

# Beobachtungen am frischen Harn und Kot von Porphyrinpatienten.

Von

Hans Fischer.

(Aus dem Institut für angewandte medizinische Chemie zu Innsbruck.)<sup>1)</sup>

(Der Redaktion zugegangen am 22. März 1916.)

Vor einiger Zeit berichtete ich über das Urin- und Kotporphyrin,<sup>2)</sup> zwei Porphyrine, die aus pathologischem Harn bezw. Kot isoliert wurden. Herr Professor Müller, München, nahm nun den Patienten, von dem der Urin stammt, in seine Klinik auf, wodurch ich in die Lage gesetzt wurde, Urin wie Kot in frischem Zustand durch mehrere Monate hindurch zu untersuchen. Herrn Professor Müller bin ich für sein Entgegenkommen zu außerordentlichem Dank verpflichtet.

Was nun zunächst die Farbstoffe des Urins anlangt, so konnte auch hier neben dem charakteristischen Urinporphyrin das Kotporphyrin nachgewiesen werden, sodaß es sicher ist, daß das Kotporphyrin des Urins nicht etwa sekundär durch Fäulnis des Urinporphyrins entsteht. Auch dieser Befund spricht entschieden in dem Sinne, daß das Urinporphyrin das sekundäre Produkt ist, das durch Carboxylierung des Kotporphyrins entsteht.

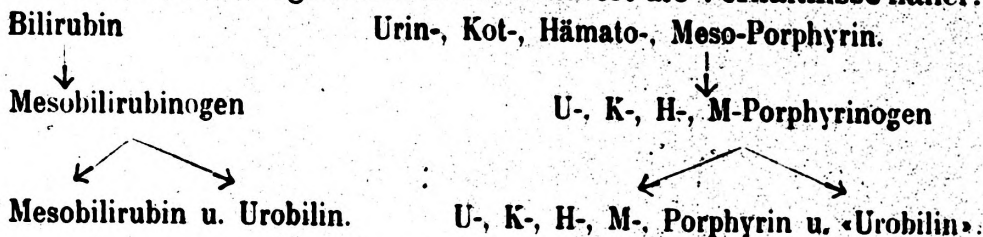
Der größte Teil des Farbstoffs ist in eiweißfreier Form vorhanden und wird durch Essigsäure niedergeschlagen. Ein Teil dieses Niederschlags ist dann in Methylalkohol-Salzsäure (trockener HCl) unlöslich, dies ist eine Farbstoff-Eiweißverbindung. Ob es sich hier um eine feste Verbindung handelt oder nur um Adsorption, ist schwer zu entscheiden. (Vgl. I. Mitteilung über Urinporph., Diese Zeitschr., Bd. 95, S. 56.) Ebenso bleibt nach der Veresterung ein in Chloroform unlöslicher Rest, den ich nicht näher untersucht habe.

Neben den beiden Porphyrinen wurde nun noch ein dritter Farbstoff von dem Aussehen des Hämatins beobachtet, der übrigens auch schon von früheren Autoren erwähnt worden ist. Dieser Farbstoff hat jedoch mit Hämatin nichts zu tun, denn er ist völlig eisenfrei. Nach der kolorimetrischen Bestimmung ist von ihm ziemlich viel in dem Urin vorhanden, die Reindarstellung ist mir jedoch nicht geglückt, sodaß ich nicht sagen kann, was für ein Körper hier vorliegt.

<sup>1)</sup> Experimentell im physiol. Institut zu München ausgeführt.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 95, S. 34 und Bd. 96, S. 148.

Endlich ist auch auf die häufigen Angaben über das Vorkommen von «Urobilin» in den Porphyrinharnen näher einzugehen. Diese erklären sich durch das Vorhandensein der Leukoverbindungen der Porphyrine, denn diese, besonders die des Kotporphyrins, geben mit Zinkacetat in alkoholischer Lösung (Schlesingers Reagens) fluorescierende Lösungen mit dem scheinbar charakteristischen spektroskopischen Befund, ähnlich wie Mesobilirubinogen. Die Tafel erläutert die Verhältnisse näher.



Es ist also eine allgemeine Eigenschaft dieser Pyrrolleukobasen, wie übrigens auch zahlreicher einfacher Pyrrol-derivate, bei der Oxydation an der Luft «Urobilin» zu geben, eine Tatsache, auf die ich schon oft aufmerksam gemacht habe, allerdings ohne bis jetzt in der klinischen Literatur irgendwelche Beachtung zu finden.

Wie man sieht, kann die Ehrlichsche Probe in den eben besprochenen Fällen entscheiden, welches «Urobilinogen» vorliegt, denn bei den Leukoverbindungen der Porphyrine ist die Ehrlichsche Probe negativ, d. h. es entsteht zwar eine Rotfärbung, die aber durch die Bildung des Porphyrins bedingt ist, wie man sich durch die spektroskopische Beobachtung und das Verhalten beim Alkalisieren überzeugen kann, während bei Mesobilirubinogen = Urobilinogen die Ehrlichsche Probe intensiv positiv ausfällt. In der Tat findet man auch bei den Autoren, soweit sie bei Porphyrinurinen die genannte Probe ausgeführt haben, die Angabe, daß diese negativ ist.

Daß es sich bei der positiven Fluorescenzprobe mit Zinkacetat beim Urin- und Kotporphyrinogen nicht etwa um das Entstehen des Zinksalzes des Urin- und Kotporphyrins handeln kann, habe ich durch Darstellung der Zinksalze der genannten Porphyrine in reinem krystallisiertem Zustand bewiesen. Diese zeigen in alkoholischer Lösung keine grünrote Fluorescenz und nicht das Urobilinspektrum.

Die erste und wichtigste Frage ist nun die, ob die in reinem Zustand dargestellten Farbstoffe stets bei der Porphyrinurie ausgeschieden werden, oder ob verschiedene Farbstoffe auftreten. Das Nächstliegende ist natürlich, die in der Literatur vorliegenden Angaben zu prüfen, und da ist die älteste Angabe über Porphyrinurie, die ich gefunden habe, 1874 im Archiv für Physiologie, Bd. 9, S. 568 von F. Baumstark.

Dort berichtet der Autor über zwei pathologische Farbstoffe, die er bei einem Fall von Lepra beobachtet hat, und die er als Urorubrohämatin und Urofuscohämatin bezeichnet. Keyzer<sup>1)</sup> und Schulte,<sup>2)</sup> sowie F. N. Schulz<sup>3)</sup> sahen die von Baumstark gefundenen Farbstoffe als Hämatoporphyrin an und Günther hat zuerst erkannt, daß es sich bei dem Baumstarkschen Fall, der in einer Inauguraldissertation von J. H. Schultz «Ein Fall von Pemphigus leprosus, kompliziert durch Lepra visceralis, Greifswald, 1874» beschrieben ist, nicht um Lepra, sondern um die von ihm zuerst als Erkrankung sui generis aufgefaßte Porphyrinurie handelt. Vergleichen wir zunächst die Baumstarkschen Befunde mit den meinigen. Wie schon erwähnt, isolierte der Autor 2 Farbstoffe, und zwar fand er in 12 Tagen insgesamt 2 g, die Menge des Farbstoffes entsprach ungefähr der in dem von mir untersuchten Urin vorhandenen. Er unterschied zwei Farbstoffe, einen eisenhaltigen und einen eisenfreien. Der eisenhaltige, das Urorubrohämatin, hatte die Zusammensetzung

$C_{66}H_{24}N_8Fe_2O_{20}$ bzw. $C_{24}H_{17}N_4FeO_{11}$ <sup>4)</sup>	
Gefunden:	Berechnet:
C = 50,87	50,66
H = 5,89	5,82
N = 6,57	6,94
Fe = 7,30	6,94.

<sup>1)</sup> Über Hämatoporphyrin im Harn. Inauguraldissertation, Amsterdam, 1897.

<sup>2)</sup> Über Hämatoporphyrinurie, Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 58, S. 313.

<sup>3)</sup> Über einige Farbstoffe des Harns, ihre Entstehung und Bedeutung. Erg. für Physiol. II 1.

<sup>4)</sup> Heute wissen wir, daß der Blutfarbstoff nur 34 Kohlenstoffatome besitzt, und ich habe deshalb die Werte, wie wir sie heute auffassen würden, daneben angegeben.

Baumstark sah seinen Farbstoff als ein Hämatin an, in dem 8 Wasserstoffatome durch 4 Sauerstoffatome ersetzt sind plus 16 H<sub>2</sub>O. Eine Begründung für diese Anschauung wird nicht gegeben. Krystallinische Struktur wurde nie beobachtet.

Das, was am meisten in die Augen springt und am wichtigsten ist, ist der hohe Eisengehalt, den Baumstark gefunden hat. Leider sind über die Ausführung der Analysen die näheren Daten in der Arbeit nicht angegeben. Besonders findet sich keine Angabe darüber, wie das Eisen bestimmt wurde.

Gegen die Richtigkeit der Befunde spricht nämlich die nun folgende Beschreibung der Beobachtung des Porphyrinspektrums, aus der schon die oben genannten Autoren den Schluß gezogen haben, daß «Hämatoporphyrin» vorliegt. Wie ich nun gefunden habe, ist das Urinporphyrin tatsächlich imstande, Eisen komplex aufzunehmen, jedoch ist damit ein totaler Umschwung in dem spektroskopischen Verhalten verbunden, und nach den Baumstarkschen Analysen mit über 7% Eisen müßte der Hauptmenge nach das Komplexsalz vorgelegen haben. So müßten die Spektralerscheinungen des Hämatins beobachtet worden sein, während Baumstark tatsächlich die eines Porphyrins beschreibt. Auch sonst sind zahlreiche Widersprüche vorhanden, sodaß eine Deutung der Befunde unmöglich ist.

Baumstark beschreibt dann einen zweiten Farbstoff, das Urofuscohämatin, mit der Zusammensetzung

C <sub>68</sub> H <sub>106</sub> N <sub>6</sub> O <sub>26</sub>	bezw.	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> <sup>1)</sup>
Gefunden:		Berechnet:
C = 55,95		56,19
H = 7,41		7,44
N = 7,68		7,71
Fe = 0,14		0,00,

somit ein eisenfreies Hämatin, worin das Eisen durch 4 Wasserstoffatome ersetzt ist plus 16 H<sub>2</sub>O.

Dieser Farbstoff ist also eisenfrei bzw. enthält nur noch Spuren dieses Metalles und müßte demnach unbedingt in die Klasse der Porphyrine gehören. Dies ist nun nach Baum-

<sup>1)</sup> Siehe Fußnote 4, S. 150.

stark (es sind Abbildungen der spektroskopischen Beobachtungen gegeben) durchaus nicht der Fall, sondern nach diesem Autor ist ein spektroskopisches Verhalten beschrieben, wie es z. B. einem Gemisch von Hämatin mit einem Porphyrin entsprechen könnte. Es wäre z. B. ohne weiteres verständlich, wenn der von Baumstark zuerst beschriebene Farbstoff ein solches Verhalten zeigen würde.

Er glaubt dann weiterhin einen sicheren Beweis für den Zusammenhang der beiden von ihm beschriebenen Körper mit dem Blutfarbstoff erbracht zu haben dadurch, «daß es feststeht, wenn auch sonst die von mir (Baumstark) aufgefundenen Formeln noch korrekturfähig sind, das Verhältnis  $C : N = 68 : 8 = 8,5 : 1$  wie im Hämatin ist». Abgesehen davon, daß dies natürlich an sich kein Beweis wäre, da es noch mehr Körper mit einem solchen Atomverhältnis gibt, ist auch das Verhältnis dieser Atome im Urinporphyrin =  $10 : 1$  und im Kotporphyrin =  $9 : 1$ .

Auf solche Widersprüche und Schwierigkeiten bin ich bis jetzt bei Berücksichtigung der älteren Literatur über Harnfarbstoffe stets gestoßen, und das ist der Grund, weshalb ich diese in meinen Arbeiten in der Regel nicht berücksichtigt habe. Es ist eine zeitraubende, bei der Veröffentlichung endlose Seitenfüllende Arbeit und etwas Positives ist meist nicht zu verzeichnen.

Nebelthau hat dann ein Porphyrin aus dem Urin einer Patientin, die seinerzeit mit der Diagnose «hereditäre Syphilis» beschrieben war und ebenfalls von Günther richtig diagnostiziert wurde, isoliert, das ziemlich sicher in die Klasse der von mir gefundenen Porphyrine hineingehört. Nebelthau fand in seinen Präparaten eine geringe Menge Eisen (0,37 %) neben Phosphorsäure und Calcium, übrigens jedoch so wenig, daß es sich, wie schon Nebelthau vermutet hat, nur um eine Verunreinigung handeln kann. Ich habe selbstverständlich auch die Rohprodukte aus meinen Urinen und ferner die Urine selbst auf das genaueste auf Eisengehalt untersucht und keine Vermehrung dieses Metalles finden können.

Weiterhin haben Rodelius und O. Schumm aus einer größeren Portion Porphyrinharn den Farbstoff nach dem

Salkowskischen Verfahren abgeschieden und fanden in dem Rohprodukt neben Alkalisalzen nur eine Spur Eisen. Bei der trockenen Destillation des Farbstoffes fanden sie Pyrrol, ebenso wie schon Baumstark, jedoch ist aus diesen Befunden kein zwingender Schluß zu ziehen, da, wie schon früher ausgeführt, es eine allgemeine Eigenschaft sehr vieler Körper ist, bei der trockenen Destillation Pyrrol<sup>1)</sup> zu liefern. Es ist also ein eisenhaltiges Porphyrin nur von Baumstark beobachtet worden, sollte diese Beobachtung richtig sein, wäre sie von der größten Wichtigkeit.

Außerdem liegen noch zahllose Angaben vor über die Löslichkeitsverhältnisse von Porphyrin aus Urin, die sich nicht nur untereinander, sondern auch an sich widersprechen; die Ursache ist, daß das allgemeine Verfahren der Darstellung der Porphyrine im Prinzip das war, daß nach der Niederschlagung des Farbstoffes auf irgend eine Weise dieser wieder mit Alkohol-Mineralsäure in Lösung gebracht wurde. Hierdurch trat partielle Veresterung ein, und offenbar wechselten natürlich, je nachdem die Veresterung mehr oder weniger vorangeschritten war, die Löslichkeitsverhältnisse, sodaß in ein und derselben Arbeit oft ganz verschiedene Angaben sich befinden.

Was das Verhalten der Porphyrinurine gegen die Lösungsmittel direkt nach dem Ansäuern anlangt, so sind auch hier die Angaben sehr verschieden. Die Erklärung ist die, daß das Urinporphyrin in Äther unlöslich, das Kotporphyrin löslich ist, und die Leukoverbindungen beider Farbstoffe löslich sind. Da alle drei bzw. vier Verbindungen, wenigstens in den von mir untersuchten Harnen, vorkommen, und die Leukoverbindungen leicht in die Farbstoffe übergehen, ist es ohne weiteres verständlich, daß sich die verschiedenartigsten Angaben vorfinden müssen.

Wir kommen nun zur Besprechung der Porphyrinurien, die im Anschluß an Vergiftungen, besonders an die mit Sulfonal beschrieben worden sind. Der erste, der auf spektroskopischem Wege das Vorhandensein eines Porphyrins im Harn von mit

<sup>1)</sup> Vgl. Neuberg, Salkowski-Festschrift.

Sulfonal behandelten Patienten nachgewiesen hat, ist Sal-kowski.<sup>1)</sup> Kurz danach fand Hammarsten<sup>2)</sup> im Urin von Sulfonalpatienten ein Porphyrin und es gelang ihm, dies in krystallisiertem Zustand abzuscheiden. Zu einer Analyse oder Schmelzpunkt reichte die erhaltene Menge nicht aus, jedoch bin ich überzeugt, daß Hammarsten einen Körper isoliert hat, der entweder das von mir beschriebene Urin- oder Kotporphyrin ist, oder aber ein Porphyrin mit einem Carboxylgruppengehalt zwischen 4 und 7.

Stockvis<sup>3)</sup> hat nun versucht, auch im Tierexperiment Porphyrinurie durch Sulfonal zu erzeugen, und es gelang ihm bei Kaninchen regelmäßig, diese Krankheit zu erzeugen.

Vanderlinden und de Buck,<sup>4)</sup> sowie Kast und Weiß<sup>5)</sup> konnten nun dies positive Resultat in keiner Weise bestätigen, dagegen beobachteten sie in einzelnen Fällen im Harn von Sulfonalkaninchen neben Urobilin einen roten Farbstoff, der in salzsaurer Lösung zwei Absorptionsstreifen zeigte, welche jedoch mit denen des salzsauren Hämatoporphyrins nicht zusammenfallen und in alkalischer Lösung verschwinden. Da es zu den charakteristischen Eigenschaften des Hämatoporphyrins gehört, in alkalischer Lösung 4 typische Absorptionsstreifen auch bei starker Verdünnung und zwar in so ausgesprochener Weise als in saurer Lösung erkennen zu lassen, so muß auf diesen Differenzpunkt großer Wert gelegt werden.»

O. Neubauer<sup>6)</sup> nahm dann 1900 diese Untersuchungen von neuem auf und konnte fast regelmäßig durch Sulfonal Porphyrinurie erzeugen.

Auch die Homologen des Sulfonals wurden mit untersucht, Trional I

<sup>1)</sup> Über Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harn. Diese Zeitschr., Bd. 15, S. 286.

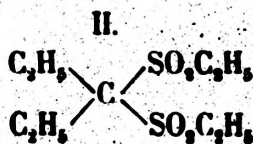
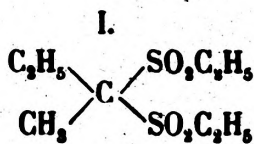
<sup>2)</sup> Über Hämatoporphyrin im Harn. Skand. Arch. f. Physiol. III., S. 319.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 28, S. 1 (1895).

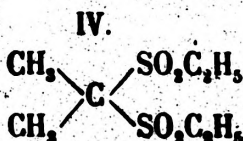
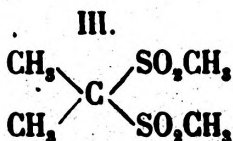
<sup>4)</sup> Bruxelles, Hayez 1894, Action physiologique des Disulfones acétoniques, Sulfonal Trional et Tetronal.

<sup>5)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1896, S. 621.

<sup>6)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Therap., Bd. 43, S. 456.

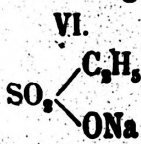
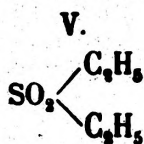


und Tetronal II erwiesen sich als wenig wirksam, während das keine hypnotische Wirkung auslösende Dimethylsulfondimethylmethan III



in gleicher Weise Porphyrinurie erzeugte wie Sulfonal IV.

Diäthylsulfon V hatte geringe Wirkung, äthylsulfosaures



Natrium VI dagegen war wirkungslos, wie auch schon Kast und Weiß gefunden hatten.

Was den roten Farbstoff anlangt, den letztere Autoren beobachtet hatten, so ist es sehr fraglich, ob es sich überhaupt um ein Porphyrin gehandelt hat.

Dasselbe gilt für den von Stockvis erhaltenen Farbstoff, wenigstens für den Farbstoff des Urins, den Stockvis, Kast und Weiß zusandte und der von Baumann, ebenso wie die Kastschen Urinfarbstoffe, in folgender Weise begutachtet wurde: «Der vorliegende Farbstoff ist sicher kein Hämatoporphyrin; über die genaue chemische Natur desselben kann, ohne daß größere Mengen des Körpers zur Verfügung stehen, ein Urteil nicht abgegeben werden.»

Dagegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß bei den von O. Neubauer beobachteten Sulfonaltieren es sich um ein echtes Porphyrin gehandelt hat. Welcher Art dieses Porphyrin war, ist schwer zu sagen, weil auch hier wieder der niedergeschlagene Farbstoff mit Alkoholsalzsäure gelöst wurde, und dadurch die mit Hämatoporphyrin Nencki übereinstimmenden Löslichkeitsverhältnisse künstlich erzeugt worden sein können. Die Frage nach der Natur des bei Sulfonalporphyrinurie auftretenden Porphyrins ist also eine offene, übrigens ist die Gesamtmenge an Porphyrin, die Neubauer nach Sulfonaleingabe



bei Kaninchen erhielt, nicht groß. Sie betrug im günstigsten Fall 12 mg in 2½ Stunden.

O. Neubauer hat gefunden, daß Hämatoporphyrin Nencki nach subcutaner Einfuhr bei Tieren zum größten Teil durch die Galle in den Kot ausgeschieden wird, und es ist deshalb von Interesse, ob auch bei den Porphyrinurien, einerlei welchen Ursprungs, ein Porphyrin im Stuhl erscheint. Die erste, allerdings negative Angabe hierüber, finden wir bei Nebelthau.

O. Schumm hat dann in den Fäces bei Sulfonalporphyrinurie 1911 ein Porphyrin auf spektroskopischem Wege nachgewiesen und H. Günther dann mit der gleichen Methode etwas später in dem von mir untersuchten Fall.

Ich glaube, daß in allen Fällen von Porphyrinurie der Farbstoff sich im Stuhl befinden wird, und daß er nur deshalb, so weit bis jetzt überhaupt darauf untersucht worden ist, der Beobachtung entging, weil er als Leukoverbindung vorkommt und die Leukoverbindungen der Pyrrolfarbstoffe ganz allgemein die Fähigkeit besitzen, nach zwei Richtungen in Farbstoffe überzugehen. Alle von mir untersuchten Leukoverbindungen geben bei der spontanen Oxydation neben dem Farbstoff, dem sie zugehören, das sogenannte «Urobilin», ausgezeichnet durch die Fluorescenz beim Zusatz von Zinksalzen mit dem scheinbar charakteristischen, spektroskopischen Befund (vgl. oben).

Außerdem werden spektroskopische Befunde sehr leicht durch Beimengungen anderer Farbstoffe verdeckt, wie ich mich gelegentlich dieser Untersuchungen auf Schritt und Tritt überzeugen mußte. So konnte ich auch aus dem Stuhl eines weiteren Porphyrinpatienten, bei dem mit den üblichen klinischen Methoden ein Porphyrin nicht nachweisbar war, dieses in reinem krystallisierten Zustand gewinnen und durch den Schmelzpunkt, die Analyse und Überführung in das komplexe Kupfersalz mit dem Kotporphyrin aus dem Falle Petry identifizieren.

Es ist hiernach wahrscheinlich, daß in allen Fällen von Porphyrinurie das gleiche Kotporphyrin erhalten werden wird. Dagegen scheint dies beim Urinporphyrin nicht immer der Fall zu sein, wie ich bei einer Porphyrinuriepatientin neuerdings gefunden habe. Es erscheint dies auch durchaus verständlich,

da ja das Urinporphyrin sekundär durch Carboxylierung des Kotporphyrins gebildet wird, und es natürlich nicht ohne weiteres zu erwarten ist, daß zu diesem immer gleich 4 Carboxylgruppen hinzu treten. Übrigens habe ich schon im Falle Petry das Vorkommen eines Zwischenproduktes mit 4 Carboxylgruppen sehr wahrscheinlich machen können. (Vgl. diese Zeitschr. 96, S. 165.)

Was nun die Farbstoffmengen anlangt, die der Organismus durch die Ausschaltung der Porphyrine täglich verliert, so sind diese nicht unbedeutend. In meinem Fall betrug die Gesamtausscheidung an Farbstoff im Maximum 1 g täglich (Begründung im experimentellen Teil), während Salkowski bei einer Sulfonalporphyrinurie eine noch größere Menge beobachtet hat, nämlich 0,87 allein im Urin. Der Kot des Patienten stand Salkowski nicht zur Verfügung. Im Nebelthauschen Fall waren im Urin ca. 0,05 täglich vorhanden<sup>1)</sup> und bei Baumstark ca. 0,2 g. Jedenfalls ist es, worauf Baumstark, sowie Salkowski aufmerksam machen, nicht gleichgültig, wenn erhebliche Quantitäten dieser Farbstoffe ausgeschieden werden, sei es, daß man mit Nencki und Sieber annimmt, daß das Hämatoporphyrin (dafür ist jetzt Porphyrin einzusetzen) normalerweise, zum Aufbau des Blutfarbstoffes verwendet wird, oder daß das Hämoglobin in der Leber unter Bildung von Hämatoporphyrin zerfallen kann.

Eine uns ganz modern berührende Anschauung über diese Farbstoffe hat schon 1874 F. Baumstark vertreten. Er nimmt an, daß diese keine Zersetzungsprodukte des Hämatins sind, sondern daß sie durch eine fehlerhafte Leitung des chemischen Prozesses, durch welchen sonst das färbende Prinzip der roten Blutkörperchen gebildet wird, entstehen, daß also das Material für ihre Bildung dasselbe sei, wie für das Hämoglobin. Diese Anschauungsweise vertrat er hauptsächlich in Berücksichtigung einer Milzschwellung, die bei seinem Patienten beobachtet wurde, und die bis zum Tode andauerte. Es ist nicht uninteressant, daß auch in dem Falle Petry eine erhebliche Milzschwellung besteht.

<sup>1)</sup> Ob diese relativ niedrigen Zahlen richtig sind, bezweifle ich. Nebelthau hat, wie schon früher erwähnt, den Farbstoff durch Essigsäure abgeschieden und diese Methode setzt, wie ich mich an einem neuen Porphyrinuriefall überzeugte, eine größere Farbstoffmenge voraus.

Ein besonderes Interesse bietet in diesem Zusammenhang ein von C. Hegeler, Eugen Fränkel und O. Schumm<sup>1)</sup> beschriebener Fall von «Hämatoporphyrin» congenita. Fränkel hat die Sektion der Patientin, die allerdings in den letzten Wochen vor dem Tode kein Porphyrin mehr im Urin hatte, ausgeführt und unter anderem folgendes festgestellt: «In der Leber waren neben sehr reichlichem, fast ausschließlich in den Kupferschen Sternzellen abgelagerten stark eisenhaltigen Pigment geringe Mengen eines eisenfreien Pigments vorhanden. Die Milz zeichnete sich durch einen enormen Reichtum eisenhaltigen Pigmentes aus und das Knochenmark beherbergte endlich sehr reichliche Mengen eines grobkörnigen, in Haufen zusammenliegenden eisenfreien und eisenhaltigen Pigmentes. Weiterhin wurde gefunden, daß das Knochenmark sehr zahlreiche Erythroblasten von normoblastischem Typus enthielt, die als Ausdruck von auf lebhaftere Regeneration roter Blutzellen hinweisenden Vorgängen anzusehen waren und im Zusammenhang mit den Pigmentbefunden auf vorherigen massenhaften Untergang roter Blutzellen zu schließen berechtigen. In diesem vermutlich seit frühester Jugend erfolgten Zerfall roter Blutzellen würden wir den Schlüssel für das Verständnis des ganzen Prozesses zu erblicken haben.»

Diese Anschauung stimmt überein mit den Arbeitsergebnissen von Asher und Ebnöther,<sup>2)</sup> die gefunden haben, daß die Milz imstande ist, Hämoglobinlösungen innerhalb kurzer Zeit derart zu verändern, daß die Hämindarstellung aus ihr nicht mehr gelingt.

Ich habe schon in früheren Mitteilungen die wohl von Nencki zuerst vertretene Auffassung diskutiert, daß das dem Urin- und Kotporphyrin zugrunde liegende, sechs Sauerstoffatome enthaltende Porphyrin ein intermediäres Stoffwechselprodukt auf dem Wege Blut-Gallenfarbstoff sei. Auf die Erörterung der Frage, ob eine Störung der Synthese, wie sie auch von Friedrich Müller speziell mit Berücksichtigung des Milzbefundes gelegentlich der Vorstellung des Kranken in seiner Klinik in

<sup>1)</sup> Dtsch. Med. Wochenschr. 1913, S. 842.

<sup>2)</sup> Das Zusammenwirken von Milz und Leber, ein Beitrag zur Lehre von der Funktion der Milz. Zentralblatt f. Physiologie, Bd. 30, S. 61 (1915).

Betracht gezogen wurde, oder aber des Abbaus des Blutfarbstoffs vorhanden sei, werde ich in einer späteren Mitteilung bei Vorliegen von experimentellem Material eingehend zurückkommen, möchte jedoch nur kurz darauf aufmerksam machen, daß gegen eine Störung oder falsche Leitung des synthetischen Prozesses die starken Schwankungen des Farbstoffgehaltes zu sprechen scheinen.

Aus den ausgeschiedenen Farbstoffmengen hat nun Salkowski berechnet, daß 0,87 g Hämatoporphyrin etwa 18,5 g Hämoglobin entsprechen, das sind nach Salkowski etwa  $\frac{1}{32}$  des gesamten Hämoglobinvorrates. Die von Salkowski angestellte Berechnung stimmt mit der für unseren Farbstoff ziemlich überein, da ja das Molekulargewicht der natürlichen Porphyrine durch den Eintritt der Carboxylgruppen gegenüber dem Hämatoporphyrin erheblich erhöht ist.

Es fragt sich nun, ob es überhaupt notwendig ist, ein Zugrundegehen der Eiweißkomponente des Blutfarbstoffes mit anzunehmen. Ich halte dies für äußerst unwahrscheinlich, und es scheint mir jedenfalls kein Grund vorzuliegen, daß die Eiweißkomponente nicht ohne weiteres wieder im Körper verwertet werden kann. In einwandfreier Weise könnte dies zweifellos leicht durch Stoffwechseluntersuchungen bei Porphyrinurien festgestellt werden, insbesondere unter Berücksichtigung des Eiweißminimums. Mangels eines Assistenten seit Kriegsbeginn ist mir diese Untersuchung leider unmöglich gewesen. Aber auch der gesamte klinische Verlauf der Porphyrinurien spricht entschieden gegen eine weitergehende Beteiligung des Eiweißstoffwechsels. Die gesamten Krankheitserscheinungen sind offenbar bedingt durch die ungeheure Lichtgiftigkeit der Porphyrine, insbesondere des siebenfach carboxylierten, des Urinporphyrins. Kommen die Patienten ins Dunkle, bzw. selten in die strahlende Sonne, so haben sie fast keine Erscheinungen, wie man z. B. bei Petry während seines Münchener Aufenthalts konstatieren konnte und auch der Fall Volmer, der seinerzeit in Marburg (vgl. die Abbildung im Archiv für Dermatol. 650, 234) die allerschwersten Erscheinungen bot, erreichte nach totaler Erblindung ein Alter von 65 Jahren. Wahrscheinlich ist die Kranke, nachdem sie

das Augenlicht verloren hatte, eben nicht mehr oder nur selten ans Licht gekommen und damit war die schädigende Ursache von ihr ferngehalten. Der Verlust von ca. 1 g Farbstoff allein ohne die Eiweißkomponente dürfte keine große Rolle spielen, nachdem es keinem Zweifel unterliegen kann, daß der Körper die Synthese des Blutfarbstoffes leicht vollziehen kann. Auf diese Frage soll in einer späteren Mitteilung näher eingegangen werden.

#### Experimenteller Teil.

Zur besseren Übersicht gebe ich die Gesamtausbeutezahlen der Urin- und Kotabscheidungen während der Zeit des Münchener Aufenthaltes Petrys. Beim Urinporphyrin kann man, ohne einen größeren Fehler zu begehen, die Rohausbeutezahlen an Ester gleich dem wahren Farbstoffgehalt setzen. Daß dies richtig ist, habe ich durch wiederholte kolorimetrische Messung der Chloroformlösung der Rohfarbstoffe festgestellt.

Viel schwieriger sind die Verhältnisse bei der Stuhluntersuchung zu beurteilen. Durch den Alkohol-Äther<sup>1)</sup> gehen zwar nur unbedeutende Mengen an Farbstoff verloren, aber die weitere Verarbeitung ist durch die schwierigen Filtrationsverhältnisse so verschiedenartig, daß grobe Fehler nicht ausgeschlossen sind.

Ich habe bei den Ausbeutezahlen aus Kot nur die des analysenreinen Materials angegeben, es sind also Minimalausbeutezahlen, und ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß die wirkliche vorhandene Farbstoffmenge die doppelte ist.

Bequemer für die Gewinnung des Kotporphyrins scheint mir ein neues Verfahren zu sein, das ich aber erst zweimal angewandt habe:

Die Stühle werden auf dem Wasserbad in einer Porzellschale getrocknet und fein gepulvert (unter dem Abzug, Atmen durch ein Baumwollfilter!) In den bei der Bilirubingewinnung<sup>2)</sup> beschriebenen Röhren wird jetzt das Pulver in Papierhülsen 24 Stunden lang mit Äther extrahiert. Der Äther nimmt fast keine Farbstoffe auf. Jetzt wird 4—5 Stunden mit Alkohol absolut ausgezogen. Dieser färbt sich tieforange und nimmt

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 96, S. 161.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 83, S. 216.

einen geringen Teil der Leukoverbindung des Porphyrins auf, von dem Farbstoff nur wenig.

Das so vorbehandelte Pulver wird nun in der früher beschriebenen Weise<sup>1)</sup> dem Bicarbonatverfahren unterworfen.

### Urinuntersuchung.

Zeitdauer 5. XI. 8<sup>h</sup> früh bis 9. 8<sup>h</sup> früh. Menge 6850 ccm, Rohausbeute 1,2 g, Reinausbeute 0,65. F. P. 293°.

Analyse: 4,196 mg Substanz 0,232 ccm N, bei 20° u. 704 mm Hg = 5,96% N.

Zeitdauer<sup>2)</sup> 10.—11. Menge 1700 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,3 g, Reinausbeute 0,1745. F. P. 288°.

Analyse: 5,135 mg Substanz 0,294 ccm N, bei 19° u. 711 mm Hg = 6,26% N.

Zeitdauer 11.—12. Menge 1890 ccm, spez. Gewicht 1019, Rohausbeute 0,3 g, Reinausbeute 0,1572 g. F. P. 294°. Aus den Mutterlaugen des mit Essigsäure versetzten Urins 0,9 g krystallisierte Harnsäure gewonnen.

Analyse: 5,350 mg Substanz 0,297 ccm N, bei 19° u. 711 mm Hg = 6,07% N.

Zeitdauer 12.—15. Rohausbeute 1,2 g, Reinausbeute 0,75 g. F. P. 289°.

Zeitdauer 15.—16. Menge 1950 ccm, spez. Gewicht 1022, Reinausbeute 0,2352 g. F. P. 294°.

Zeitdauer 16.—19. Menge 5600 ccm, spez. Gewicht 1019, Rohausbeute 1,6 g, Reinausbeute 0,7 g. F. P. 294°.

Zeitdauer 19.—22. Menge 5000 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,6830 g. F. P. 294°.

Zeitdauer 22.—23. Menge 1600 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,1432 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 23.—24. Menge 1650 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,1816. F. P. 292°.

Zeitdauer 24.—25. Menge 2150 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,2712 g. F. P. 294°.

Zeitdauer 25.—26. Menge 1950 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,2242 g. F. P. 294°.

Zeitdauer 26.—27. Menge 1550 ccm, spez. Gewicht 1019, Rohausbeute 0,35 g, Reinausbeute 0,1406. F. P. 296°.

Zeitdauer 27.—30. Menge 6300 ccm, spez. Gewicht 1016, Rohausbeute 0,9 g, Reinausbeute 0,5888 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 30. XI.—1. XII. Menge 2000 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,2437 g.

<sup>1)</sup> Diese Zeitschr., Bd. 96, S. 161.

<sup>2)</sup> Stets in der eben angeführten Weise abgegrenzt.

**Zeitdauer 1.—2.** Menge 1800 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,1830 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 2.—3.** Menge 1800 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1800 g. F. P. 294°.

**Zeitdauer 3.—4.** Menge 1750 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,35 g, Reinausbeute 0,1631 g. F. P. 292°.

**Zeitdauer 4.—7.** Menge 6300 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,6 g. F. P. 294°.

**Zeitdauer 7.—8.** Menge 1700 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1432 g. F. P. 293°.

#### Purinfreie Kost.

**Zeitdauer 8.—9.** Menge 1100 ccm, spez. Gewicht 1019, Rohausbeute 0,3 g, Reinausbeute 0,0903 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 9.—10.** Menge 1650 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1660 g. F. P. 295°. Aus den Gesamtmutterlaugen des Urinporphyrins vom 5. XI.—10. XII. konnte in einwandfreier Weise das Kotporphyrin nachgewiesen werden.

**Zeitdauer 10.—11.** Menge 1850 ccm, spez. Gewicht 1016, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1928 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 11.—14.** Menge 5700 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,9 g, Reinausbeute 0,5142 g. F. P. 293°.

#### Gewöhnliche Kost.

**Zeitdauer 14.—15.** Menge 1600 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,35 g, Reinausbeute 0,1576 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 15.—16.** Menge 1800 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1637 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 16.—17.** Menge 1800 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,4 g, Reinausbeute 0,1375 g. F. P. 292°.

**Zeitdauer 17.—18.** Menge 1000 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,3 g, Reinausbeute 0,1201 g. F. P. 292°.

**Zeitdauer 18.—21.** Menge 5000 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1,1 g, Reinausbeute 0,4 g. F. P. 292°.

**Zeitdauer 21.—24.** Menge 5300 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,4 g.

**Zeitdauer 24.—27.** Menge 5100 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,8 g, Reinausbeute 0,6 g. F. P. 293°.

**Zeitdauer 27.—30.** Menge 4100 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,6314. F. P. 292°.

**Zeitdauer 30. XII. 15.—3. 1. 16.** Menge 6500 ccm, spez. Gewicht 1018, Reinausbeute 0,6804 g. F. P. 292°.

**Zeitdauer 3.—6.** Menge 4700 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,5143 g. F. P. 292°.

Zeitdauer 6.—10. Menge 7050 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1,4 g, Reinausbeute 0,8 g. F. P. 292°. Temperatur des Patienten stets normal.

Zeitdauer 10.—13. Menge 5200 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,9 g, Reinausbeute 0,65 g. F. P. 292°. Amputation der beiden Zeigefinger, Knochen rotbraun, Porphyrin mit Alkoholsalzsäure ausziehbar.

Zeitdauer 13—17. Menge 4900 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,35 g. F. P. 292°. Temperatur bis 38,5 vom 13—17., dann wieder normal.

Zeitdauer 17.—20. Menge 3300 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,5 g, Reinausbeute 0,2110 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 20.—24. Menge 5200 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 0,8 g, Reinausbeute 0,3146 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 24.—27. Menge 5050 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,65 g, Reinausbeute 0,3201 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 27. I.—1. II. Menge 9300 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,5543 g. F. P. 292°.

Zeitdauer 1—4. Menge 5900 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1,2 g, Reinausbeute 0,6814 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 4—7. Menge 5400 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1 g, Reinausbeute 0,5836 g. F. P. 293°. Patient fühlt sich sehr schlapp.

Zeitdauer 7.—10. Menge 6400 ccm, spez. Gewicht 1018, Rohausbeute 1,7 g, Reinausbeute 0,7147 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 10.—14. Menge 7700 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1,5 g, Reinausbeute 0,6543 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 14.—17. Menge 6800 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1,2 g, Reinausbeute 0,6124 g. F. P. 292°.

Zeitdauer 17.—21. Menge 5820 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 1,2 g, Reinausbeute 0,5143 g. F. P. 293°.

Zeitdauer 21.—23, 8h früh. Menge 2800 ccm, spez. Gewicht 1017, Rohausbeute 0,75 g, Reinausbeute 0,2704 g. F. P. 293°.

Auffallend ist das gewaltige Ansteigen der Farbstoffmengen ungefähr von 1. II. 16. ab. Während der Winter 15./16. in München allgemein abnorm trüb war, herrschte gerade um diese Zeit eine Schönwetterperiode. Wenn diese die Ursache der Farbstoffvermehrung ist, wird sich dies ja im Laufe des Sommers noch herausstellen.

### Stuhluntersuchung.

6 Stühle vom 5. XI. bis 12. XI. Ausbeute an reinem krystallisierten Kotporphyrinmethylester 0,1223. F. P. 252°.

10 Stühle vom 12.—26. Reinausbeute 2,2 g. F. P. 250—252°.

16 Stühle vom 26. XI.—15. XII. Reinausbeute 1 g. F. P. 252°.

2 Stühle vom 15.—19. Reinausbeute 0,1743. F. P. 251°.

10 Stühle vom 19. XII. 15.—3. I. 16. Reinausbeute 1,2 g. F. P. 252°.

Schönwetterperiode.



10 Stühle vom 3.—20. Reinausbeute 1,6 g. F. P. 251°.

1 Diarrhoestuhl. Reinausbeute 0,01920. F. P. 280°!!

Analyse aber ergibt: 4,393 mg Substanz 0,304 ccm N, bei 18° und 719 mm Hg = 8,04% N, d. i. der Wert für Kotester.

10 Stühle vom 20.—28. Reinausbeute 1,7 g. F. P. 251°.

#### Neues Verfahren.

7 Stühle vom 28.—7. II. Reinausbeute 2,25 g. F. P. 251°.

12 Stühle vom 7.—21. Reinausbeute 1,9 g. F. P. 248°.

### Isolierung von Kotporphyrin aus frischem, unzersetztem Urin.

Als Ausgangsmaterial dienten die Mutterlaugen des Urinporphyrins vom 4. 11. bis 10. 12. inkl. Die Gesamtmutterlaugen wurden zur Trockne eingedampft, in ca. 25 ccm Chloroform gelöst und in 300 ccm siedenden Methylalkohol eingegossen. Nach 24 stündigem Stehen wurde eine Krystallisation von 0,520 g und Schmelzpunkt 239° gewonnen. Die Stickstoffbestimmung ergab  $N = 7,34$ . Nach nochmaligem Umkrystallisieren blieb der Schmelzpunkt konstant, der Stickstoffgehalt (7,49) ebenfalls, unter dem Mikroskop aber waren zwei verschiedene Krystallformen zu erkennen. Offenbar handelte es sich um ein Gemisch von Urin- und Kotporphyrinester. Um eine Trennung zu erzielen, wurde mit 40 ccm 10 %iger Natronlauge verseift, nach dem Verdünnen mit Wasser filtriert und nach dem Ansäuern mit 100 ccm Eisessig ca. 8 mal ausgeäthert, ohne Rücksicht auf den entstandenen Niederschlag.

Der Niederschlag wurde abgesaugt und erwies sich nach der Veresterung als reines Urinporphyrin vom Schmelzpunkt 291°.

4,642 mg Substanz gaben 0,255 ccm N bei 20° und 714 mg Hg. <sup>1)</sup>

Berechnet:  $N = 6,05\%$       Gefunden:  $N = 6,01\%$ .

Der Ätherextrakt wurde eingedampft und in üblicher Weise auf Ester verarbeitet. Ausbeute an reinem krystallisiertem Material 0,1023, Schmelzpunkt 248°, mikroskopisch die typischen Prismen des Kotporphyrins.

5,384 mg Substanz gaben 0,411 ccm N bei 20° und 714 mm Hg.

Berechnet:  $N = 8,07\%$       Gefunden:  $N = 8,35\%$ .

Eine zweite Bestimmung ergab  $N = 8,26$ . Zur weiteren Identifikation wurde die Hälfte in der üblichen Weise in das

<sup>1)</sup> Sämtliche Stickstoffbestimmungen mikro-analytisch nach Pregl.

schön krystallisierende Kupfersalz übergeführt, das in allen Eigenschaften mit dem des Kotporphyrins übereinstimmte. Sp. 281°.

4,345 mg Substanz gaben 0,299 ccm N bei 18° und 704 mm Hg.

Berechnet: N = 7,41%      Gefunden: N = 7,47%.

Die alkoholischen Mutterlaugen der oben erwähnten 0,520 g vom Sp. 239° wurden zur Trockne verdampft, ebenfalls mit Natronlauge verseift und wie eben angeführt weiter verarbeitet. Ein Niederschlag schied sich nicht ab und nur ein relativ geringer Teil des Farbstoffes ging in den Äther. Der Ätherextrakt wurde nach dem Eindampfen in üblicher Weise verarbeitet und gab 0,04 g absolut einheitlich krystallisiertes Material, das unter dem Mikroskop wie Kotester aussah, jedoch 16° tiefer schmolz, nämlich bei 234°. Die Analyse ergab jedoch für Kotester stimmende Zahlen.

4,320 mg Substanz gaben 0,323 ccm N bei 19° und 716 mm Hg.

5,230 „ „ „ 0,383 „ N „ 16° „ 711 „ Hg.

Berechnet: N = 8,07%      Gefunden: N = 8,04 8,09%.

Zur weiteren Identifizierung wurde in üblicher Weise das Kupfersalz gewonnen, das ebenfalls um 10° zu tief schmolz, nämlich bei 273°. Der Stickstoffgehalt stimmte jedoch wieder mit dem des Kotporphyrins überein.

4,068 mg Substanz gaben 0,276 ccm N bei 17° und 722 mm Hg.

Berechnet: N = 7,41%      Gefunden: N = 7,58%.

Es kann sich also jedenfalls um keine erhebliche Menge verunreinigender Substanz handeln.

### Verarbeitung der essigsauen Mutterlaugen des Urins nach der Fällung mit Eisessig.

Die pro Liter Urin 8—10 ccm Eisessig enthaltende Mutterlauge des Urins ließ das Porphyrinspektrum nicht mehr erkennen. Ließ man die Mutterlauge 24 Stunden stehen, so krystallisierten in der Regel 0,9 bis 1 g Harnsäure aus der 24 stündigen Menge. 10 g dieser Harnsäure wurden mit  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge behandelt und dadurch der anhaftende Farbstoff entzogen, der sich als reines Urinporphyrin erwies. Die Ausbeute betrug 0,2 g reines krystallisiertes Material. Ich erwähne dies deshalb besonders, weil spektroskopisch kein Porphyrin mehr nachweisbar war und

trotzdem nun wiederum diese nicht unbeträchtliche Menge an reinem Material gewonnen werden konnte. Nach meinen Erfahrungen wird die Empfindlichkeit der spektroskopischen Proben bei Farbstoffgemischen durchweg überschätzt und speziell die chemische Erkenntnis der Natur des Harnporphyrins ist zweifellos durch die Überschätzung der Wichtigkeit der spektroskopischen Beobachtung aufgehalten worden.

Die essigsäuren Mutterlaugen der Harnsäure enthielten einen braunen, der Farbe nach Hämatin ähnlichen Farbstoff und ich habe diesen Farbstoff, veranlaßt durch das Erkennen eines schmalen Streifens im Rot bei einer konzentrierten Lösung, zuerst für Hämatin gehalten. Um Hämatin kann es sich jedoch keinesfalls handeln, da der Farbstoff eisenfrei ist. Da bei seiner Abscheidung dann auch häufig wieder das Porphyrinspektrum beobachtet wurde, erklärt sich der Streifen im Rot ungezwungen aus dem Vorhandensein von Resten dieses Farbstoffes. Der braune Farbstoff ist abscheidbar sowohl durch Bleiessig, als auch durch Dialyse nach dem Baumstarkschen Verfahren.<sup>1)</sup> Seine Reindarstellung ist mir jedoch nicht geglückt und ich verzichte deshalb auf die nähere Beschreibung. Eisen in wägbarer Menge war nicht vorhanden.

#### Blutuntersuchung von Petry.

Zweimal hatte ich Gelegenheit, das Serum des Patienten auf Porphyrin zu untersuchen, jedoch beidemal ohne Erfolg. Selbstverständlich habe ich ganz besonders darauf Rücksicht genommen, ob nicht etwa der Farbstoff als Leuko-  
 / verbindung vorhanden sei, jedoch konnte keinerlei Anhaltspunkt für das Vorkommen einer solchen gewonnen werden. O. Neubauer hatte die Freundlichkeit, das Serum mikroanalytisch auf verschiedene Bestandteile zu untersuchen, und er teilte mir folgendes mit: • Farbe: hellgelb (Porphyrin nicht nachweisbar), Durchsichtigkeit: etwas trüb, spez. Gew.: 1,030, Gefrierpunkts-  
 erniedrigung: 0,56°, Reststickstoff: 33, Harnsäure: 4,7, Kreatinin: 0,92, Kreatin: 1,38, alles in mg ausgedrückt für 100 ccm

<sup>1)</sup> Reines Urin- und Kotporphyrin dialysieren auch nicht durch Pergament.

Serum. Dies sind normale Werte, Harnsäure an der oberen Grenze des Erlaubten».

Wie schon an anderer Stelle angegeben wurde, hat auch Professor Plaut in der psychiatrischen Klinik mit dem Blut des Patienten die Wassermannsche Reaktion mit negativem Erfolg ausgeführt und dem genannten Autor fiel hierbei auf, daß sich die Blutkörperchen auffallend schnell absetzten.

Gallenfarbstoff konnte ich gelegentlich einer Operation des Patienten im erbrochenen Mageninhalt mit Hilfe der Gmelinschen Farbenreaktion und des Übergangs in das sogenannte «Biliverdin» nachweisen.

Während seines Münchner Aufenthaltes ließ sich Petry die beiden Zeigefinger, da sie ihn beim Arbeiten wegen Verkrüppelung hinderten, amputieren und ich konnte bei dieser Gelegenheit feststellen, daß die Knochen eine beträchtliche Menge von Farbstoff enthielten. Sie waren rotbraun gefärbt und mit Alkoholsalzsäure konnte der Farbstoff den Knochen leicht entzogen werden. Nach dem Alkalischemachen dieses Extraktes ging jedoch in Chloroform nicht eine Spur des Farbstoffes, es ist also sicher, daß das Porphyrin in den Knochen nicht als solches vorhanden ist, sondern in anderer Form. Am nächstliegenden ist die Annahme einer Eiweißverbindung, ich bezweifle nicht, daß es bei der Verarbeitung einer größeren Menge von Knochen gelingen wird, die Natur des Pigmentes einwandfrei festzustellen.

#### Komplexes Zinksalz des Urinporphyrinmethylesters.

Das Zinksalz wurde in üblicher Weise durch Zusammengeben einer Eisessiglösung des Urinporphyrinmethylesters und Zinkacetat in Eisessig in prachtvoll krystallisiertem Zustand gewonnen. Es krystallisiert wie der Methylester und läßt sich aus Alkohol umkrystallisieren, zweckmäßig am Soxhletapparat.

4,267 mg Substanz gaben 0,226 ccm N bei 21° und 701 mm Hg.

4,130 „ „ „ 0,321 mg ZnO.

$C_{47}H_{49}N_4O_{16}Zn$  (Molekulargew. 989,79). Ber.: N = 5,66% Zn = 6,60%

Gef.: N = 5,67% Zn = 6,24%

Die spektroskopische Untersuchung mit dem Zeisschen Handspektroskop ergab 2 Streifen I 575—565, II 550—540.

Kein Urobilinstreifen, intensiv rote Fluorescenz der alkoholischen Lösung.

**Komplexes Zinksalz des Kotporphyrinmethylesters.**

Das Zinksalz wurde in der gleichen Weise wie das des Urinesters gewonnen. Lange Nadeln.

4,825 mg Substanz gaben 0,334 ccm N bei 21° und 701 mm Hg

4,004 „ „ „ 0,421 mg ZnO.

$C_{30}H_{40}N_4O_8Zn$  (Molekulargew. 757,73). Berechnet: N = 7,40% Zn = 8,63%

Gefunden: N = 7,41% Zn = 8,44%

Spektroskopisch der gleiche Befund wie beim Zinksalz des Urinesters, auch hier zeigt die alkoholische Lösung keinen Urobilinstreifen und intensiv rote Fluorescenz.

**Urinuntersuchung des Porphyrinpatienten Heinrich Ditz, Bonn.**

Januar 1916 ließ ich mir von dem von Günther entdeckten Porphyrinfall Ditz ca. 2 l Urin unter Toluol zusenden. Der Urin war hellgelb wie normaler, jedoch waren im 20 cm-Rohr spektroskopisch deutlich zwei Streifen bemerkbar, beim längeren Stehen färbte sich der Urin eine Spur rötlich, enthielt also auch Leukoverbindung. Durch Zusatz von Natronlauge ließ sich durch Erzeugung des Phosphatniederschlages der Farbstoff abscheiden. Dieser wurde ihm dann durch Alkohol-salzsäure entzogen und es konnte nach dem üblichen Verfahren eine geringe Menge Ester vom Aussehen des Urinporphyrinesters abgeschieden werden, zum Schmelzpunkt reichte die erhaltene Menge nicht aus, die spektroskopische Beobachtung des in Chloroform gelösten Esters ließ keine Entscheidung zu, ob Urin- oder Kotester vorlag. Die Zahlen sind diese Zeitschrift, Bd. 97, S. 127, angegeben.

**Stuhluntersuchung von Ditz.**

3—4 Stühle, aus Bonn zugeschickt, wurden mit Alkohol-äther verrieben und dann in der früher beschriebenen Weise verarbeitet. Die Rohausbeute an chloroformlöslichem Anteil betrug 0,2 g. Mit kaltem Methylalkohol wurden braune Schmierer herausgelöst, die Krystallisation bleibt zurück. Diese geht mit

schön roter Farbe mit Chloroform in Lösung und wird nach erfolgter Filtration mit heißem Methylalkohol versetzt. Nach mehrstündigem Stehen beginnt typische Kotporphyrinesterkrystallisation, die nach 24 Stunden 10 mg beträgt. Sp. 250 bis 251°.

4,105 mg Substanz gaben 0,299 ccm N bei 20° und 725 mm Hg.

Berechnet: N = 8,07%      Gefunden: N = 8,09%.

Der Rest der Substanz, ca. 4 mg, wurde in der üblichen Weise in das komplexe Kupfersalz übergeführt, das absolut einheitlich in derben Prismen krystallisierte. Der Sp. war 283—84°, also auch übereinstimmend mit dem des Kotporphyrinesters vom Falle Petry.

Ich hebe ausdrücklich hervor, daß im Stuhl dieses Patienten spektroskopisch kein Porphyrin zu erkennen war; diese Untersuchung beweist wiederum die Überlegenheit der chemischen Methode gegenüber der Spektroskopie, eine Erfahrung, die auch Willstätter bei seinen Chlorophylluntersuchungen gemacht hat. Meiner Ansicht nach sollte die spektroskopische Methode bei wissenschaftlichen Arbeiten in der Regel nur auf reines krystallisiertes Material angewandt werden, ebenso wie es für andere physikalische Methoden schon lange für selbstverständlich gilt.

### Überführung von Urin- und Kotporphyrin in die Leukoverbindungen.

0,1 g Urinporphyrin wurde in 15 ccm Wasser aufgeschwemmt und hierzu 10 g Natriumamalgam zugegeben. Nach 3stündigem Schütteln in einer verkorkten Flasche war vollkommene Entfärbung eingetreten. Die farblose Lösung ergab mit dem Ehrlichschen Reagens (Dimethylaminobenzaldehyd in Salzsäure) keine charakteristische Rotfärbung in Übereinstimmung mit den Blutfarbstoffderivaten, im Gegensatz zu denen des Gallenfarbstoffes.

Mit Essigsäure neutralisiert und alkoholischer Zinkacetatlösung versetzt, trat grünrote Fluorescenz mit dem Urobilinstreifen auf. In der Sonne trat diese Fluorescenz fast momentan auf.

Es wurde kein Versuch gemacht, die Leukoverbindung in reinem Zustand zu isolieren, sondern die farblose Lösung der spontanen Reoxydation an der Luft überlassen, die sich sehr schnell vollzog. Zuerst trat Orangefärbung ein, die dann in Rot überging. Nach 24 Stunden wurde mit Essigsäure angesäuert, der rotbraune Niederschlag abfiltriert und in üblicher Weise auf Ester verarbeitet. Es wurde reiner Urinporphyrinmethylester wieder gewonnen. F. P. 293°.

Analyse: 4,016 mg Substanz: 0,222 ccm N bei 17° und 709 mm Hg.

$C_{47}H_{50}N_4O_{16}$  (926,44). Berechnet: N = 6,05%

Gefunden: N = 6,07%.

In analoger Weise wurden 0,1 g Kotporphyrin zur Leukoverbindung reduziert. Hier dauerte es 6 Stunden, bis vollständige Entfärbung eingetreten war. Neutralisiert man die Lösung und gibt alkoholische Zinkacetatlösung zu, so entsteht in der Sonne momentan, bei diffusem Licht nach einiger Zeit eine intensive grünrote Fluorescenz mit dem Urobilinspektrum. Die Ehrliche Aldehydreaktion scheint hier positiv zu sein, jedoch so schwach, daß sie auf keinen Fall der Leukoverbindung des Kotporphyrins zukommen kann, sondern irgend einem in Spuren entstehenden Pyrrolderivat.

Auch in diesem Falle wurde kein Versuch gemacht, die Leukoverbindung zu isolieren, sondern die farblose Lösung der Rückoxydation an der Luft überlassen. Bemerkenswerterweise erfolgte diese viel langsamer wie beim Urinporphyrin. Die Lösung ist nach 24 Stunden nur dunkelbraun gefärbt; nach dieser Zeit wurde mit Essigsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert, verestert und in üblicher Weise verarbeitet. KrySTALLISATION wie Kotporphyrinmethylester und die Analyse bestätigte das Vorliegen dieser Verbindung. Die Ausbeute war minimal, offenbar war die Rückoxydation nur zum geringsten Teil erfolgt, wofür auch die relativ schwache Färbung der Flüssigkeit vor dem Ansäuern spricht.

3,227 mg Substanz: 0,242 ccm N bei 17° und 701 mm Hg.

$C_{39}H_{43}N_4O_9$  (694,38). Berechnet: N = 8,07%

Gefunden: N = 8,14%.