

Weitere Untersuchungen bei Haematoporphyrin congenita.

II. Mitteilung¹⁾.

Von

O. Schumm.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.)

(Der Redaktion zugegangen am 11. April 1919.)

Im folgenden sollen einige weitere Beobachtungen mitgeteilt werden, die ich an dem Haematoporphyrin-Kranken Petry habe anstellen können. Es ist derselbe Kranke, dessen Untersuchung seinerzeit H. Günther²⁾ zur Aufstellung des besonderen Krankheitsbildes der Haematoporphyrin congenita führte, und an dem außer ihm von H. Fischer³⁾, sowie von mir⁴⁾ zahlreiche Beobachtungen ausgeführt worden sind⁵⁾.

¹⁾ Vgl. die ausführliche Abhandlung: „Beiträge zur Kenntnis der Haematoporphyrin congenita (H. Günther) und der natürlichen Porphyrine, Diese Zeitschr. Bd. 98, S. 123 (1916).

²⁾ H. Günther, Die Haematoporphyrin, Dtsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 105, Heft 1 und 2, S. 89 (Dezember 1911).

³⁾ H. Fischer, Über das Urinporphyrin, Diese Zeitschr. Bd. 95, S. 34 (1915); ders., Über das Kotporphyrin, Diese Zeitschr. Bd. 96, S. 148 (1915); ders., Beobachtungen am frischen Harn und Kot von Porphyrinpatienten, Diese Zeitschr. Bd. 97, S. 148 (1916); ders., Über die Konstitution des Urinporphyrins, Gewinnung einer carboxylierten Haematinsäure aus Urinporphyrin, Diese Zeitschr. Bd. 98, S. 78 (1916); ders., Über die Konstitution des Kotporphyrins, Diese Zeitschr. Bd. 98, S. 14 (1916); ders., Die natürlichen Porphyrine und ihre Bedeutung für die Pathologie, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 32 (1916).

⁴⁾ O. Schumm, l. c.

⁵⁾ Das subjektive Befinden Petrys ist zurzeit gut. Nach Herrn

I. Die pathologischen Farbstoffe in Harn und Kot.

1. Der Gehalt des Harns an essigsäurefällbaren Porphyrinfarbstoffen.

Nach den ersten von H. Fischer ausgeführten Mengenbestimmungen betrug die tägliche Ausscheidung an essigsäurefällbaren Porphyrinfarbstoffen im November 1915 täglich zwischen 0,3 und 0,5 g, im Dezember zwischen 0,27 und 0,5 g, im Januar 1916 zwischen 0,17 und 0,33 g, im Februar zwischen 0,3 und 0,57 g.

Ich fand im August 1916 eine tägliche Ausscheidung von 0,32 bis 0,4 g, Ende 1916 und Anfang 1917 Mengen von 0,4 bis 0,45 g, im Sommer 1918 0,35 bis 0,45 g, im Winter 1918 Mengen, die um 0,4 g schwankten. Auf eine wesentliche Änderung in der Höhe der Porphyrinausfuhr kann man aus meinen Beobachtungen nicht schließen.

2. Die elementare Zusammensetzung des Roh-Porphyrins¹⁾.

H. Fischer²⁾ hat für das durch einmaliges Umfällen aus N/25 Natronlauge (mit Essigsäure) und Auswaschen gereinigte Roh-Porphyrin folgende Zusammensetzung gefunden: C = 55,76 %, H = 6,31 %, N = 9,7 %. Er gibt an, daß das Präparat außerdem noch Schwefel und eine geringe Menge Asche enthalten habe.

Bei der Veresterung dieses Roh-Porphyrins mit Methylalkohol und Salzsäure fand H. Fischer einen in dieser Flüssigkeit unlöslichen Rest, der folgende Zusammensetzung hatte: C = 49,81 %, H = 7,19 %, N = 14,95 %, Cl = 4,03 %, S = 1,07 %. Daraus erhielt H. Fischer durch Hydrolyse mit HCl ein Gemisch von Aminosäuren und schloß, daß die Substanz ein zur Eiweißgruppe gehöriger Körper sei³⁾. In einer späteren Mitteilung gibt Fischer an, „der größte Teil

Oberarzt Dr. C. Heglers Feststellung besteht ein Milztumor. Bezüglich des Blutbildes vergl. Abschnitt II dieser Abhandlung.

¹⁾ Roh-Porphyrin = durch Essigsäurezusatz zum Harn entstehende Farbstofffällung.

²⁾ l. c. Bd. 95, S. 49.

³⁾ H. Fischer, l. c. Bd. 95, S. 56.

des Farbstoffes ist in eiweißfreier Form vorhanden und wird durch Essigsäure niedergeschlagen. Ein Teil dieses Niederschlages 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 entscheiden¹⁾. Wie ich schon in meiner ersten Mitteilung beschrieben habe²⁾, blieb in meinen Versuchen auch bei der Verarbeitung großer Mengen Roh-Porphyrin (bis zu 28 g) bei der Veresterung durch Methylalkohol-Salzsäure kein Rückstand, wohl aber war in meinen Versuchen ebenso wie in denen H. Fischers das Produkt der Veresterung in Chloroform nur unvollständig löslich. Da es mir wünschenswert erschien, festzustellen, ob das Roh-Porphyrin in neuerer Zeit etwa eine Änderung in der elementaren Zusammensetzung erfahren hätte, so habe ich wiederholt aus dem frischen unzersetzten Harn das Roh-Porphyrin in der von H. Fischer befolgten Weise abgeschieden, den Farbstoff gleich nach der Fällung abfiltriert, in N/50 Kalilauge gelöst, alsbald mit Essigsäure gefällt, sogleich wieder abfiltriert, die Umfällung in gleicher Weise noch zweimal wiederholt, dann abfiltriert, ausgewaschen, getrocknet und analysiert. Die Präparate enthielten 2 und 2,3% Asche.

a) Roh-Porphyrin aus Harn vom Jahre 1916³⁾.

0,1939 g (aschefrei berechn.)	gaben 16,2 ccm N bei 768 mm u. 20° = 9,62% N.
0,2526	20,5 772 .. , 22° = 9,32% N.
0,1631	0,3464 g CO ₂ u. 0,0779 g H ₂ O = 57,92% C u. 5,34% H.
0,3969	0,0180 g BaSO ₄ = 0,002468 g S = 0,62% S.

b) Roh-Porphyrin aus Harn vom Jahre 1917.

0,1772 g (aschefrei berechn.)	gaben 14,4 ccm N bei 770 mm u. 22° = 9,28% N.
0,2090	0,4511 g CO ₂ u. 0,1051 g H ₂ O = 58,86% C u. 5,63% H.

¹⁾ Derselbe, l. c. Bd. 97, S. 148.

²⁾ O. Schumm, l. c. S. 159.

³⁾ Dieses in größerer Menge hergestellte Präparat ist mit zu den schon früher beschriebenen Untersuchungen benutzt worden.

0.2040 g (aschefrei berechn.)	gaben	0.4378 g CO ₂	u.	0.1003 g H ₂ O	=	58,53% C
						u. 5,50% H.
0.5364 „	0.0214 g BaSO ₄	=	0,002934 g S =
						0,55% S.
0.4440	0.0173 g BaSO ₄	=	0,002372 g S =
						0,5342% S.

c) Roh-Porphyrin aus Harn vom Jahre 1918.

0.1165 g (aschefrei berechn.) gaben 9,3 ccm N bei 765 mm u. 25° = 8,92% N.

Das Ergebnis der Analysen spricht dafür, daß das Roh-Porphyrin aus dem Jahre 1917 nahezu dieselbe Zusammensetzung hat wie das des vorhergehenden Jahres. Beide Präparate weichen in ihrer Zusammensetzung merklich ab von dem früher von H. Fischer analysierten Roh-Porphyrin, das weniger Kohlenstoff und mehr Wasserstoff und Stickstoff enthält. Vergleicht man die Werte für C- und N-Gehalt meines Roh-Porphyrins mit denen des von H. Fischer aus dem Harn dargestellten freien Harn-Porphyrins¹⁾, so ergibt sich eine große Ähnlichkeit (s. u.); Fischer fand für diesen Körper C = 57,56 bis 57,83, H = 4,98 bis 5,18, N = 6,65 bis 6,7²⁾. Da der Stickstoffgehalt des Roh-Porphyrins aber wesentlich höher ist als bei dem reinen Urin-Porphyrin, so müssen auch meine Präparate von Roh-Porphyrin ähnlich dem von H. Fischer analysierten Roh-Porphyrin aus einer chemischen Verbindung oder einem physikalischen Gemisch der Porphyrin-Farbstoffe mit einer stickstoffreicheren Substanz bestehen; ob es sich dabei um denselben Körper handelt wie zur Zeit der Untersuchungen Fischer, bedarf noch der Aufklärung.

3. Die elementare Zusammensetzung der rein dargestellten Porphyrine.

Weiter habe ich geprüft, ob das im Roh-Porphyrin enthaltene Harn-Hämatoporphyrin und das Porphyrin der Fäzes noch dieselbe Zusammensetzung hatten wie zur Zeit der früheren Untersuchungen von H. Fischer (1915/16) und von mir (1916). Zur Ausführung der Elementaran-

¹⁾ H. Fischer, l. c. Bd. 95, S. 53 (1915).

²⁾ Derselbe, l. c. Bd. 95, S. 53 und 54 (1915).

	C	H	N	S
H. Fischers Urin-Porphyrin ¹⁾	57,56—57,83	4,98—5,18	6,65—6,7	0
Roh-Porphyrin aus Harn (Schumm)	57,92—58,86	5,34—5,63	8,92—9,62	0,53—0,62
Roh-Porphyrin aus Harn (H. Fischer)	55,76	6,31	9,70	} nur qualita- tiv nachge- wiesen.
H. Fischers Kot-Porphyrin (Präparat aus Harn)	65,28 ²⁾	6,03	8,70	

lysen dienten die Methylester, die nach der von H. Fischer ausgearbeiteten Methode in derselben Weise hergestellt waren, wie es in meiner früheren Arbeit beschrieben worden ist. Die Methylester waren dreimal in der von H. Fischer angegebenen Weise umkristallisiert. Zur Prüfung auf Aschegehalt benutzte ich je 0,1—0,15 g Substanz; da ich eine wägbare Menge Asche nicht gefunden habe, betrug der Aschegehalt jedenfalls unter 0,1%. Die Verbrennungen habe ich im offenen Rohr unter Benutzung von Bleichromat ausgeführt und folgende Werte erhalten:

Harn-Porphyrinmethylester³⁾.

a) Präparate aus dem Jahre 1916.

Erstes Präparat:

0,1021 g gaben 0,2299 g CO₂ und 0,0530 g H₂O = 61,41% C und 5,81% H.
0,1610 8,6 ccm N bei 777 mm Hg und 18° = 6,28% N.

Zweites Präparat:

0,3345 g gaben 18,5 ccm N bei 769 mm Hg und 17½° = 6,48% N.
0,2364 13,2 770 23° = 6,38% N.

¹⁾ Die von H. Fischer aufgestellte Formel C₁₀H₃₆N₄O₁₆ verlangt C = 57,95, H = 4,38, N = 6,77,

²⁾ Das Präparat war, wie H. Fischer schreibt, stark aschehaltig (3,34%). Die von H. Fischer aufgestellte, aus den Analysen des Kot-Porphyrinmethylesters abgeleitete Formel für Kot-Porphyrin C₃₆H₃₆N₄O₆ verlangt C = 66,22, H = 5,56, N = 8,59.

³⁾ Über das spektralanalytische Verhalten dieser Präparate habe ich schon in der früheren Arbeit berichtet (l. c. Bd. 98, S. 157 u. f.).

b) Präparat aus dem Jahre 1918.

0,1214 g gaben 0,2715 g CO₂ und 0,0644 g H₂O = 60,99% C und 5,94% H.
 0,1908 „ „ 0,4312 „ „ „ 0,0994 „ „ = 61,64% „ „ 5,83% „ „
 0,2277 „ „ 12,2 ccm N bei 756 mm Hg und 17° = 6,16% N.
 0,2140 „ „ 11,3 „ „ „ 762 „ „ „ 19° = 6,06% „ „

Zum Vergleich führe ich die von H. Fischer mitgeteilten Zahlen ¹⁾ neben den meinigen an:

	C	H	N
H. Fischer	60,49—61,34	5,48—6,25	6,04—6,25
Schumm 1916 . . .	61,41	5,81	6,28—6,48
Schumm 1918 . . .	60,99—61,64	5,83—5,94	6,06—6,16
Die von H. Fischer aufgestellte Formel. C ₁₇ H ₅₀ N ₄ O ₁₆ ver- langt	60,88	5,44	6,05

Die neuen Analysen bieten keinen Anlaß, anzunehmen, daß der Hauptfarbstoff des Harns, das Harn-Hämatoporphyrin (= Fischers Urin-Porphyrin), zurzeit eine andere Zusammensetzung habe als vor 2 Jahren.

Bei der spektralanalytischen Untersuchung dieses und anderer Präparate des Jahres 1918 erhielt ich dieselben Ergebnisse wie seinerzeit bei den Präparaten des Jahres 1916.

Kot-Porphyrinmethylester.

Bezüglich Darstellung und Analyse gilt das oben Gesagte. Auch diese Präparate enthielten unter 0,1% Asche.

a) Präparate aus dem Jahre 1916.

Erstes Präparat:

0,1582 g gaben 0,3875 g CO₂ und 0,0911 g H₂O = 66,80% C und 6,44% H.

Zweites Präparat:

0,1574 g gaben 0,3907 g CO₂ und 0,0927 g H₂O = 67,70% C und 6,59% H.
 0,2353 „ „ 16,7 ccm N bei 758 mm Hg und 17° = 8,18% N.

¹⁾ Nach Makroanalysen von H. Fischer und Mikroanalysen von Dr. Lieb in Graz, vergl. H. Fischer, l. c. Bd. 95, S. 50 (1915).

b) Präparat von 1917/18.

0,1501 g gaben 0,3719 g CO₂ und 0,0854 g H₂O = 67,57% C und 6,37% H.
 0,1574 „ „ 11,25 ccm N bei 760 mm Hg und 20° = 8,13% N.

Aus diesen Zahlen läßt sich auf eine Änderung in der Zusammensetzung des Porphyrins der Fäzes in der Zeit von 1916 bis 1917/18 nicht schließen. Auch im spektralanalytischen Verhalten habe ich keine Abweichung gegenüber den 1916 für das Kot-Porphyrin festgestellten Werten aufgefunden. Zum Vergleich stelle ich hier die von H. Fischer mitgeteilten Werte für die elementare Zusammensetzung des Kot-Porphyrinmethylesters¹⁾ mit meinen Zahlen zusammen.

	C	H	N
H. Fischer . . .	66,79–67,27% ²⁾	6,09–6,55% ²⁾	7,98–8,17% ²⁾
O. Schumm 1916 .	66,80–67,70%	6,44–6,59%	8,18%
O. Schumm 1918 .	67,57%	6,37%	8,13%

Die von H. Fischer aufgestellte Formel C₃₉H₄₂N₄O₈ verlangt 67,44% C, 6,10% H, 8,07% N.

Anmerkung: Die Abhandlung H. Fischers „Über das Kotporphyrin“³⁾ enthält zwei gute Abbildungen der Kristalle des Kot-Porphyrinmethylesters und des Kot-Porphyrinäthylesters. Es erscheint mir bemerkenswert, daß ich einmal eine beträchtliche Menge Kot-Porphyrinmethylester (obiges Präparat „b“) nach nochmaligem Umkristallisieren aus viel Lösungsmittel in schönen 1–2 mm langen Kristallen erhalten habe, die in Form und Anordnung nicht Fischers Abbildung I des Kot-Porphyrinmethylesters, sondern der Abbildung II des Kot-Porphyrinäthylesters entsprachen.

II. Die pathologischen Farbstoffe des Blutes⁴⁾.

Wie ich in der ersten Abhandlung nachgewiesen habe, ist das Blutserum des Kranken Petry durch seinen ausge-

¹⁾ Fischers Präparate von Kot-Porphyrinmethylester waren teils aus Harn, teils aus Kot dargestellt worden. Vergl. Diese Zeitschr., Bd. 96, S. 162 u. 167 (1915).

²⁾ Mikroelementaranalysen.

³⁾ Diese Zeitschr., Bd. 96, S. 148 (1915).

⁴⁾ Herr Oberarzt Dr. C. Hegler, dessen klinischer Beobachtung

sprochen pathologischen Farbstoffgehalt gekennzeichnet¹⁾. Ich habe damals (1916) zuerst auf spektralanalytischem Wege das Porphyrin im Blute aufgefunden; daneben enthielt es bedeutende Mengen von Hämatin. Der Gehalt an Porphyrin war gering, mit Hilfe meines Gitterspektrometers aber zweifelsfrei festzustellen. Im Dezember 1918 und Januar 1919, also 2½ Jahre nach den ersten Untersuchungen, habe ich das Blut unseres Kranken von neuem untersucht. Es enthielt beide Male Porphyrin und Hämatin. Methämoglobin war auch in diesen Blutproben nicht nachweisbar, der Gehalt des Serums an Oxyhämoglobin gering, beides wie früher. Beachtenswert erscheinen mir die Schwankungen im Gehalt des Serums an Porphyrin und Hämatin, die ich schon bei den früheren Untersuchungen und in noch auffälligerem Maße bei den jetzigen gefunden habe; dazu kommt, daß das Blutserum jetzt auch beträchtliche Mengen von Bilirubin enthielt, bei der ersten Blutentnahme, Dezember 1918, mehr als bei der zweiten im Januar 1919. Diese analytisch erwiesenen Unterschiede im Gehalt an den verschiedenen Farbstoffen bei den letzten beiden Blutentnahmen wurden auch äußerlich an der stark abweichenden Färbung wahrgenom-

Petry in letzter Zeit unterstand, hatte die Freundlichkeit, mir die folgenden Angaben über die Zusammensetzung des Blutes zur Verfügung zu stellen

März 1917.	Rote Blutkörperchen	1300000
	Weißer	3200
	Hb	35%
	Färbeindex	1,34
Februar 1919.	Rote Blutkörperchen	1300000
	Weißer	2400
	Hb	25%
	Färbeindex	0,96

- Poikilozytose
- Anisozytose
- Polychromatophilie
- Polymorph. Leuk 51%
- Kl. Lymphoz. 20%
- gr. „ 17%
- Eosinoph. 1%
- Überg. 2%

¹⁾ l. c. Bd. 98, S. 126.

men; bei der Entnahme im Dezember 1918 war das Serum in 1 cm Schichtdicke braun gelb, bei der im Januar 1919 nur dunkelgelb. Wodurch die Schwankungen im Farbstoffgehalt des Serums bedingt sind, hat sich leider noch nicht entscheiden lassen. Einflüsse von Tageszeit der Blutentnahme und Nahrungszufuhr sind, wie folgende Zusammenstellung zeigt, nach meinen bisherigen Feststellungen nicht erkennbar. — Von der Anwesenheit von Porphyrinogen im Blutserum habe ich mich nicht überzeugen können.

Tag der Entnahme	Tageszeit	Letzte Nahrungszufuhr	Durchsichtigkeit des Blutserums	Farbe des Blutserums in 1 cm Schichtdicke	Gehalt des Blutserums an:		
					Porphyrin	Hämatin	Bilirubin
1. 1916 2. Juni	2 Uhr nachm.	2 Std. vorher	schwach opalisierend getrübt	bräunlich-gelb	schwach positiv	8 ¹⁾	negativ
2. 1916 3. Juni	10 Uhr vorm.	früh morgens	klar	"	deutlich positiv	10	negativ
3. 1916 23. Juni	"	"	sehr schwach opalisierend, fast klar	braun-stichig gelb	sehr schwach positiv	5	—
4. 1916 17. Okt.	vorm.	"	klar	bräunlich-gelb	deutlich positiv	11	—
5. 1918 12. Dez.	1½ Uhr nachm.	9 Uhr morgens (250 g Brot, ½ l Milch)	klar	braungelb	deutlich positiv	11	zieml. stark positiv
6. 1919 23. Jan.	2½ Uhr nachm.	ungefähr 1 Uhr nachm.	fast klar	braun-stichig gelb	positiv	7	deutlich positiv

Zum Nachweis des Porphyrins und Hämatins dienten die früher eingehend beschriebenen chemisch-spektroskopischen Reaktionen²⁾ (vergl. auch unter „Belege“). Bilirubin wurde

¹⁾ Vergl. O. Schumm, Über den Nachweis von Haematin im menschlichen Blutserum, Diese Zeitschr. Bd. 87. S. 177 (1913).

²⁾ l. c. Bd. 98, S. 129—137.

im Verdampfungsrückstand eines Auszuges mit 65%igem Alkohol nachgewiesen.

In meiner früheren Abhandlung habe ich die Frage, ob der Porphyrinfarbstoff des Blutes sich wie das Harn-Hämatoporphyrin verhalte oder wie das Kot-Porphyrin, unentschieden gelassen, das erste aber als wahrscheinlicher hingestellt. Durch meine neuen Beobachtungen an den beiden letzten Blutproben wird diese Annahme gestützt; das Serum gab die spektroskopischen Porphyrinproben in derselben Weise wie der Harn, der ja, wie zuerst H. Fischer festgestellt hat, neben wenig Kot-Porphyrin in der Hauptsache Urin-Porphyrin enthält.¹⁾ Mischt man 3 cem Harn mit 2 Tropfen 25%iger Salzsäure, so findet man für den Ort²⁾ der beiden Hauptstreifen des entstandenen Porphyrin-Säurespektrums I. 593 $\frac{1}{2}$, II. 549 $\frac{1}{2}$; bei der Untersuchung der Sera vom 12. Dezember 1918 und 23. Januar 1919 erhielt ich mit diesen derart übereinstimmende Werte (s. u. „Belege“), daß es am nächsten liegt, auch das Blut-Porphyrin für ein Gemisch aus Harn-Hämatoporphyrin mit einer kleineren Menge Kot-Porphyrin (wie bei Harn) oder für Harn-Hämatoporphyrin zu halten; auch das spektroskopische Verhalten des mit Kalilauge versetzten Serums stimmt zu dieser Annahme; Serum, das nur Kot-Porphyrin enthält, würde bei den Proben mit Salzsäure bzw. Kalilauge andere Werte geben.

Es erschien mir wünschenswert, eine Vorstellung von der Höhe des Porphyringehalts im Blute zu gewinnen. Das war nur möglich durch spektrometrischen Vergleich mit Lösungen von bekanntem Porphyringehalt. Dazu konnten Lösungen der reinen Porphyrine benutzt werden. Da ich es aber für wahrscheinlicher halte, daß im Blut die Porphyrine im ähn-

¹⁾ Es sei daran erinnert, daß der Ort der Absorptionsstreifen von Lösungen der Porphyrine in wässriger Salzsäure mit steigendem HCl-Gehalt eine Verschiebung nach Rot erfährt. So liefert z. B. eine Lösung von Harn Hämatoporphyrin in 25 % HCl die beiden Hauptstreifen auf 596,7 und 553,4 (vgl. Schumm, l. c. Bd. 98, S. 171).

²⁾ Bei der kürzlich ausgeführten Untersuchung einer Tagesmenge Harn fand ich den Gehalt an rohem Urinporphyrin etwa sechsmal so groß als den an Kotporphyrin.

lichen Mischungsverhältnis vorliegen wie im Harn, so wählte ich als Vergleichsflüssigkeit eine Durchschnittsprobe der zugehörigen Tagesmenge Harn. Verdünnt man den Harn soweit mit Wasser, daß er nach Zusatz von Salzsäure im oben angegebenen Verhältnis bei gleicher Schichtdicke das Porphyrin-Säurespektrum in gleicher Intensität zeigt wie das mit ebensoviel Salzsäure versetzte Serum, so muß der Porphyringehalt in beiden Flüssigkeiten angenähert gleich sein. Eine ganz genaue Bestimmung ist natürlich nicht möglich, weil die Serumprobe weniger lichtdurchlässig ist als der verdünnte Harn. Immerhin läßt sich so aber eine Schätzung des Porphyringehaltes im Blutserum erreichen.

Für das Blutserum vom 12. Dezember 1918 fand ich so den Porphyringehalt zu ungefähr 1,5 mg in 100 ccm (Harnmenge 2200 ccm; beste Übereinstimmung zwischen Harn- und Serumprobe, wenn 1 Teil Harn mit 10 Teilen Wasser verdünnt wurde, Mischungsverhältnis 3 ccm verd. Harn bezw. 3 ccm Serum und 2 Tropfen 25% iger HCl. Gehalt des Harns an Roh-Porphyrin 0,018%, des Serums $\frac{0,018}{11} =$ ungefähr

1½ mg in 100 ccm.) Für das Blutserum vom 23. Januar 1919 fand ich $\frac{1}{30}$ des Porphyringehalts des Harns (0,00087:

0,026%), also ungefähr 0,9 mg in 100 ccm. — Da das am Harn gewichtsanalytisch bestimmte Roh-Porphyrin außer den reinen Porphyrinen noch einen anderen Bestandteil enthält, ist der Gehalt des Blutserums an reinem Porphyrin etwas geringer als obige Zahlen anzunehmen. Man wird der Wahrheit nahekommen, wenn man sagt, daß der Porphyringehalt des Blutserums durchschnittlich angenähert 1 mg in 100 ccm beträgt. Es erscheint beachtenswert, daß bei diesen beiden Blutproben die Unterschiede im Porphyringehalt und im Gehalt an Hämatin fast genau im gleichen Verhältnis stehen:

	Hämatin	Porphyrin
Blutserum vom 12. Dez. 1918	11	1,6 mg in 100 ccm
„ „ 23. Jan. 1919	7	0,9 mg in 100 ccm

Ob dieser Parallelismus dauernd besteht, bedarf noch der weiteren Untersuchung.

Belege.

Zu den Untersuchungen dienten dieselben Gitterspektrometer wie früher. Die Spaltweite betrug 0,03 mm.

1. Blutentnahme am 12. Dezember 1918 durch Venenpunktion nachmittags 1½ Uhr. Letzte Nahrungszufuhr morgens 9 Uhr (250 g Brot und ½ l Milch). Blutserum braungelb, klar.

a) Reines Serum. In 2 cm Schichtdicke: Mäßig dunkler breiter Schatten in Rot, rotwärts nicht deutlich abgegrenzt, gelbwärts bis ungefähr $\mu\mu$ 608 reichend, sehr schwacher Streifen auf ungefähr 577, mäßig starker, symmetrischer Streifen auf $\mu\mu$ 539, mäßig starke Verdunklung von ungefähr $\mu\mu$ 533 bis 508. Von 508 ab starke einseitige Absorption, so daß das Blau fast, das Violett vollständig ausgelöscht ist.

b) In 3 cm Schichtdicke: Ziemlich dunkler breiter Streifen im Rot (rotwärts nicht deutlich abgegrenzt) angenähert von $\mu\mu$ 643 bis 607 reichend, schwacher Streifen auf ungefähr 577, ziemlich dunkler symmetrischer Streifen auf 539 (von 546 bis 531 reichend), mäßig starke Verdunklung von 531 bis 513, von 513 ab ist das Spektrum ausgelöscht.

c) Reaktionen auf Methämoglobin (vergl. die frühere Abhandlung, Bd. 98 S. 132) negativ. Ebenso ist Schwefelhämoglobin nicht nachweisbar.

d) Reaktion auf Hämatin: stark positiv. Der erste Streifen des entstandenen Hämochromogens wird zu $\mu\mu$ 559 bestimmt, der zweite zu ungefähr 527. Der Hämatingehalt wird bestimmt zu Ht 11, d. h. der erste Absorptionsstreifen des Hämochromogens ist noch in 3,5 mm Schichtdicke eben deutlich erkennbar und meßbar.

e) Serum und $\frac{1}{4}$ Raumteil 15%ige Kalilauge: In dem bleibenden breiten Schatten im Rot wird eine schmale dunkelste Stelle auf ungefähr $\mu\mu$ 613 erkennbar, ferner ein deutlicher Streifen auf etwa 581, ein äußerst schwacher, eben erkennbarer Streifen auf ungefähr 562 und ein ziemlich starker

Streifen auf $538\frac{1}{2}$. Die Absorptionen auf ungefähr 613, 562 und $538\frac{1}{2}$ entsprechen dem ersten, zweiten und dritten Streifen des Harn-Hämatoporphyrins in KOH-Lösung (vergl. Bd. 98 S. 162). Die Deutlichkeit seines Absorptionsbildes wird natürlich durch die gleichzeitige Anwesenheit des Hämatins beeinträchtigt. Die Probe wurde mehrfach mit dem gleichen Ergebnis wiederholt. Das Ergebnis steht in Einklang mit den zugehörigen Beobachtungen bei der ersten Blutuntersuchung (1916). Bemerkt sei, daß bei stark KOH-haltigen Lösungen von K o t - P o r p h y r i n der Streifen im Rot auf etwa 617,5 liegt (vergl. Bd. 98 S. 170).

f) 3 ccm Serum und 2 Tropfen 25%ige Salzsäure: Schmäler aber deutlicher I. Streifen auf $593\frac{1}{2}$, breiterer dunklerer, auch blauwärts ziemlich gut abgegrenzter Streifen auf $549\frac{1}{2}$ (= Porphyrin-Säurespektrum). Die Probe wird mehrfach mit demselben Ergebnis wiederholt. Die Messungen werden in 3 bzw. 2 cm Schichtdicke vorgenommen. Die Abweichungen gegenüber den von mir seinerzeit festgestellten Grundwerten für den Ort der Absorptionsstreifen des Harn-Hämatoporphyrins in Salzsäure (596,7 und 553,4) erklären sich im wesentlichen dadurch, daß diese Werte für Lösungen in wässriger 25%iger Salzsäure gelten: mit abnehmendem Salzsäuregehalt verschiebt sich die ganze Streifengruppe nach Violett. Vergleichsbestimmungen an Gemischen aus je 3 ccm des Harns vom gleichen Tage und 2 Tropfen Salzsäure ergaben für den Ort der beiden Hauptstreifen dieselbe Lage wie bei der Probe am Blutserum.

g) Vergleichende Bestimmung des Porphyringehalts von Harn und Blutserum. Harnmenge 2200 ccm. Darin 0,397 g Roh-Porphyrin (gewichtsanalytische Bestimmungen an je 200 ccm Harn) = 0,018%. Harn mit 10 Raumteilen Wasser verdünnt gibt bei der unter „f“ beschriebenen Probe mit Salzsäure das Porphyrin-Säurespektrum in gleicher Intensität der Streifen wie ein Gemisch aus Blutserum und Salzsäure. Porphyringehalt des Serums demnach angenähert 0,018

h) Bilirubinnachweis: a) 2 ccm Alkohol und 1 ccm Blutserum, gemischt, filtriert. Filtrat stark gelb, zur Trockne eingedampft, Rückstand gibt stark die Gmelinsche Reaktion mit Gemisch aus Salzsäure und Natriumnitrit. b) Das mit 2 Raumteilen Wasser verdünnte Serum gibt die Ehrlichsche Diazoreaktion, jedoch nur bei folgendem Zusatz von Kalilauge¹⁾. Lutëin ist nicht nachweisbar.

2. Blutentnahme am 23. Januar 1919, nachmittags 2 $\frac{1}{2}$ Uhr, ungefähr 1 $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Mittagessen.

Blutserum braunstichig-gelb, fast klar.

Reines Serum: Dieselben Absorptionserscheinungen wie bei dem vorigen Serum, nur bedeutend schwächer.

Reaktionen auf Methämoglobin und Schwefelhämoglobin negativ.

Reaktion auf Hämatin ziemlich stark positiv, Ht 7.

3 ccm Serum und 2 Tropfen 25%ige Salzsäure: Schwaches Porphyrin-Säurespektrum (Beobachtung in 3 und 4 cm Schichtdicke): I. Streifen ungefähr $\mu\mu$ 593, II. Streifen 549 $\frac{1}{2}$.

Vergleichende Bestimmung des Porphyringehalts von Harn und Serum. Harnmenge 1860 ccm. Darin 0,484 g Roh-Porphyrin (gewichtsanalytische Bestimmungen an je 200 ccm Harn) = 0,026%. Harn mit 29 Teilen Wasser verdünnt gibt bei der Probe mit Salzsäure das Porphyrinspektrum in gleicher Intensität der Streifen wie ein Gemisch aus Blutserum und Salzsäure. Porphyringehalt des Serums demnach angenähert $\frac{0,026}{30}$ %.

Bilirubinnachweis wie bei der vorigen Blutentnahme:

Mit Probe „a)“ deutlich positiv, aber wesentlich schwächer als bei der vorigen Blutentnahme.

Mit Probe „b)“ schwach positiv.

Lutëin ist nicht nachweisbar.

Zusammenfassung.

1. Die tägliche Ausscheidung an Roh-Porphyrin im Harn des vorliegenden Falles von Haematoporphyrin congenita

¹⁾ Vergl. Hymans v. d. Bergh und P. Muller, Über eine direkte und indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin, Bioch. Zeitschr. Bd. 77, S. 90 (1916).

zeigt ähnliche Beträge wie vor einem und zwei Jahren. Das Roh-Porphyrin aus dem Harn von 1916 und 1917 weist in seiner elementaren Zusammensetzung ziemlich beträchtliche Unterschiede auf gegenüber den ersten von H. Fischer dafür mitgeteilten Werten. Die Präparate der neueren Zeit enthielten mehr Kohlenstoff und weniger Wasserstoff und Stickstoff.

2. Ein hämatinartiger Farbstoff war auch in neuerer Zeit im Harn nicht aufzufinden.

3. Die an den rein dargestellten Hauptfarbstoffen des vorliegenden Falles durchgeführten Elementaranalysen und Spektralanalysen lassen eine Änderung in ihrer chemischen Zusammensetzung gegen früher nicht erkennen.

4. Die vom Verfasser zuerst im Jahre 1916 im Blute des Kranken aufgefundenen pathologischen Farbstoffe (Porphyrin und Hämatin) sind bei beiden Nachuntersuchungen wiedergefunden worden. Neuerdings enthält das Blut auch beträchtliche Mengen von Bilirubin.

5. Dem spektralanalytischen Verhalten nach muß angenommen werden, daß das Blutserum wahrscheinlich Harn-Hämatoporphyrin (= H. Fischer's Urin-Porphyrin), rein oder mit einer kleinen Menge Kot-Porphyrin gemischt, jedenfalls nicht überwiegend Kot-Porphyrin enthält. Nicht ganz auszuschließen ist die Möglichkeit, daß ein unbekanntes Porphyrin vorliegt, das vom Harn-Hämatoporphyrin spektroskopisch nicht erkennbar verschieden ist. — Durch rein chemische Verfahren ist eine Entscheidung vor der Hand nicht zu erzielen.

6. Die beschriebene chemisch-spektroskopische Probe zum Nachweis von Porphyrin im Blutserum bietet eine Handhabe zur Schätzung seines Porphyringehalts. Im vorliegenden Falle schwankt der Gehalt an Porphyrin und Hämatin beträchtlich. Die Werte für Hämatin betragen Ht 5 bis Ht 11¹⁾, die für Porphyrin wurden bei zweimaliger Untersuchung zu 0,9 bzw. 1,6 mg in 100 ccm Blutserum geschätzt.

¹⁾ Vergl. auch l. c. Bd. 98, S. 131 (1916).