mit Zerfall von Hämoglobin unter Bildung von Hämatoporphyrin einhergeht.

Die Annahme, dass die Hämatoporphyrinurie in ursächlichem Zusammenhang mit dem Sulfonalgebrauch steht, gewinnt an Wahrscheinlichkeit noch weiter durch den Umstand, dass auch in dem Fall von Stokvis Sulfonal in Dosen von 1 gr. einige Tage gebraucht war, während allerdings in den beiden Fällen von Ranking und Pardington Gebrauch von Sulfonal nicht erwähnt ist¹⁾, und von Arzneimitteln nur im ersten Fall Acetanilid in Betracht kommt, von welchem einmal innerhalb 4 Stunden 20 grains eingenommen wurden.

Ob die Hämatoporphyrin-Ausscheidung nur eine Begleiterscheinung der abnormen Sulfonalwirkung ist oder mit dem tödtlichen Ausgang in directem Zusammenhang steht, d. h. ob das im Blut circulirende Hämatoporphyrin selbst deletär wirkt, muss vorläufig, so lange noch keine weiteren Beobachtungen vorliegen, unentschieden bleiben. Es liegt sehr nahe, zur Klärung Versuche mit Hämatoporphyrin an Thieren anzustellen. Derartige Versuche liegen bereits vor. Sie sind von Nencki und Sieber an zwei Kaninchen und einem Hund angestellt worden in der Absicht, das Verhalten des Hämatoporphyrins im Organismus kennen zu lernen. Von den

¹⁾ Ob man daraus schliessen kann, dass es nicht gebraucht ist, steht freilich dahin.

Kaninchen erhielt eines 0,4 gr., das zweite 1,5 gr. des Natriumsalzes subcutan. In beiden Fällen enthielt der Harn Hämatoporphyrin, das erste Thier blieb gesund, das zweite starb am 3. Tage. Der Harn dieses Thieres enthielt gleichzeitig Urobilin und Eiweiss. Der Hund — von 13 Kilo Körpergewicht — erhielt 0,7 gr. Hämatoporphyrin per os: der Harn enthielt kein Hämatoporphyrin, eine Allgemeinwirkung ist nicht angegeben, augenscheinlich also auch nicht vorhanden gewesen. — Nach diesen Versuchen scheint allerdings das Hämatoporphyrin, wenn überhaupt, nur in ausserordentlich grossen Dosen giftig zu sein. Allein zwingend ist dieser Schluss keineswegs. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die an einer Thierspecies gewonnenen Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf eine andere Species, also auch nicht auf den Menschen, übertragen werden dürfen. Für die Möglichkeit, dass eine Substanz auf den Menschen unendlich viel stärker wirken kann als auf Versuchsthiere, giebt es wohl kein schlagenderes Beispiel, als die Koch'sche Flüssigkeit gegen Tuberculose, von welcher nach Koch's Angaben Meerschweinchen 2 ccm. subcutan ohne merkliche Beeinträchtigung vertragen, während 0,25 ccm. beim Menschen schon bedrohliche Erscheinungen hervorrufen. Wir sind also für die weitere Klärung der Frage ganz vorwiegend auf weitere zufällige Beobachtungen von Menschen angewiesen, welche voraussichtlich jetzt, nachdem die Aufmerksamkeit auf die Ausscheidung von Hämatoporphyrin durch den Harn gelenkt ist, bei der Leichtigkeit des Nachweises des Hämatoporphyrins nicht ausbleiben werden. Der Umstand, dass in den Fällen von Ranking und Parlington kein Sulfonal gebraucht war, würde für eine giftige Wirkung des Hämatoporphyrins selbst sprechen.

Für die Anwendung des Sulfonals folgt aus den vorliegenden Beobachtungen, dass der Gebrauch desselben, namentlich bei weiblichen Individuen, dem Arzt die Pflicht auferlegt, auf die Farbe des Harns sorgfältig zu achten und dasselbe auszusetzen, sobald eine dunkle Färbung desselben eintritt. Ich bemerke dabei noch, dass nach persönlichen Mittheilungen von Jastrowitz der Harn zwar stark gefärbt

entleert wurde, aber doch bei Weitem nicht so dunkel, wie ich ihn erhielt, diese Färbung vielmehr erst beim Stehen an der Luft eingetreten war. Es scheint danach, dass wenigstens ein Theil des Hämatoporphyrins nicht als solches entleert wurde, sondern vermuthlich in Form eines Reductionsproductes, welches sich an der Luft allmählig zu Hämatoporphyrin oxydirte.

Herrn Collegen Jastrowitz sage ich für die freundliche Ueberlassung des Materials u. s. w. auch an dieser Stelle meinen besten Dank.