

# DIE BEDEUTUNG DER HÄMATOPORPHYRINE IN PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

VON

DR. HANS GÜNTHER

PRIVATDOZENT FÜR INNERE MEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

SONDERABDRUCK AUS

ERGEBNISSE DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND PATHOL ANATOMIE  
DES MENSCHEN UND DER TIERE VON O. LUBARSCH UND R. OSTERTAG.

XX. JAHRGANG. i. ABTEILUNG



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1922

# DIE BEDEUTUNG DER HÄMATOPORPHYRINE IN PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

VON

**DR. HANS GÜNTHER**

PRIVATDOZENT FÜR INNERE MEDIZIN AN DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

SONDERABDRUCK AUS  
ERGEBNISSE DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE UND PATHOL. ANATOMIE  
DES MENSCHEN UND DER TIERE VON **O. LUBARSCH** UND **B. OSTERTAG**

XX. JAHRGANG. I. ABTEILUNG



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1922

ISBN 978-3-662-33367-9      ISBN 978-3-662-33763-9 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-33763-9



## Einleitung.

Nachdem in der Pathologie und inneren Medizin die Erkenntnis Eingang gefunden hat, dass es eine Gruppe wohl charakterisierter Krankheitsformen gibt, welche auf der Basis einer chemischen Konstitutionsanomalie mit dem Hauptmerkmal einer vermehrten Bildung und Ausscheidung von Hämatoporphyrinen entstehen, nachdem die physiologische Chemie in den letzten Jahren durch wesentliche Erkenntnisse auf diesem Gebiete bereichert wurde und auch die experimentelle Physiologie weitere Erfahrungen gesammelt hat, dürfte eine ausführliche Darstellung des ganzen Stoffes erwünscht sein. (Neben einer Zusammenfassung meiner früheren Abhandlungen werden auch zahlreiche neue eigene Untersuchungsergebnisse hier Platz finden.)

Die Gliederung des Stoffes ist aus der Inhaltsübersicht zu ersehen. Die hier nach Nummern begrenzten Literaturnachweisungen erleichtern die Auffindung von Literaturangaben, welche im Texte als Zahlen hinter dem Autornamen erscheinen.

## A. Chemischer Teil.

Die Forschungen über die Derivate des Blutfarbstoffes und verwandter physiologisch und pathologisch vorkommender Farbstoffe haben eine grössere Reihe von chemisch definierten Körpern ergeben, die sich unter dem Namen „Porphyrine“ zusammenfassen lassen.

Wir können mit Willstätter (125) unterscheiden die Gruppe des Hämatoporphyrins mit mehr als vier Sauerstoffatomen, die Gruppe des Mesoporphyrins mit vier O-Atomen und das sauerstofffreie Atioporphyrin ( $C_{31}H_{36}N_4$ ).

Jedenfalls sollen auch fernerhin die in Physiologie und Pathologie beobachteten entsprechenden nativen Farbstoffe als „Hämatoporphyrine“ bezeichnet werden, ohne dass durch diesen Namen eine analytische Genese aus dem Blutfarbstoff behauptet werden soll. Sie sind von mir auch früher von den Laboratoriumsprodukten unterschieden worden.

**Historisches:** Dass dem Blutfarbstoff durch Schwefelsäure das Eisen entzogen werden kann, ohne dass die rote Farbe verloren geht, war bereits 1841 Scherer (100) bekannt. Mulder und van Goldvoer (76) haben den aus dem Hämatin dargestellten Farbstoff als „eisenfreies Hämatin“ beschrieben. Eine genauere Bearbeitung erfolgte dann durch Hoppe-Seyler (45), von dem auch der Name „Hämatoporphyrin“ stammt, welcher dann in die chemische Literatur anderer Länder übernommen wurde (franz.: hématorporphyrine, engl.: haematorporphyrin, ital.: ematorporfrina). Im gleichen Jahre (1871) bezeichnete W. Preyer (90) das saure Hämatoporphyrin als „Hämatoin“. Von weiteren Forschern sind besonders Nencki, Zaleski, Küster zu nennen. Um die Erforschung der nativen Farbstoffe haben sich besonders H. Fischer und O. Schumm verdient gemacht.

**Synonyma und Abkürzungen:** Hämatoporphyrin (Abkürzung: Hp.). Hämatoporphyrinurie (Hp.-urie) = Ausscheidung von Hp. mit dem Harn. Hämatoporphyrinurie (Hpyrie) ist der Name für eine Krankheitsgruppe.

Urohämatoporphyrin (Urohp.) = Urinporphyrin [Fischer] = Urospektrin [Saillet] = Urorubrohämatin [Baumstark]. Enterohämatoporphyrin (Enterohp.) = Kotporphyrin [Fischer]<sup>1)</sup>.

Wenn sich fernerhin das Wort „Porphyrin“ allgemein einbürgern sollte, so ist es durchweg für Haematoporphyrin als Kürzung (P.) zu setzen (also Phorphyrin-Nencki, Uro-P., P.-urie, P.-yrie).

<sup>1)</sup> Hb. = Hämoglobin, Ht. = Hämatin, Hchrg. = Hämochromogen.

Bei der chemischen und chemisch-physikalischen Beschreibung wird hier mit dem künstlich dargestellten Farbstoff, dem „Haematoporphyrinum artificiale“ begonnen, es folgt die Behandlung der natürlichen Produkte. Vorher seien noch zur allgemeinen Orientierung die jetzt gültigen Elementarformeln einiger hier interessierender Stoffe zusammen gestellt.

C	H	N	O	Fe	
34	33	4	5	1	Hämatin
33	36	4	6		Bilirubin
40	36	4	16		Uroph. (nach Fischer) mit 7 COOH
36	36	4	8		Enteroph. (nach Fischer) mit 3 COOH
34	38	4	6		Hp.-Nencki (Zaleski)
34	38	4	4		Mesoporphyrin (Zaleski)
32	36	4	2		Phylloporphyrin

Von den nativen Hämatoporphyrinen waren besonders die im menschlichen Harn und Kot ausgeschiedenen Gegenstand zahlreicher Forschungen. Durch Isolation aus diesen doch sehr verschiedenen Medien werden Produkte erhalten, die sich nach den wichtigen Analysen von H. Fischer durch den Gehalt an Carboxylgruppen unterscheiden. Diese Differenzen sind aber durch die Unterschiede der Isolierungsmethoden nicht eindeutig bestimmt, da z. B. im Urin ausser dem chemisch definierbaren Körper des Urohämatoporphyrins auch die andere Form (Enteroph.), sowie weitere Modifikationen vorkommen. Als „gereinigt“ werden die durch mehrfache Extraktionen und Fällungen gewonnenen Farbstoffe bezeichnet, während das Adjektiv „rein“ für diejenigen Präparate verwendet wird, die durch besondere Methoden von den genannten Nebenprodukten und anderen Verunreinigungen befreit wurden (z. B. „reines“ Urohaematoporphyrin).

Da die Menge dieser Nebenprodukte im Verhältnis zu der nativ vorhandenen Hauptform unbedeutend ist, kann die Bezeichnung Uroph. oder Enteroph. fernerhin im allgemeinen ohne grösseren Fehler für die aus den betreffenden Medien durch die klinischen Methoden gewonnenen Farbstoffe gebraucht werden.

### 1. Haematoporphyrinum artificiale.

Der chemischen Forschung gelang zunächst die Darstellung des Hämatoporphyrins als Hämoglobinderivat. Es sind besonders je nach der Herstellungsart der betreffenden Autoren das Hp.-Hoppe und das Hp.-Nencki zu unterscheiden. Hoppe-Seyler (45) gewann das Hp. durch Einwirken von konzentrierter Schwefelsäure auf Hämatin und Eintragen in viel Wasser unter Sauerstoffzufuhr; es entstand dabei ein als Hämatolin bezeichnetes, in verdünnten Säuren und Alkalien unlösliches Nebenprodukt. Wenn man bei der Darstellung nach Hoppe-Seyler vom CO-Hämoglobin ausgeht, soll nach Arnold (2) ein reineres Präparat erhalten werden. Das aus Hämin mit  $H_2SO_4$  gewonnene Präparat bezeichnet Hamsik (39) als „Schwefelsäure-Hp.“.

Allgemein bekannt ist die Darstellung des Hp. nach Nencki (77) durch Eintragen von Hämin in Bromwasserstoff-Eisessig. Es wird durch diese Methode das salzsaure Hämatoporphyrin in braunroten Nadelbüscheln erhalten, welche im Licht und beim Trocknen zerfallen. Nach W. Küster (55) gibt frisch hergestelltes Hämin in fast theoretischer Ausbeute Hp., wobei Fe nur als Ferri-Ion nachweisbar ist, während ältere Präparate viel „Nebenprodukt“ liefern mit Fe in beiden Oxydationsstufen. Die Hp.-Bildung aus Hämin erfolgt nach Küster gemäss den Formeln:



Nach v. Zeynek (128) wird Hp. auch aus Hämin durch  $\text{SO}_2$  im Lichte erhalten.

Ebenso wie aus Hämoglobin lässt sich Hp. auch aus Myoglobin gewinnen; ich bin hierauf in einer Arbeit über den Muskelfarbstoff spezieller eingegangen. Die weiteren Angaben beziehen sich gewöhnlich auf Hp.-Nencki.

Das Hämatoporphyrin wird gewöhnlich als brauner, amorpher flockiger Niederschlag beschrieben. Willstätter und M. Fischer (125) konnten angeblich das reine Hp. im kristallinen Zustande gewinnen.

Die Farbe des Hp. ist in salzsaurer Lösung purpurn, in alkalischer Lösung gelblichrot.

Löslichkeit: Leicht in Eisessig, Alkalien, verdünnten Mineralsäuren, Alkohol; wenig in Äther, Amylalkohol, Phenol; fast unlöslich in Wasser, Benzol, Nitrobenzol. Je nach der Herstellung ergeben sich Verschiedenheiten, besonders zwischen den nicht identischen Präparaten Hp.-Nencki und Hp.-Hoppe. Das Hp.-Hoppe, welches Nencki und Sieber (77) als das Anhydrit des ersteren auffassten, ist in Alkohol und Äther fast unlöslich.

Ausfällung erfolgt aus saurer Lösung durch  $\text{NaCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ , aus alkalischer Lösung durch Sulfate,  $\text{BaCl}$ , Bleiazetat,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

Die Löslichkeitsverhältnisse schwanken je nach der Art der Darstellung. Trocknen bei höherer Temperatur ( $100^\circ$ ) setzt die Löslichkeit herab.

Dhéré und Sobolewski (8) stellten Untersuchungen an einer neutralen, nicht fluoreszierenden Hp.-Lösung an. (Ausfällen durch Gefrieren, Leitfähigkeit  $2,5 \cdot 10^{-6}$ , Hp. in wässriger und verdünnter Soda-lösung elektronegativ, in verdünnter Essigsäure elektropositiv.)

Die spektroskopischen Eigenschaften werden später im Zusammenhang mit den übrigen Hämatoporphyrinen besprochen. Sie bilden die markantesten, für den Nachweis wichtigsten Phänomene. Besondere, typische, zum Nachweis geeignete Farbreaktionen gibt es nicht. Die sauerstoffübertragende Wirkung der Blutfarbstoffe, welche an das Eisenatom gebunden ist, fehlt dem Hämatoporphyrin. Die Benzidinprobe ist daher bei reinen Präparaten negativ [Günther (33)], durch Bindung von Eisen an Hp. tritt nach Buckmaster (4) wieder eine positive Guajakreaktion auf.

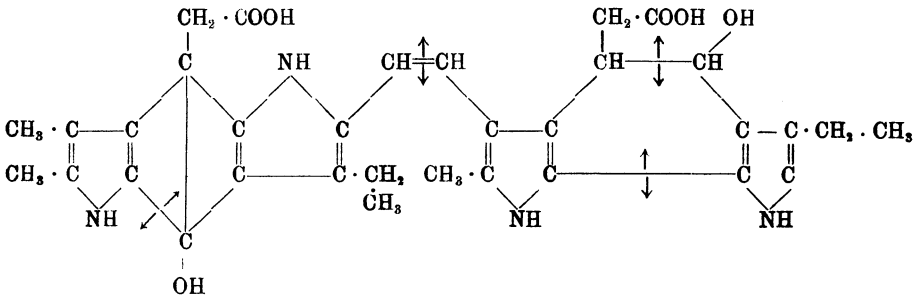
Die von Arnold (1) festgestellte Bromreaktion besteht darin, dass Hp. in Alkohol, Alkohol-Chloroform oder schwach salzsaurem Alkohol (stärkerer  $\text{HCl}$ -Gehalt stört die Reaktion), mit Bromwasser eine violette, dann stahlblaue bis schmutzig grüne Farbe mit charakteristischem Spektrum (s. u.) gibt. Das Mesoporphyrin zeigt bei dieser Behandlung nach Schumm (108) deutliche Unterschiede.





Es sei nochmals erwähnt, dass die früher angenommene Isomerie mit Bilirubin nicht besteht; gewisse Bausteine, z. B. Hämopyrrol, haben die Stoffe allerdings gemeinsam. Auch das aus dem Chlorophyll dargestellte Phylloporphyrin, auf dessen Ähnlichkeit besonders Hoppe-Seyler (46) und später Schunk und Marchlewski (114) hingewiesen haben, unterscheidet sich besonders durch einen geringeren Sauerstoffgehalt. [Nencki (77) erwähnte früher, dass das Hp. bezüglich der prozentischen Zusammensetzung dem Proteinochromogen nahe stehe, welches bei der Spaltung des Eiweisses durch pankreatisches Ferment [Gmelin] entsteht.]

Es sei hierunter noch eine von Piloty (87) vorläufig aufgestellte Formel des Hämatoporphyrin-Nencki gegeben.



Durch Laktambildung der beiden Karboxyle und Bindung von  $=Fe(OH)$  an Stelle zweier Imidowasserstoffatome soll das Hämatin entstehen.

Als Hämatoporphyrinester sind der Methylester und Athylester zu nennen, die durch Anlagerung von jeweils 4 Alkoholen entstehen. Sie sind leicht alkohollöslich, in Wasser unlöslich.

Metallverbindungen wurden mehrfach dargestellt. Zaleski (127) hat aus Hp. und Mesoporphyrin mit Eisenoxydul hämatinähnliche Körper, sowie auch aus Mesoporphyrin mit Ferroazetatlösung häminähnliche Kristalle mit Häminspektrum erhalten. Nencki (77) bildete Salze mit Erden und Silber. Bekannt ist das Zinksalz mit dem sogenannten „metallischen Spektrum“.

Milroy (74) stellte Cd-, Fe-, Cu-, Pb-, Nickel-, Kobalt-, und Zinnverbindungen des Hp. dar. Die Kupferverbindung des Hämatoporphyrins gleicht dem aus Turacin darstellbaren Turacoporphyrin [Church (7)]. Laidlaw (60) konnte durch einen ähnlichen Prozess wie bei der Gewinnung des Hämatins aus Hp. (indem er zu einer ammoniakalischen Hp.-Nencki-Lösung etwas  $FeSO_4$ -Lösung und einige Tropfen einer 50%igen Hydrazinhydratlösung setzte) diese Kupferverbindung des Hp. darstellen, indem er anstatt des  $FeSO_4$  eine Cuprammoniumlösung verwendete und kochte (Spektrum 575—55/545—20). Gamgee (23) wies bei Turacoporphyrin den Violetststreifen im Spektrum nach und bestätigte die Befunde von Church [1869] an diesem gewisse Identitätszeichen mit dem Hp. bietenden Körper. Das bisher dargestellte Turacoporphyrin war übrigens noch kupferhaltig, zeigte aber weitgehende Ähnlichkeit mit Hämatoporphyrin. Durch langes Kochen von Turacin soll auch ein grüner, kupferfreier Farbstoff, das Turacoverdin, entstehen, welches einem nativ vorkommenden Farbstoff gleicht.

Milroy (74) empfiehlt die Darstellung der beständigen Stannoverbindung zum Nachweis geringer Blutspuren. Auszug bluthaltiger Substanz mitsiedendem Eisessig, einige Minuten mit  $SnCl_2$  kochen, filtrieren, nach Zusatz von etwas festem Na-azetat nochmals kochen, abkühlen und filtrieren. Schärfer noch ist die Probe, wenn die verdünnte Blutlösung erst mit etwas Phenol erwärmt, dieses durch Aussalzen mit  $(NH_4)_2SO_4$  abge-

schieden und das entstandene Hämatin nach obigem Verfahren weiter in die Stannoverbindung des Hp. umgewandelt wird. Die Probe soll noch Blutfarbstoff in Verdünnung  $\frac{m}{5} \cdot 10^{-6}$  anzeigen.

Die chemische Darstellung von Hp. aus Blutfarbstoffen spielt besonders auch in der gerichtlichen Medizin eine Rolle, welche zum forensischen Nachweis von Blut vielfach die spektroskopische Feststellung des abgespaltenen Hämatoporphyrins benutzt (Kratter, Hammerl, Ipsen, Ziemke, Dominici, Thomas, Takayama, Leers). Kratter (50) wies 1892 darauf hin, dass in Fällen, wo die Proben auf eisenhaltige Blutpigmente versagen, der Nachweis von Hp. möglich sei. Ziemke (130) empfiehlt die Beobachtung des alkalischen Spektrums durch Überführen in ammoniakalischen Alkohol. Nach Thomas (123) wird das verdächtige Material 2 Stunden lang auf  $200^{\circ}$  erhitzt, so dass Hämatin nicht mehr mit Zyankali extrahierbar ist; nach 5—15 Minuten langem Einwirken von konzentrierter Schwefelsäure ist der mikrospektroskopische Nachweis des sauren Hp.-spektrums möglich, welcher nach Übertragung in Pyridin in das alkalische Spektrum übergeht. Takayama (121) beseitigte die entstehenden Verkohlungsprodukte durch vorsichtiges Erhitzen über der Spiritusflamme unter beständigem Durchschütteln, wobei diese als schwarze Flocken ausfallen. Der Ausschluss störender Farbspektra gelingt nach Giese (30) am besten bei der Hp.-probe nach Takayamas (121) Modifikation.

Die Bildung der charakteristischen Krystalle des salzsauren Hp. (dünne, rhombische rotbraune Nadeln, welche nach Küster unter dem Mikroskop olivgrüne Farbe haben) wollen Lochte u. Danziger (65) zum Nachweis von Blutspuren benutzen. Ihre Methode ist folgende: Der verdächtige, isolierte Fleck wird im Reagenzglas mit 0,5 ccm BrH-Eisessig nach Verkorken  $\frac{1}{4}$  Stunde lang bei  $40-50^{\circ}$  behandelt, dann bei Zimmertemperatur 36—38 Stunden unbewahrt, nach Zusatz von  $H_2O$  mit NaOH neutralisiert, mit  $CH_3COOH$  schwach angesäuert. Der Ätherextrakt wird nach langsamem Verdunsten des Äthers mit 2—3 Tropfen Alkohol in der Mitte des Uhrglases zusammengespült, mit 2—3 Tropfen konz. HCl versetzt. Bei langsamem Verdunsten unter einer Glasglocke sollen nach 1—2 Tagen sich Krystalle bilden.

Ungeeignet ist ein entsprechendes Verfahren zum Nachweis von Blutspuren im Stuhl wegen des physiologischen und pathologischen Vorkommens von Enterohämatoporphyrin im Stuhle. Dieses gilt für die Vorschläge von Schmilinsky (101) und Snapper (115). (Übrigens bezeichnete Schmilinsky dieses Verfahren als weniger empfindlich als die Guajakprobe.)

Während Hämatoporphyrin durch methylalkoholische Kalilauge bei höherer Temperatur zu Hämoporphyrin (Willstätter) reduziert werden, entsteht durch Reduktion in essigsaurer Lösung mit Jodwasserstoff im Wasserbad das Mesoporphyrin.

Das Mesoporphyrin ( $C_{24}H_{28}O_4N_4$ ) wird als Reduktionsprodukt aus Hämin in Form von rhombischen Nadeln erhalten. Es ist leicht löslich in schwachen Laugen, schwerer in erwärmten Mineralsäuren und Eisessig, wenig in Alkohol und Äther, nicht in Chloroform. Die Darstellung erfolgt am besten aus dem Mesoporphyrinchlorhydrat. Eine Konstitutionsformel stellten Pyloty und Quitmann (86) auf. Fischer und Meyer-Betz (13) hielten das rein dargestellte Mesoporphyrin für ein einfaches Reduktionsprodukt

des vom Eisen befreiten Hämins. Das komplexe Eisensalz gibt nach Zaleski (04) das Häminspektrum. Bei der Bildung aus Hp. scheinen nach Fischer und Meyer-Betz (13) 2 alkoholische Hydroxylgruppen reduziert zu werden. Es sind Ester und mehrere Metallverbindungen bekannt.

## 2. Urohämatoporphyrin.

Das Urohämatoporphyrin wird in normalen und pathologischen Harnen gefunden. Es zeigt weitgehende Ähnlichkeiten mit dem künstlichen Hp. und wurde früher für identisch gehalten. So hielt u. a. Zoja (131) das von ihm untersuchte Urohp. für identisch mit dem aus Hämatin gewonnenen Hp. SAILLET weist 1894 nur auf die Ähnlichkeit des schon durch die Benennung „Urospektine“ unterschiedenen Hp. von Hp.-Nencki hin. H. FISCHERS Analysen haben eine genauere chemische Charakterisierung und Unterscheidung vom Hp.-Nencki ermöglicht.

Die Gewinnung aus dem Harn ist nach verschiedenen Methoden, durch Fällung und Extraktion, möglich. Am bekanntesten ist das Verfahren von GARROD, welches in der Adsorption des Hp. durch ausfallende Phosphate besteht. Eine grössere Urinmenge wird mit etwa 20% verdünnter (10%iger) Natronlauge versetzt. Das Zentrifugat wird ausgewaschen und das mit niedergeschlagene Hp. in schwach salzsauerem Alkohol gelöst. Eine weitere Reinigung kann durch Neutralisieren der Lösung, Ansäuern mit etwas Eisessig und Extraktion mit Äther erfolgen. Wenn ausnahmsweise kein reichlicher Phosphatniederschlag entsteht, kann man durch Bildung eines künstlichen Phosphatniederschlages ( $\text{CaCl}_2 + \text{Na}_3\text{PO}_4$ , in Essigsäure) nachhelfen. Ein zu starker Niederschlag verringert aber die Ausbeute. Bemerkenswert ist, dass der mit Ammoniak gewonnene Phosphatniederschlag nur minimale Mengen Hp. adsorbiert.

Fischer verwendete die schon von GARROD geübte Ausfällung mit Eisessig. Nach Zusatz von 10—25 ccm Eisessig zu 1 Liter Harn sammeln sich über Nacht Flocken von Hp. an Oberfläche und Boden; Abhebern der Zwischenschicht, Abnutschen des Rückstandes mit Kieselgur auf Steinzeugnutsche, etwas Trocknen, in 40 ccm n-Natronlauge + 1000  $\text{H}_2\text{O}$  lösen, Hp. nochmals mit Eisessig unter Vermeidung eines Überschusses fällen, absaugen, auswaschen.

Weitere Fällungsmethoden mit Bleiazetat, Chlorbaryum etc. sind — wie bereits GARROD betonte — meist nicht so ergiebig. Sonstige Beschaffenheit des Harns spielt aber dabei eine Rolle. So erwähnte ich früher (1911, p. 137), dass bei einem Patienten die lange Zeit erfolgreiche Hp.-Gewinnung mit dem  $\text{BaCl}_2$ -Niederschlag seit einem Umschlag der Reaktion des sonst immer sauren Harnes nicht mehr ausführbar war.

Nach HOPKINS (44) wird Hp. bei Sättigung des Harnes mit  $(\text{NH}_4)\text{Cl}$  auch mit der Harnsäure niedergeschlagen. Seine Behauptung, dass diese Methode zuverlässiger als die Phosphatmethode sei, ist aber nicht zutreffend.

Durch Kaolinzusatz zum Urin wird das Urohp. grösstenteils (über 80%) adsorbiert, ebenso wie Hb. durch 3 maliges Abnutschen durch Kaolinfilter quantitativ entfernt wird.

Die Kapillaranalyse nach Goppelsröder ergab bezüglich Hp. keine brauchbaren Resultate.

Die Extraktionsmethoden sind nur zur weiteren Reinigung des Präparates zu empfehlen. Bei Ausschütteln des Harnes mit reinem Amylalkohol wird ausser Urobilin und Uroerythrin auch Hp. aufgenommen [Riva-Zoja (92)]. Aus mit Eisessig angesäuertem Urin geht ferner Hp. in Essigäther über; aus diesem ist er mit 5%igem HCl wieder extrahierbar.

Dass sich bei diesen Extraktionsmethoden auch Stoffe bei Hp.-urie finden, welche sich durch andere Löslichkeit etwas unterscheiden, habe ich in einer früheren Arbeit (1911) hervorgehoben. Fischer hält es für wahrscheinlich, dass im Harn nicht immer dasselbe Hp. gefunden wird (v. 97, p. 156). Er fand Hp. bei Hp.-yria congenita (s. u.) in Verbindung oder neben einem Eiweisskörper oder Eiweisskörperderivat; letzteres war im Verhältnis 1:3 vorhanden, die Analyse ergab 49,8% C, 7,19 H, 14,95 N, 4,08 O, 1,07 S; ferner abspaltbare Aminosäuren und 1% Asche.

Zur Darstellung des reinen Urohämatoporphyrins ist zunächst die Überführung in den Methyl- oder Äthylester auszuführen.

Die Veresterung erfolgt in der Weise, dass das rohe Hp.-Präparat in einer geringen Menge Methylalkohol aufgeschwemmt (etwa 20fach), dann unter sorgfältiger Eiskühlung Salzsäuregas eingeleitet wird. Nach völliger Sättigung und längerem Stehenlassen geht der Ester mit roter Farbe in Lösung. Am folgenden Tage wird Methylalkohol  $\text{aa}$  zugesetzt, das Filtrat nach Zusatz von viel Wasser und Alkalisierung mit  $\text{NaHCO}_3$  mit Chloroform ausgeschüttelt, zu der im Vakuum eingeeengten Chloroformlösung die mehrfache Menge siedenden Methylalkohols gesetzt, welche die kristallinische Ausscheidung des Hp. veranlasst. Der nach mehrmaligem Umkristallisieren gewonnene reine Methylester (Mol. Gew. 944,46) wurde von H. Fischer (14) zur Darstellung des reinen Urohämatoporphyrins mittels Verseifung verwendet.

Zur Verseifung wird der Methylester mit etwa der 100fachen Menge 10%iger Natronlauge unter Vermeidung von hellem Tageslicht am Rückflusskühler etwa eine Stunde lang gekocht. Nach Abkühlung wird die Flüssigkeit mit etwa der gleichen Menge Eisessig versetzt und durch viermaliges Ausschütteln mit Äther gereinigt. Das ausgefallene Hp. wird abgesaugt, in  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst, filtriert, nach nochmaliger Fällung mit Eisessig ausgewaschen.

Das Urohämatoporphyrin (Urinporphyrin) hat nach Fischer (14) die Elementarformel  $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{16}$ . Es enthält nach Fischer sieben COOH-Gruppen.

Die Eigenschaften des Urohp. entsprechen in weitgehendem Masse denen des Hp.-Nencki und zeigen je nach dem Grade der Reinheit und der Art der Darstellung geringe Differenzen. Es ist besonders in Natronlauge leicht löslich, dagegen nach Fischer in Äther, Chloroform, Benzol und Toluol unlöslich. Das spektroskopische Verhalten wird im folgenden noch eingehend beschrieben.

Urohp. gibt keine Gmelinsche Farbenreaktion, wie das Bilirubin (wie behauptet wird). Tränkt man entsprechend der Rosenbachschen Modifikation ein Filtrierpapier mit 1%<sub>00</sub> schwach alkal. Hp.-lösung (blass Rosafärbung), so erzeugt ein Tropfen rauchende  $\text{HNO}_3$  in diesem Gebiete ein Wandern des Farbstoffes aus dem dann entfärbt erscheinenden zentralen Gebiete nach der Peripherie des säuregetränkten Gebietes, so dass dort durch Konzentration ein dunkelroter Ring entsteht. Dieser

rote Farbstoff zeigt das Spektrum des sauren Hp. Andere Farben (Gelb, Grün etc.) treten nicht auf.

An Urohp.-äthylester (in Chloroformlösung) konnte H. Fischer (14) eine optische Drehung nicht feststellen.

Auch auf Modifikationen, wie die Leukoverbindungen, ist noch einzugehen. H. Fischer (18) unterscheidet folgende natürlichen Stufen: Porphyrin — Porphyrinogen — Porphyrin + „Urobilin“. Auf die Anwesenheit von reichlich Urobilin bei Hp.-urie wird noch zurückzukommen sein; diese Tatsache ist schon von älteren Autoren beobachtet worden. Auf nahe Beziehungen deuten Vermutungen hin, dass z. B. ein bei der inkompletten Reduktion des Hämatins gebildeter urobilinähnlicher Körper sich unter Zusatz von Zinn und HCl in Hp. umwandeln könne [Eichholz (11)], oder dass — wie ich früher annahm (1911, p. 137) — eine farblose Verbindung von Urobilinoidin und Hp. vielleicht existiere.

Mit der Essigmethode wurden nach Fischer aus dem Urin Urohp. + „Kotporphyrin“ gewonnen, deren einfache Trennung (l. c. v. 98, p. 87) beschrieben wird.

### 3. Enterohämatorporphyrin.

Im Kote von Säugern findet sich physiologisch in minimalen Mengen, sowie bei der Hämatorporphyrie in erheblich gesteigertem Masse, und zwar meist in höherer Konzentration wie im Urin, Enterohp.

Zur Gewinnung des Hp. habe ich 50—100 g Kot auf dem Wasserbade eingedampft, das trockene Pulver mit Äther, dann mit Alkohol gewaschen (dabei ist die Möglichkeit zu beachten, dass Hp. in geringem Grade in die Extraktionsflüssigkeit übergehen kann, aus welcher er wieder zurückgewonnen werden muss), dann den Rückstand mehrmals mit Salzsäure (20%) — Alkohol extrahiert, bei starkem Hp.-Gehalt 20mal. Aus dem Extrakt kann man entweder direkt das Hp. mit Äther zu extrahieren versuchen (Abscheidung durch vorsichtigen Zusatz von Wasser), oder, wie ich es Dtsch. Arch. 134 beschrieben habe, den Extrakt in reichlich Wasser giessen, den entstehenden gelblichen Niederschlag abfiltrieren und das Hp.-haltige Filtrat nach der üblichen Methode (Neutralisieren, Eisessig, Ätherextrakt) weiter bearbeiten. Durch das Auswaschen des Kotpulvers mit Alkohol und Äther werden Fette, Cholestearin, ein Teil Urobilin usw. beseitigt.

Fischer (15) verwendete zur Gewinnung grösserer Mengen folgendes Verfahren: 15 Stühle mit Alkoholäther verrührt, auf feinmaschigem Drahtnetz 4 mal mit Äther und 1 mal mit Alkohol ausgedeckt, Rückstand am folgenden Tage mit 2 Liter 1% NaHCO<sub>3</sub> übergossen, Filtration der nachdunkelnden Lösung über Nacht, nochmals Zusatz von NaHCO<sub>3</sub>-lösung, nach 4 Std. Dekantieren und Filtrieren der klaren Flüssigkeit, nochmaliges Extrahieren des Kotschlammes mit 2 Liter NaHCO<sub>3</sub>-lösung und Filtrieren. Nach der mehrtägigen Prozedur werden die klaren Filtrate mit Essigsäure gefällt und der Niederschlag (in mehreren Tagen) auf Faltenfiltern abfiltriert. Die gesammelten Niederschläge wurden verestert.

Ein weiteres Verfahren wurde noch von Fischer versucht: Der auf Wasserbad eingetrocknete, pulverisierte Stuhl wird in Papierhüllen 24 Std. lang mit Äther extrahiert, dann 4—5 Std. mit Alc. absol. ausge-

zogen. Der Rückstand wurde nach dem schon beschriebenen Bikarbonatverfahren verarbeitet.

Snapper (115) extrahierte die Fäzes mit überschüssigem Azeton, behandelte den Filtrerrückstand mit Eisessig 1:Essigäther 3 und untersuchte spektroskopisch 1. nach Pyridin-Schwefelammoniumbehandlung, 2. nach Zusatz von Essigäther und verdünnter Salzsäure (Spektr. 605 bis 595 / 570—50).

Für den klinischen Nachweis genügt das an erster Stelle erwähnte Verfahren. Das Enterohämatoporphyrin (Kotporphyrin Fischers) hat nach Fischer (19) die Elementarformel  $C_{36}H_{36}N_4O_8$  und enthält drei Karboxylgruppen, also 4 COOH weniger als das Urohp. Mol. Gew. 652,83.

Das reine Enterohp. zeichnet sich besonders durch seine Löslichkeit in Äther aus.

#### 4. Andere Hämatoporphyrine.

Eine genauere chemische Analyse anderer Hämatoporphyrine, welche besonders im Gewebe mancher niederer Tiere vorkommen sollen (s. u.) ist noch nicht erfolgt.

Aus der Galle lässt sich das Hp. nach demselben Verfahren, wie aus dem Stuhle gewinnen. Snapper (115) verwendete folgende Verfahren: 1.) Saille's Methode (Ausschütteln mit 1 Eisessig + 2 Essigäther, zentrifugieren, den Essigäther mit HCl ausschütteln, die HCl-Lösung neutralisieren und essigsauer mit Äther ausschütteln). 2.) Fällung mit Barytwasser, Zentrifugieren, Ausziehung der Fällung mit Eisessig + Essigäther, weiter wie Nr. 1. 3.) 100 ccm Galle einengen, mit Eisessig-Essigäther extrahieren, weiter wie Nr. 1. Mac Munn (67) fand bei Behandlung der Ochsgalle mit Natriumamalgam und Lösung des Rückstandes des Chloroformauszuges in Alkohol das saure Hp.-spektrum. Die Beziehungen des Hp. aus Galle zum Bilipurpurin müssen erst genauer geklärt werden. Ich fand für Bilipurpurin aus Rindergalle das alkalische Spektrum 652 bis 643/611—588/577—562,5/535—?/. Dies entspricht ungefähr dem spektroskopischen Befund von Mac Munn's Cholehämatin: 649/613—585/577,5—561,5?/537—521,5?/. Loebisch und Fischler (66) fanden es in Mengen von 0,01 in 1000 Rindergalle. Der Dichroismus (im durchfallenden Licht dunkelrotviolett, im auffallenden dunkelsaftgrün) liess diese Autoren eine nahe Verwandtschaft des als Anhydrit des Bilirubins aufgefassten Bilipurpurins mit Hp. annehmen. Nach weiteren Untersuchungen von Marchlewski (71) und Fischer (16) ist Bilipurpurin (= Cholehämatin) auch mit dem als Chlorophyllderivat aufzufassenden und im Kot von Pflanzenfressern vorkommenden Phylloerythrin identisch.

Das aus dem Myoglobin der Skelettmuskeln darstellbare Porphyrin, dessen Erforschung noch in den ersten Anfängen steht, bezeichnete ich (l. c. p. 152) als Myohaematoporphyrin.

#### 5. Leukoverbindungen.

Die nativen Hämatoporphyrine sind oft teilweise oder zum grösseren Teile in einem farblosen Zustande in ihren Medien vorhanden. Man

kann häufig beobachten, dass erst nach Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure zum Urin ein deutliches Spektrum auftritt. Ferner beobachtete ich, dass eine ältere salzsaure Enterohp.-lösung nach Zusatz einiger Tropfen HCl sich lebhafter rot färbte und ein stärkeres Spektrum gab. Ferner habe ich schon früher beschrieben, dass ein spektroskopisch inaktiver Urin nach längerem Kochen unter Dunklerfärbung ein Hp.-spektrum erkennen liess. Ein Befund, dass eine hellgelbliche Lösung beim Ausschütteln mit Äther plötzlich eine Scheidung in eine lebhaft rote Hp.-lösung und eine dunkelgelbe Lösung mit Urobilinspektrum zeigte, führte mich früher zu der Vermutung, dass ev. eine Verbindung von Hp. und Urobilinoidin als Chromogen existiere. Fischer (v. 95, p. 47) erwähnt, dass Leukoverbindungen des Porphyrins zu „Urobilin“ verharzen können. Das von Fischer (v. 97, p. 149) gegebene Schema würde mit meiner Ansicht übereinstimmen.

Ältere Autoren vermuteten die Existenz von Leukoverbindungen im Urin (Riva, Eichholz, Saillet).

Verschiedenartig ist die Einwirkung des Lichtes auf diese Stoffe, indem einerseits unter Belichtung eine Umwandlung des Chromogens in den Farbstoff erfolgen kann, andererseits das Hp. durch intensive Belichtung schnell gebleicht wird.

Besonders das in Essigäther befindliche Chromogen zeigt unter Belichtung eine schnelle Hp.-bildung. Saillet (97) konnte aus dem Essigätherextrakt, nachdem dieser durch Ausschütteln mit verdünnter HCl von Hp. befreit und dann der Sonnenstrahlung ausgesetzt war, noch 3 mal soviel Hp. extrahieren; es war also im nativen Urin  $\frac{3}{4}$  des Hp. als Chromogen vorhanden, das ähnlich wie das Urobilinogen durch Belichtung in den Farbstoff verwandelt wurde. Das Nachdunkeln des Hp.-haltigen Urins im Lichte wurde mehrfach bestätigt [Schumm (94), Fischer (14)] und ist teilweise auf Urobilinogen zu beziehen; es wurde dabei aber auch die Neubildung von Hp. beobachtet.

Dass das Hp. selbst gegen Licht empfindlich ist, zeigen Beobachtungen von Fischer und Schumm. Hierauf und auf die Kalilichtreaktion [Schumm] soll erst später eingegangen werden.

Um den Einfluss des ultravioletten Lichtes auf reines Urohämatorporphyrin zu studieren, bestrahlte ich eine Lösung bekannter Konzentration eines reinen, aus dem Methylester gewonnenen Präparates mit der Kromayerschen Quarzlampe und Quarzstift. Die Lösung befand sich in einem Quarzreagenzglas. Die aus einer Stammlösung (mit Spur NaOH) hergestellte Urohp.-lösung 0,02:1000 zeigte deutlich die 4 Hauptstreifen des alkalischen Spektrums. Im ultravioletten Licht (Abstand vom Quarzstift 1 cm) zeigte die Lösung deutliche rote Fluoreszenz, welche nach  $\frac{5}{4}$  Stunden nur noch im unteren Teile des Gefässes zu sehen war. Nach  $2\frac{1}{4}$  Stunden Bestrahlung, welche ohne jede Erwärmung erfolgte, war die Fluoreszenz verschwunden, die anfangs rötlich gefärbte Lösung war völlig entfärbt und zeigte auch in 6 cm starker Schicht keine Absorptionsstreifen ausser einem minimalen schmalen Schatten bei 560. Um Überführung in das Chromogen konnte es sich nicht handeln; die Wiederbildung des Hp. konnte durch verschiedene Prozeduren (Kochen, Salzsäurezusatz, Kal. permanganat + HCl, mehrmaliges Filtrieren) nicht erreicht werden. Die Lösung reagierte gegen

Lakmus neutral, mit Ehrlichs Reagenz (p.-Dimethylaminobenzaldehyd) trat keine Farbreaktion auf.

Wurde der Hp.-lösung Schwefelammonium bis zur deutlichen Gelbfärbung zugesetzt und mit Äther überschichtet, so war nach 2 $\frac{1}{4}$  Stunden Bestrahlung bei gleicher Lichtintensität die rote Fluoreszenz im U. V.-Licht noch zu erkennen, ebenso waren die Absorptionsstreifen des alkalischen Spektrums mit unveränderter Intensität sichtbar. Es scheint daher die Umwandlung und Bleichung des Hp. unter Belichtung durch einen besonderen Oxydationsprozess zu erfolgen.

Bei der Behandlung einer Hp.-lösung mit meiner Magnesiumperhydrol-Eisessigprobe („Bilirubinprobe“) erfolgt nach längerem Kochen, wie früher erwähnt (1911, p. 135) Bleichung, und zwar eine irreversible Veränderung.

Eine durch naszierenden Wasserstoff entfärbte Hp.-lösung zeigt aber nach Merunowicz und Zaleski (73) nach Filtration wieder eine braunrote Färbung. Übrigens ist es auffallend, dass manche relativ schwach rot gefärbte Hp.-lösungen ein unverhältnismässig starkes Spektrum geben. [v. Zeynek (128) fiel es auf, dass eine durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gebleichte, fast farblose Hp.-lösung noch ein sehr deutliches Spektrum gab.]

Die Leukoverbindung des Hp. gibt nach Fischer (18) mit p.-Dimethylaminobenzaldehyd Rotfärbung und Hp.-Spektrum, während diese Ehrlichsche Probe bei Mesobilirubinogen intensiv positiv ausfällt.

Auch Zusatz von Kaliumpermanganat oder Ferricyankalium führt die Umwandlung des Chromogens herbei. Schumm stellt die Probe folgendermassen an: „Von zwei Proben (ca. 4—5 ccm) derselben Portion Harn versetzt man die eine unter Vermeidung eines Überschusses mit einigen Tropfen einer passend verdünnten Kaliumpermanganatlösung und gibt dann zu beiden das gleiche Volum 25 % Salzsäure“.

Fischer (18, p. 179) stellte die Leukoverbindung des Urohp. nach Zusatz von Natriumamalgam durch 3 Stunden langes Schütteln in einer verkorkten Flasche dar (völlige Entfärbung); an der Luft erfolgte schnelle Reoxydation. Bei Enterohp. erfolgte dieser reversible Prozess langsamer, indem die Reduktion erst nach 6 Stunden langem Schütteln und ebenso die Reoxydation erst nach längerer Zeit eintrat. Fischer (v. 97, p. 149) erhielt ferner bei diesen Leukoverbindungen mit Zinkazetat eine positive Fluoreszenzprobe mit scheinbar für „Urobilin“ charakteristischem spektroskopischem Befunde; die Zinksalze der betreffenden Hämatoporphyrine verhielten sich dagegen anders.

Beide von Fischer gewonnenen Leukoverbindungen sind in Äther löslich. [Hämin gibt übrigens nach Fischer und Bartholomäus (147) mit Jodwasserstoff in der Kälte bei Gegenwart von Jodphosphonium ein in Azeton und konz. HCl lösliches, kristallinisches „Porphyrinogen“ (C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), welches leicht in roten Farbstoff übergeht.]

Auch das Mesoporphyrin gibt eine Leukoverbindung, welche nach Merunowicz und Zaleski (73) 2 Sauerstoffatome weniger und 4 Wasserstoffatome mehr als das Mesoporphyrin enthalten soll.

Die Leukoverbindungen der Pyrrolfarbstoffe besitzen nach Fischer (18) ganz allgemein die Fähigkeit, nach zwei Richtungen in Farbstoffe überzugehen, indem sie bei der Oxydation ausser dem zugehörigen Farbstoff ein „Urobilin“ geben. Hierauf beruht auch die von mir früher



beschriebene (1911, p. 93) Reaktion einer „farblosen, spektroskopisch inaktiven Hp.-Urobilinverbindung“.

Bezüglich der Lichtbleichung ist übrigens nach Fischer (v. 96, p. 310) das Enterohp. viel empfindlicher als das Uroh p., „indem seine Lösungen bei Belichtung nach vorhergehendem Umschlage in Grün schnell ausbleichen, während das Urinporphyrin relativ lichtecht ist.“ Diese höhere Lichtechtheit des Uroh p. sei ähnlich wie bei den Teerfarbstoffen durch den Eintritt von noch 4 Karboxylgruppen bedingt.

## 6. Fluoreszenz und Spektralabsorption der Hämatoporphyrine.

Die Hämatoporphyrin-Farbstoffe sind fähig, Licht bestimmter Wellenlängen zu absorbieren und zu fluoreszieren.

Rote Fluoreszenz von Hp.-lösungen stellte Hoppe-Seyler [1880] fest. Auch Gamgee (22) fand bei saueren Lösungen von Hp., die bis zur Farblosigkeit verdünnt waren, rote Fluoreszenz, wenn er im Dunkelraum einen Lichtstrahl durch das Gefäß fallen liess. Bezüglich der Fluoreszenz hat das Hp. gewisse Ähnlichkeit mit dem Cholezyanin, welches nach Stokvis (116) in neutraler blaugrüner oder stahlblauer Lösung eine prachtvolle rote Fluoreszenz und in alkalischer Lösung 3 Absorptionstreifen zeigt, dessen Endprodukt Choletelin ferner dem Urobilin sehr ähnlich ist. Am nativen Uroh p. und Enteroh p. stellte ich 1911 die dunkelrote Fluoreszenz fest.

Die Fluoreszenzeigenschaften des Hp. wechseln, je nach der Art des Lösungsmittels. Nach Dhéré (9) fluoreszieren Lösungen des durch Dialyse gereinigten Hp. in Säuren, Alkalien, wässr. Alkohol, kaum aber in Wasser.

Meine Ferrichlorid-Fluoreszenzprobe gibt oft einen auffallend starken Ausschlag. Etwa 20 ccm Harn werden im kleinen Becherglas mit HCl angesäuert und mit einigen Tropfen verdünnter Ferrichloridlösung versetzt. Zum Nachweis ist natürlich eine günstige Beleuchtung wünschenswert.

Wie ich bereits oben bei Schilderung eines Versuches erwähnte, zeigt eine Hp.-lösung im ultravioletten Lichte eine starke rote Fluoreszenz, auch wenn die gewöhnliche Rotfärbung der Lösung durch die gelbe Farbe des Schwefelammoniums verdeckt ist.

Nach Heller (43) gibt Hp. in saurerer Lösung im U.V.-Licht orange-rote Fluoreszenz, in alkalischer Lösung karmoisinrote Fluoreszenz. Heller glaubt durch verschiedene Versuche festgestellt zu haben, dass im allgemeinen der Eintritt verschiedener Metalle in das Molekül organischer Verbindungen die Fluoreszenz meist sehr abschwächt oder völlig aufhebt.

Auch im trockenen Zustande lässt sich Fluoreszenz beobachten. Bei Ausfällungen zeigt der dunkelbraune, flockige Hp.-Niederschlag einen roten Schimmer. Früher beschrieb ich das amorphe Hp. als „im auffallenden Lichte purpurn schimmerndes Pulver“. Im ultravioletten Lichte leuchten nach Heller trockene Hp.-Flecke „mit grosser Stärke“. Heller empfiehlt daher den forensischen Nachweis von Blut auf diesem Wege (evtl. mit Luminiszenzmikroskop). Beim trockenen Methylester des Uroh p. konnte ich im ultravioletten Bande des Kadmiumspektrums keine rote Fluoreszenz feststellen.

Bei (pathologischer) Hpurie zeigte auch der native Harn oft sehr deutliche Fluoreszenz, besonders bei Beleuchtung in dem von mir ver-

wendeten Spektroskopierrohr (S. 633). Hohe Konzentration und stärkere Opaleszenz beeinträchtigen das Phänomen, welches übrigens keineswegs einen eindeutigen Hp.-Nachweis gestattet, da es auch andere rot fluoreszierende Körper gibt (s. auch S. 693).

Man kann daher nicht sagen, dass der Fluoreszenznachweis bezüglich der Identifizierung der spektroskopischen Methode überlegen sei. Hedw. Langecker (61) extrahierte Urine von 70 Patienten nach Garrod und bestimmte die Fluoreszenz des salzsauren Alkoholextraktes (10 ccm aus 1 Liter Urin) im Bogenlampenlicht (Eisendochtkohlen); angeblich zeigten 93 % der Proben Fluoreszenz und nur 50 % das Hp.-spektrum. Bei minimaler Konzentration des Hp. muss in möglichst dichter Schicht spektroskopiert werden. Eine quantitative Schätzung suchte Langecker durch Verdünnung des Alkoholextraktes bis zum Verschwinden der Fluoreszenz zu erreichen. So fand sich Fluoreszenz oft noch bei 2000-facher Verdünnung des Extraktes, einmal (hämolytischer Ikterus) sogar bei 25000-facher. Ähnliches schon Götzl (cf. S. 732).

Die Lichtabsorption der Hamatoporphyrine wird durch die Spektralanalyse festgestellt.

Technik: Die spektroskopischen qualitativen Messungen werden meist mit den üblichen Handspektroskopen mit Wellenlängenskala (die richtig eingestellt sein muss) ausgeführt. Die Verwendung möglichst gleicher Licht-Art und -Stärke ist zu beachten. Dies ist bei Verwendung eines grösseren Spektralapparates selbstverständlich. Besonders exakte Messungen erzielte Schumm (105, 109) mit seinem Gitterspektrographen, welcher „bei richtigen Versuchsbedingungen“ die Unterscheidung von Hp. und Mesoporphyrin ermöglichte. Die Farbstofflösung befindet sich in einem Spektraltrog, die Schichtdicke ist geeignet zu variieren. Bei manchen Präparaten lässt sich der Nachweis des Spektrums auch bei auffallendem Lichte erbringen. Der Nachweis der Absorption im Ultraviolett [Gamgee (23), Lewin (64)] gelingt photographisch, mit Platinzyanür- oder Uranschild.

Eine erfolgreiche spektrographische Untersuchung an Knochen-schliffen ist nach Schumm (113) nur möglich, wenn die Knochen-schliffe den Farbstoff dicht eingelagert enthalten und dabei doch durchscheinend genug sind.

Gewebsschnitte lassen sich auch mikrospektroskopisch untersuchen. Ein mit Urohp. künstlich gefärbter Hautschnitt gibt mikrospektroskopisch ein deutliches Spektrum. (Günther, l. c. 152, p. 186.)

Trübungen der zu untersuchenden Lösungen sind oft durch Zentrifugieren zu beseitigen, doch stören zuweilen geringe Trübungen selbst bei quantitativen Bestimmungen nicht.

Die Anwesenheit anderer Farbstoffe kann stören und ist daher zu beachten. Bei stark konzentrierten Urinen verhindert die diffuse Absorption, die vom kurzwelligen Ende aus fast das ganze Spektrum überschattet, die Untersuchung dickerer Schichten.

Durch die Isolierungsverfahren wird ja dieses Übel behoben, die erste Orientierung am nativen Urin wird aber, besonders auch bei ikterischen Harnen erschwert. Fischer fand, dass die Absorptionsstreifen einer Lösung von Enterohp. in Chloroform durch Hinzufügen von Bilirubin kaum noch zu erkennen waren und die rote Farbe des Hp. von der gelben des Bilirubins völlig verdeckt wurde. Bereits geringe Mengen des intensiv gelb färbenden Bilirubins genügen allerdings die Rotfärbung einer Hp.-lösung zu verdecken. Bezüglich des Verschwindens der Absorptionsstreifen handelt es sich aber wohl um ähn-

liche Erscheinungen, wie bei meinen Beobachtungen. Eine fast neutrale, ein intensives salzsaures Spektrum zeigende Enterohp.-lösung (0,1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>) wurde mit stark bilirubinhaltigem Harn 10fach verdünnt. Diese nun 0,01<sup>0</sup>/<sub>100</sub>ige Hp.-lösung hätte das Spektrum noch deutlich zeigen müssen, es war aber bei 1,5 cm dicker Schicht der langwellige Teil des Spektrums bis 515 hell, ohne Absorptionsstreifen, das blaue Ende war durch das Bilirubin stark verdunkelt; auch bei 4 cm Schicht nur Verschattung ab 540. Es handelte sich also nicht um Verdeckung des Spektrums durch Bilirubinabsorption, sondern um eine chemische Umlagerung, welche durch Zusatz von 5 Tropfen konz. HCl wieder rückgängig gemacht wurde; es traten sofort wieder die Hp.-streifen auf, deren spektrometrische Bestimmung genau die der Verdünnung entsprechende Konzentration 0,01:1000 ergab. Wenn zu dieser 10fach verdünnten Hp.-lösung vorher etwas HCl hinzugesetzt wurde, trat nach Bilirubinzusatz das Verschwinden des Spektrums nicht ein (schon die Zugabe von <sup>1</sup>/<sub>10</sub> Bilirubinarn machte starke Gelbfärbung, bei Verdünnung der Hp.-lösung mit Bilirubinarn  $\bar{a}\bar{a}$  war das Spektrum noch deutlich).

Ich stellte fernerhin mit der Differenzmethode (Byk) fest, dass bei Mischung von einer Urohp.-lösung mit einer Urobilinlösung kein sog. Meldeeffekt eintritt. Gereinigtes Urohp. sowohl, als Urobilin wurden nach Lösung in 10% HCl-Alkohol bei ganz schwacher Konzentration und 1 cm Schichtdicke getrennt spektroskopiert, dann wurden die Spektren bei Hintereinanderschaltung der Tröge (erst die Hp.-lösung, dann die andere Lösung der Lichtquelle näher) verglichen und schliesslich nach Mischung  $\bar{a}\bar{a}$  der doppelt konzentrierten Lösungen das Spektrum bestimmt.

Bezüglich Einzelheiten der älteren spektroskopischen Ergebnisse sei wieder auf Kayser (49), Rost (95) etc. verwiesen. Dort sind auch die Einzelheiten der Technik beschrieben.

Hier sollen bezüglich des spektralen Verhaltens der Hämatorporphyrine besonders die neuen, an reinen Präparaten gewonnenen Ergebnisse von Fischer (18—20) und Schumm (111) berücksichtigt werden. Hauptsächlich interessiert ihr Verhalten in schwach saurer oder alkalischer, wässriger Lösung. Die folgenden Zahlen beziehen sich meist auf Lösungen von 20—25% HCl und <sup>n</sup>/<sub>10</sub> Lauge. Es sind in den Tabellen nur die Hauptabsorptionsstreifen berücksichtigt worden. Die Zahlen geben die ungefähre Breite der Bänder nach  $\mu\mu$ , deren Mitte, oder Absorptionsmaxima an.

Farbstoff	saure Lösung		alkalische Lösung				Autor
	I	III	I	II	III	IV	
Hp.-Neuenki	593 596—588	550 557—541	614 621—613	563 577—559	535 544—535	501 515—495	Lewin 1907 Fischer 1916
	596—588 598—590	557—539 558, <sub>n</sub> —544	613—603 613—603	572, <sub>n</sub> —552, <sub>n</sub> 577—565 (—52)	542—529, <sub>n</sub> 542—532	509, <sub>n</sub> —486 511—496	
Enterohp.	596—588 595—589	555—541 554—534	619—614 615—?	577—560 579—567	541—527 543—532	505—496 512—498	Fischer 1916 Günther 1920
	596—589	555—540	619—612	575—558	546—536	517—495	

Die wichtigen Untersuchungen O. Schumms (111) mit dem Gitterspektrographen (unter Berücksichtigung der Absorption im ultravioletten Teile des Spektrums) oder mit dem Gitterspektrometer ergaben für die wässrigen Lösungen in 25% HCl, resp.  $\frac{1}{10}$  Kalilauge die in der folgenden Tabelle verzeichneten Absorptionsmaxima. Die ersten 3 Kolonnen beziehen sich auf die salzsauren Lösungen.

	I	III	VI	I	II	III	IV
Urohp. (rein) . . . . .	597,1	554,1	410,7	611,3	559,3	538,4	501,8
Enterohp. (rein) . . . . .	593,6	550,2	405,8	617,5	565,5	538,3	503,3
Hp.-Nencki . . . . .	595,5	551,7	407,5	618,5	566	541	504
Mesoporphyrin (Nencki)	592,8	549,7	404,7	629,617	584,574	548,526	506,5
Phylloporphyrin . . . . .	593,3	550	404,2				

Die Spektren der Methylester der Hämatoporphyrine gleichen im allgemeinen denen der Hämatoporphyrine. Für die reinen Methylester in Chloroformlösung fand Fischer die in der folgenden Tabelle angegebenen Zahlen. Ausserdem fand sich noch zwischen I und II ein schmaler Schatten.

	I	II	III	IV
Urohp. . . . .	629—620	583—565	539—527	512—491
Enterohp. . . . .	624—616	579—561	537—526	510—487

Es ist zu beachten, dass auch das Uro-Hp. in Chloroform ein ziemlich übereinstimmendes Spektrum (mit einem Schatten zwischen I und II) gibt, wie aus den von mir 1911 (l. c. p. 135) für ein aus dem Urin gewonnenes gereinigtes Hp.-Präparat in Chloroformlösung angegebenen Zahlen hervorgeht: 626—620,<sub>9</sub> / (583—574) / 574—565 / 539—527,<sub>5</sub> / 510,<sub>8</sub> — 485,<sub>8</sub> /.

Wichtig ist der spektrographische Nachweis eines Absorptionsstreifens im ultravioletten Teile des Spektrums. Gamgee (1896) fand selbst bei bis zur Farblosigkeit verdünnten sauren Lösungen von Hp. ein intensives Absorptionsband zwischen h und H (also etwa bei 403), welches sich bei stärkerer Konzentration bis K und noch weiter über das kurzwellige Ende erstreckt.

Dieser Violettstreifen ist ein charakteristisches Merkmal aller Blutfarbstoffe und deren Derivate, sowie der Hämatoporphyrine. Er findet sich nach Lewin, Miethe und Stenger (63) auch im scheinbar blutfarbstoff-freien Serum, sowie in stark verdünnten Hämoglobinslösungen, bei denen die Hauptstreifen im sichtbaren Spektralteile nicht mehr erkennbar sind; auch bei Hp. fand sich ein Streifen bei 404  $\mu\mu$ . Die von Schumm bestimmten, hierher gehörigen Werte sind in obiger Tabelle in der 3. Kolonne verzeichnet.

Die Hp.-Spektren werden durch Erhöhung der Säurekonzentration nach Rot, der Alkalikonzentration nach Blau verschoben [Garrod (25)]. In Pyridin gibt Hp. alkalisches Spektrum [Thomas (123)]. In Äther, Chloroform, Amylalkohol, Benzol [Günther (33)] zeigt Uro-Hp. stets ein

dem alkalischen ähnliches Spektrum, oft finden sich nur ausser den sehr intensiven Bändern noch andere schmale (starke oder schwache) Streifen. Die Distanz der Absorptionsbänder ist ausserdem nach dem roten Ende zu etwas erweitert. Blausäure hat keinen Einfluss auf das spektrale Verhalten der Hämatorporphyrine [Lewin (64)].

Die einzelnen Hämatorporphyrine zeigen minimale spektroskopische Differenzen. Harris (40) meinte, dass der erste Streifen des Urohp. relativ schwächer als bei Hp. sei. Sallet (97) glaubte in Ather das Spektrum des Urohp. von dem des Hp.-Nencki unterscheiden zu können. Der Violettstreifen des Urohp. liegt nach Schumm etwas mehr rotwärts als der des Hp.-Nencki. Das von Zaleski (126) gewonnene Mesoporphyrin unterschied sich nur durch eine minimale Verschiebung aller Absorptionsstreifen nach dem kurzwelligen Ende zu.

Besonders hervorzuheben ist die Ähnlichkeit der Spektren der Metallverbindungen („metallisches Spektrum“) mit dem des Oxyhämoglobins und des Muskelfarbstoffs (Oxymyoglobin). Das metallische Spektrum der „Zinkverbindung“ wurde zuerst von Mac Munn (68) beschrieben. Es seien zunächst einige Vergleichswerte zusammengestellt.

Oxy-Hämoglobin . . .	589—577	556—536	415	Ziemke-Müller 1901
	579	542		Lewin 1907
Oxymyoglobin . . .	592—575	555—535	407,387	Günther 1920
Hp. mit $ZnCl_2 + NH_3$	586—570	552—533		Garrod 1893
	577,2	541,5	}	Schumm 1916
Hp. mit Zinkacetat . . .	575	539		„ 1911
Urohp. ( $ZnCl_2 + NH_3$ ) . .	577,2	541,5	}	„ 1916
Enterohp. ( $ZnCl_2 + NH_3$ )	575	538,5		

Beim komplexen Zinksalz des Methylesters von Urohp. und Enterohp. fand Fischer das Spektrum 575—565/550—540.

Besondere Absorptionserscheinungen treten bei der bereits erwähnten Bromreaktion (S. 611) auf. Das charakteristische Merkmal bildet der von Arnold (1) beschriebene breite, intensive Streifen im Rot bei 650—636. Die Reaktion wurde von Marchlewski (71) auch am Phylloporphyrin und Mesoporphyrin studiert und ergab Unterschiede. Schumm (108) untersuchte in dieser Beziehung die Chlorhydrate von Hp.-Nencki und Mesoporphyrin und fand dabei deutliche Unterschiede. Wenn man von den „komplizierten Erscheinungen“ im mittleren Teile des Spektrums absieht und besonders die Absorptionsstreifen im Rot und Blaugrün beobachtet, so zeichnet sich das Hp.-Nencki durch die wesentlich stärkere Entwicklung dieser Streifen aus. Dazwischen finden sich nur breitere oder schmale Schatten. So ergab z. B. eine Untersuchung etwa folgende Lagen der Streifen: Hp. 635,5 (breit), (606), (583), (525), 495; Mesoporphyrin 635 (schmal), (616), (498). Schumm schlägt daher vor, zum Vergleiche die zu untersuchenden Lösungen durch Alkoholzusatz auf etwa gleiche Intensität der Absorptionsstreifen zu bringen und dann allmählich gleiche Mengen Bromwasser zuzusetzen.

Dass unter Belichtung von Hp.-lösungen Änderungen der Färbung auftreten, wurde bereits erwähnt. Dabei kann sich auch das Spektrum verändern. Hp. in alkalischer Lösung (KOH) lässt nach Schumm (108, bei intensiver Belichtung mit einer Nernstlampe allmählich einen Streifen im Blau bei 461 erkennen. Später stellte Schumm (111, p. 155, 163, 170) fest, dass bei dieser Kali-Lichtreaktion Kaliumhydroxyd enthaltende Lösungen von Urohämatorporphyrin einen Streifen im Blau bei 462,5 bilden, ehe ein Farbumschlag sichtbar wird. „Unter allmählichem Stärkerwerden des Blaustreifens und Schwächerwerden der übrigen vier Streifen verblasst die rote Farbe und geht endlich in Gelb über. Diese

Umwandlung erfolgt um so schneller, je mehr das Sonnenlicht eingewirkt hat.“ Das verschiedene Alter der Präparate hatte auf die Schnelligkeit der Reaktion einen Einfluss. Die Veränderung des Spektrums trat aber schon im zerstreuten Tageslicht auf; nach Zusatz von Salzsäure bildet sich immer das gewöhnliche salzsaure Spektrum. Zunahme der KOH-Konzentration beschleunigt die Reaktion. Das reine Enterohp. zeigt bei dieser Reaktion einen breiten, nach Violett nicht deutlich abgegrenzten Streifen auf 459, der viel weniger deutlich als beim Urohph. ausgeprägt ist; auch tritt der Streifen „nicht so leicht“ auf.

Kann nun diese Reaktion nur bei Anwesenheit von Kalium zustande kommen? Ist ferner unbedingt die Einwirkung von Lichtstrahlen, ev. einer bestimmten Wellenlänge, nötig? Die Reaktion tritt auch bei Anwesenheit von NaOH anstatt Kalilauge ein. Ausserdem beobachtete ich einen Vorgang, welcher die unbedingte Notwendigkeit der Strahlenwirkung in Frage stellt.

Eine schwach rotviolette, durch NaOH schwach alkalische Lösung von reinem aus Methylester dargestelltem Urohph. mit dem Spektrum 616—605/573—554/547—529/518—491,<sub>5</sub>/(472—456), welche in stärkerer Konzentration schon längere Zeit im Dunkeln gestanden hatte und bei der aber der Streifen im Blau schon schwach angedeutet war, wurde aus ihrem Glasgefäss in einen Spektroskopiertrog umgegossen und zeigte dabei eine plötzliche Verwandlung der Färbung in Grün-Gelb mit intensiver roter Fluoreszenz und dem Spektrum 595—568/542—531/478—449/420 =. Nach 2 Tagen und ebenso nach 8 Tagen fanden sich die Spektralstreifen 615—608/(591—555)/545—535/512—498/476—452/420 =. Die Farbe der Lösung wurde allmählich wieder mehr rot. Zunächst waren also plötzlich Streifen I und IV des alkalischen Spektrums verschwunden, diese traten aber später wieder auf. Das spätere Spektrum entsprach dem der „Kali-Lichtreaktion“. Die Ursache der plötzlichen Verwandlung war leider nicht festzustellen. Es müssen sich an der Glaswand des durch Wasserspülung gereinigten Troges Spuren irgend eines Stoffes befunden haben, welche die besondere Wirkung ausübten und durch nochmaliges kräftiges Ausspülen noch nicht ganz entfernt waren, da dieselbe Reaktion bei der folgenden Füllung noch einmal auftrat. Verschiedene Stoffe, welche in Frage kommen konnten, wurden ohne Ergebnis untersucht.

Wärmespektrum. Ob das sogenannte „metallische Spektrum“ wirklich nur durch die „Verbindung“ mit dem betreffenden Metall, speziell mit Zink, hervorgerufen wird, bedarf noch einer genaueren Untersuchung. Ähnliche Veränderungen, resp. Umlagerungen, können jedenfalls auch ohne Einwirkung von Metallen eintreten.

Schon nach langem Kochen einer schwach alkalischen Lösung von Urohph. kann das Spektrum auftreten. Sallet (97) beschrieb dabei das Verschwinden der beiden äusseren Streifen des Spektrums und das Auftreten eines dem O<sub>2</sub>-Hb.-spektrum ähnlichen Befundes, also des sogenannten „metallischen Spektrums“. Dieses „hémochromogène sans fer“ bildet sich nach Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure wieder in das gewöhnliche Urohph. mit salzsaurem Spektrum um; nach sehr langem Kochen beobachtete Sallet das Ausfallen des „hémochromogène

sans fer“ in roten kleinen Flocken; der Stoff war in Alkohol und Eisessig löslich, in Mineralsäuren, Äther, Chloroform, Essigäther unlöslich.

Dass auch der native, hämatoporphyrinhaltige Harn ein „metallisches Spektrum“ zeigen kann, sahen schon ältere Beobachter (Neusser, Stokvis, Garrod, Hammarsten). Nach Garrod (26) soll besonders das den Uratsedimenten anhaftende Hp. häufig dieses Spektrum zeigen; dieses „Vorstadium“ sei in heissem Alkohol, in Amylalkohol und Chloroform löslich. Der Autor warnt dabei vor Verwechslung mit dem den Uratsedimenten fast stets anhaftenden Uroerythrin, welches zwar im Zustande der Adsorption spektroskopisch nur ein Band 589—543 zeigt, in freiem Zustande aber (nach Zoja) die Bänder 550—525/510—484. Die Differenzen in der Lage der Bänder sind so gross, dass eine Verwechslung kaum vorkommen kann. Auch ich habe kürzlich in zwei Fällen akuter Hämatoporphyrurie das häufige Vorkommen dieses Spektrums im nativen, frischen Urin festgestellt. Die Lage der Bänder war: 583—567/547—528 mit geringen Schwankungen beim einen Fall, beim anderen fast stets 586—570/545—532/520 =. Nach Zusatz von Salzsäure trat das gewöhnliche saure Spektrum auf.

Ich kam bald zu der Überzeugung, dass für das Entstehen dieses Spektrums besonders die Wärmestrahlung in Frage kommt. Der Einfluss der Wärme liess sich durch spezielle Versuche demonstrieren.

Wurde eine ganz schwach alkalische (NaOH) Lösung von Urohp. 24 Stunden lang in den Brutschrank (39°) gestellt, so trat das „Wärmespektrum“ 585—566/547—529 ein, nicht dagegen bei dem in Zimmertemperatur befindlichem Kontrollpräparat.

Aber schon die Wärme heisser Sommertage genügte, dass Präparate von Urohp. im lichtdichten Schrank nach 8 Tagen ihre Farbe und Spektrum veränderten. Es war ausserdem Gelbfärbung und der Blaustreifen aufgetreten. In starker Schicht zeigte die gelbbraune Lösung einen gleichmässigen Schatten, in 1 cm Schicht das Spektrum: 585—568/546—528/472—451/; (das letzte Band sehr stark). Zusatz von Eisessig bewirkt Umschlagen der Farbe in schwaches Rot und Abschwächung der Streifen ohne Lageveränderung. Wurde nun dazu etwas Salzsäure gesetzt, so zeigte die Lösung die normale rotviolette Farbe des Urohp. mit dem starken, sauren Spektrum 596—590/556—540. Nach Alkalisieren mit NaOH bildete sich das normale alkalische Spektrum 622—618/582—560/548—532/514—494/. Durch nochmaligen 2 Tage langen Aufenthalt im Brutschrank (38—39°) bildete sich wieder das Wärmespektrum 585—566/549—528 ohne Blaustreifen aus. Weiterer 10 Tage langer Aufenthalt im Brutschrank hatte keine Änderung des Spektrums zur Folge. Auch durch Kochen trat keine Änderung ein.

Durch andere Substanzen kann die Bildung des Wärmespektrums gehemmt werden. So beobachtete ich bei Versuchen, die später noch eingehender erörtert werden, mit Glycerinextrakten aus entbluteter Meerschweinchenleber folgendes: Urohp. in schwach alkalischer Lösung wurde mit Leberglycerinextrakt im Brutschrank (39°) angesetzt, sowie als Kontrolle nur Urohp. + Glycerin. Nach 48 Stunden zeigte das Leberpräparat das unveränderte Hp.-spektrum, die Kontrolle aber das Wärmespektrum 583—565/547—530. Wurde zur Kontrolle Eisessig hinzugefügt, so verwandelte sich die Purpurfarbe in Gelb bei unverändertem

Wärmespektrum; der Farbstoff löste sich mit Purpurfarbe und unverändertem Spektrum in Äther, aus diesem liess er sich mit verdünnter Kalilauge mit unverändertem Spektrum extrahieren. Dieses Wärmespektrum trat nicht auf, wenn Uroh. mit Glycerin zusammen 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde; nach 48 Stunden war nur der Streifen in Rot etwas schwächer. Plötzliches Erhitzen bewirkte auch keine Änderung. Dagegen war das Spektrum vorhanden, nachdem dieselbe Lösung sich 24 Stunden lang im Brutschrank befunden hatte.

Der Blaustreifen bei 460 war auch am reinen Uroh.-präparat, welches in ganz schwach alkalischer Lösung (NaOH) im Dunkeln aufbewahrt wurde, zu sehen. In einem anderen Präparat war der Streifen sehr stark und, nachdem der Streifen bei 530 durch Verdünnung schon verschwunden war, noch in doppelter Verdünnung sichtbar.

Ein „Altern“, resp. Umlagerungen, sind sonst bei Hämatoporphyrinen, besonders bei trockenen Präparaten, nicht beobachtet worden. Diese Frage ist insofern naheliegend, als es bekannt ist, dass Blutfarbstoffe mit zunehmendem Alter geringeres Absorptionsvermögen haben. So konnte Lewin (64) bei einer 29 Jahre alten Blutprobe mit gewöhnlicher Spektroskopie keine Absorptionsstreifen nachweisen, spektrographisch aber noch den Violetstreifen. Aus dem Blute des Beresowka-Mammut konnten Lewin, Miethel und Stenger (63) keine Absorptionsstreifen feststellen, mit  $H_2SO_4$  kein Hp. erhalten. Eine Verminderung des Absorptionsvermögens von Hp.-lösungen im Lauf der Zeit, ohne die oben erwähnten Veränderungen, wurde nicht beobachtet. Bei einem 8 Jahre alten, allerdings trocken aufbewahrten Uroh.-präparat fand ich keine Veränderung des spektralen Verhaltens. Aber auch bei Lösungen bekannter Konzentration liess nach 1—2 Jahren die spektrometrische Bestimmung keine Abnahme der Konzentration erkennen. Die Möglichkeit der Umwandlung in Leukoverbindungen ist allerdings zu berücksichtigen. Bei einer längere Zeit aufbewahrten ganz schwach salzsauren Lösung von Enteroh. war dies in geringem Grade bemerkbar. Schumm (111) fand bei seiner „Kali-Lichtreaktion“ Unterschiede im zeitlichen Eintritt der Reaktion, indem sie bei frisch aus dem Harn bereiteten Präparaten nicht so schnell eintrat.

Wenn es sich bei physiologischen und klinischen Untersuchungen um sehr geringe Farbstoffmengen handelt, so ist die Spektroskopie die einzige Methode, um mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit den Nachweis zu führen. Bandlage und der Unterschied zwischen saurem und alkalischem Spektrum der rot fluoreszierenden Lösung sind bei Untersuchungen in geeigneter Konzentration typische Merkmale, ausserdem können noch als Hilfsreaktionen die Bromreaktion, der Blaustreifen und das Wärmespektrum untersucht werden. Die spektroskopische Unterscheidung der einzelnen Hämatoporphyrine untereinander ist schon schwieriger; Hinweise darauf finden sich in obigen Darlegungen.

Die Verwechslung mit Spektren anderer physiologisch möglicher Farbstoffe ist kaum zu befürchten. Wenn die Anwesenheit von Hämoglobinderivaten in Betracht kommt, ist das 4 bandige Spektrum des neutralen Methämoglobins und des sauren Hämätins in alkoholischer Lösung in Erwägung zu ziehen; ausser den üblichen Blutproben ist



noch die spektroskopische Untersuchung nach der Einwirkung von  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  dienlich.

Bei Stuhluntersuchungen ist besonders die Anwesenheit von Phylloerythrin (Bilipurpurin, Cholehämatin) zu beachten. Das alkalische Spektrum dieses Stoffes bestimmte ich früher zu 652—643/611—588/577—569,5/535—?. Das Spektrum der kirschroten, nicht fluoreszierenden Chloroformlösung wird so angegeben: 642—640/606—581/577—557/536—515. Für Bilizyanin kann man nach den Angaben von Heynsius und Campbell (Pflügers Archiv 4, p. 540) folgende Zahlen berechnen: saure Lösung I. Stadium 624—546, II. Stadium 616—595, 578—557/512—496/≡; neutrale Lösung 671—644/605—587/560—543/≡; alkalische Lösung I. Stadium 666—632/598—582/521≡, II. Stadium 657—630/589—581/521—499/≡. Für Phylloporphyrin werden in Äther folgende Bänder angegeben (Willstätter): 633,5—629,5/624—620/606—602/597—569/569—565/543,5—523,5/517—481,5.

Die Lichtabsorptionserscheinungen der Hämatoporphyrine gestatten ferner quantitative Bestimmungen.

Bezüglich der physikalischen Methode der Spektrophotometrie mit ihren besonderen Apparaten muss auf die einschlägige Literatur [Kayser (49)] verwiesen werden. Bei diesem Verfahren spielt die Feststellung gewisser Konstanten eine Rolle.

Das Absorptionsverhältnis (= Verhältnis von Konzentration zum Extinktionskoeffizient) beim Hp.-Nencki in saurerer Lösung wurde von Nicole (82) für das erste Band zu 0,0001609, für das zweite zu 0,00006087 bestimmt. Hieraus lässt sich der Quotient der beiden Extinktionskoeffizienten, nämlich das Extinktionsverhältnis  $\frac{\epsilon'}{\epsilon}$  zu 2,64 berechnen. Bürker (5) bestimmte bei einem aus Hämoglobin hergestellten Hp. in schwacher Kalilauge den Extinktionskoeffizienten  $\epsilon'$  im Wellenlängenbereich 534—542 und  $\epsilon$  bei 556,5—564,5; diese Lage entspricht ungefähr den beiden mittleren Bändern des Hp.-Nencki. Er berechnete hierbei das Extinktionsverhältnis 1,11, für den Farbstoff in saurerer Lösung zu 0,76. Bürker weist darauf hin, dass man je nach der Art des Lösungsmittels, der Temperaturhöhe und dem Dissoziationsgrade des Farbstoffes Änderungen des Verhältnisses  $\frac{\epsilon'}{\epsilon}$  erhält; die Untersuchungen müssen daher unter möglichst gleichartigen Bedingungen vorgenommen werden.

Wenn die Konstanten bekannt sind, lässt sich also bei der nötigen Übung in der Technik die Konzentration des Farbstoffes bestimmen.

Es gibt aber noch ein anderes Verfahren, welches ohne die Notwendigkeit kostspieliger Apparate die quantitative Bestimmung mit einer für klinische Zwecke genügenden Genauigkeit gibt. Man kann für einen in bekanntem Lösungsmittel befindlichen Stoff diejenige Schichtdicke bestimmen, bei welcher ein bestimmter Absorptionstreifen bei spektroskopischer okularer Beobachtung unter Verwendung einer bestimmten Lichtintensität gerade verschwindet, resp. wieder erscheint (arithmetisches Mittel).

Früher suchte man dasselbe zu erreichen durch Verdünnung der zu untersuchenden Lösung bei gleicher Schichtdicke. Sallet (97) stellte den dunkelsten Streifen des Hp. in salzsaurer Lösung (556—544) bei 15 mm Schichtdicke ein und verdünnte solange mit Wasser, bis der Streifen eben noch sichtbar war; diese Verdünnung soll einer Hp.-konzentration von 45,5 mg:1000 ccm entsprechen. Neubauer (81) fand aber bei gleichem Verfahren, dass diese Konzentration höchstens 4,5 mg betragen könne. Es ist natürlich notwendig, dass derselbe Beobachter die Eichung seines Apparates unter bestimmten Versuchsbedingungen mit einer genau bekannten Lösung vornimmt. Es muss also ein ganz reines Präparat in genau bestimmter Konzentration bei bestimmtem Säure- oder Alkaleszenzgrad der Lösung bei bestimmter Lichtintensität zur Untersuchung kommen. Ferner sind mindestens 6 Ablesungen (3mal das Verschwinden und 3mal das Wiedererscheinen des in bestimmter Spektralregion liegenden Streifens) zur Feststellung des arithmetischen Mittels nötig.

Die Verdünnungsmethode hat ausser der Umständlichkeit den Nachteil, dass der Säure- resp. Alkaleszenzgrad der Lösung und ev. der Lösungsgrad des Farbstoffs verändert wird, so dass sowohl Lage als Intensität des Absorptionsstreifens Variationen erleiden kann. Es ist daher praktischer, bei unveränderter Lösung die Schichtdicke des Glasbehälters zu variieren. Hierfür gibt es verschiedene Möglichkeiten. Mir hat sich folgendes Verfahren bewährt.

Als Glasbehälter dient ein dreieckig-rechtwinkliger Trog, dessen eine Kathete in der Lichtung die Länge 100, die andere die Länge 20 mm hat. Mittels einer Metallhülse ist über der langen Kathete eine Millimeterskala befestigt. Genügend enger vertikaler Spalt von Spektralapparat und Lichtquelle, letzterer genau in der Längsachse des Kollimators orientiert. Die Lagebeziehungen sind auf beifolgender Zeichnung angegeben. Die Variation der Schichtdicke erfolgt dadurch, dass der Trog in der Richtung der langen Kathete verschoben wird. Die am Kollimatorschlitz angebrachte Spitze bezeichnet den abzulesenden Skalenwert; der Endwert ergibt sich aus sechs Ablesungen.

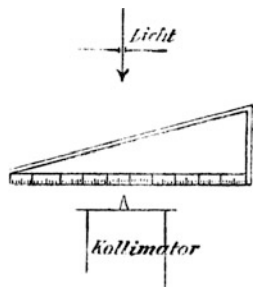


Fig. 1.

Bei einiger Übung gelangt man dahin, dass man bei derselben Konzentration praktisch immer dasselbe Resultat erhält. Wenn der Skalenwert zu weit an das spitze Ende des Troges fällt (Skal. 0—10), ist 10fache Verdünnung der Lösung nötig. Die zu untersuchende Flüssigkeitsmenge muss 10—15 ccm betragen.

Der Apparat wurde nun mit einem reinen Präparat von Urohämatoporphyrin in genau gemessener Konzentration geaicht. Die Möglichkeit, ein reines Präparat zu verwenden, verdanke ich der Güte des Herrn Prof. O. Schumm, der mir eine geringe Menge Methylester des Urohämatoporphyrins in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte. Aus diesem Methylester habe ich das reine Uroh. durch Verseifung nach dem oben (p. 616) beschriebenen Verfahren dargestellt. Das reine Präparat wurde mit einem Minimum von NaH O in dem Konzentrationsverhältnis von 1:1000 gelöst; aus dieser Stammlösung wurden die

weiteren Verdünnungen im Verhältnis 1:2 zur Feststellung der Konzentrationskurve hergestellt. Ebenso wurde die Lösung in 5%iger Salzsäure untersucht.

Das Uroh. gab in schwach alkalischer Lösung die Absorptionsbänder 616—605 / 573—554 / 547—529 / 518—491,5 / in salzsaurer Lösung die Bänder 597—590 / 562,5—542. Zur Messung wurden die Streifen bei 550 resp. 545 benutzt. Bei gleicher Konzentration ist übrigens das Spektrum der salzsauren Lösung beträchtlich intensiver. Daher wurde bei den klinischen Untersuchungen auch immer dieses Spektrum benutzt.

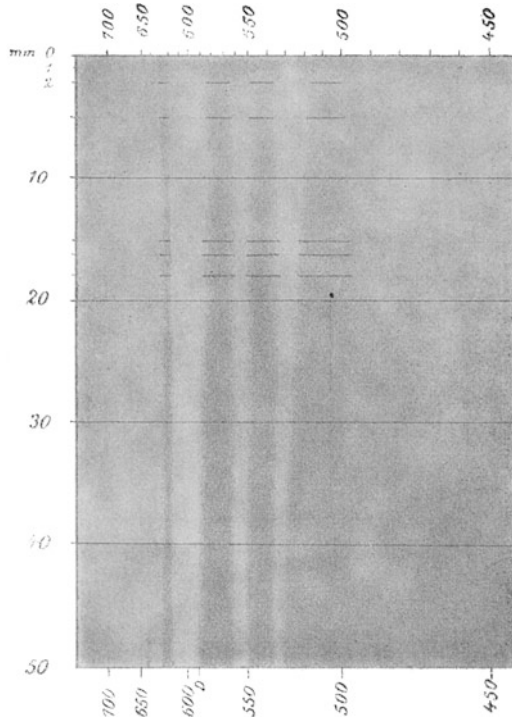


Fig. 2.

Beigezeichnetes Spektrogramm gibt die okular gemessenen Absorptionsbänder einer alkalischen Lösung von reinem Urohämatoporphyrin bei von Null bis 5 cm variierender Schichtdicke wieder. Die Breite der Bänder nimmt also bei Verminderung der Konzentration nicht wesentlich ab, sondern nur die Intensität des Schattens. Wie man aus der Zeichnung sehen kann, ist die Konzentration der verwendeten Lösung zu hoch, als dass man den Ort des Verschwindens des dritten Absorptionsstreifens bei 545 deutlich bestimmen könnte. Die Lösung muss zu diesem Zwecke 10 fach verdünnt werden.

Nach dem angegebenen Verfahren wurden die gefundenen Werte für das saure und das alkalische Spektrum in ein Koordinatensystem eingetragen. Die Absorptionsstärke nimmt mit dem Anwachsen der Schichtdicke stetig zu. Die konstante Grenze der Wahrnehmbarkeit eines Absorptionsstreifens wird bestimmt durch das Produkt aus der

Schichtdicke und der Konzentration, es ist also  $x \cdot y = c$ . Die ideale Kurve muss also eine gleichseitige Hyperbel sein.

In Fig. 3 ist der Kurvenverlauf für Urohämatoporphyrin in saurer (ausgezogen) und alkalischer (punktiert) Lösung abgebildet. Wie man sieht, weicht er nicht wesentlich von der Form einer gleichseitigen Hyperbel ab. Das Ergebnis ist also auch in dieser Beziehung befriedigend. Auf der Abszisse sind die Skalenwerte in mm angegeben. Dem Werte 50 entspricht eine Schichtdicke von 1 cm, dem Werte 100 eine solche von 2 cm. Die zugehörigen Ordinatenwerte geben die Hp.-konzentration nach Grammteilen im Liter an. Dem Skalenwert 20 entspricht also bei saurerer Lösung eine Konzentration von 6 mg im Liter. Bei einem

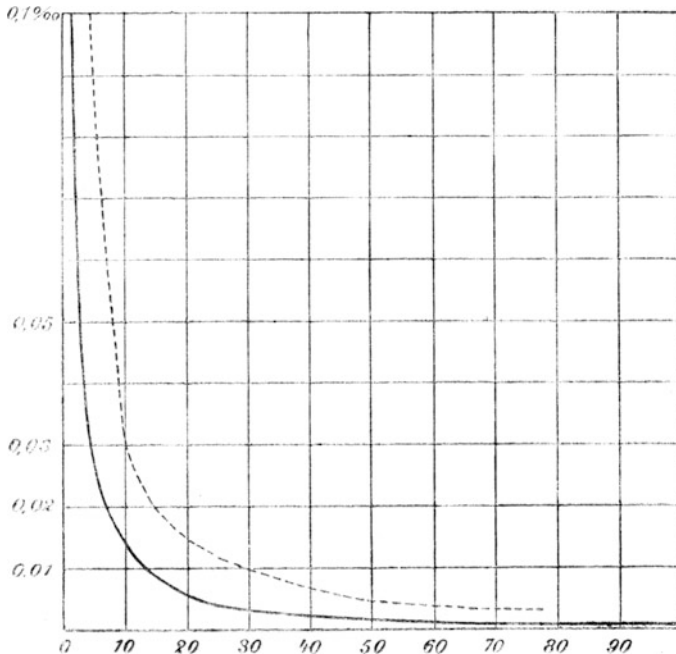


Fig. 3.

Skalenwert von 75, also einer Schichtdicke von 1,5 cm sind nicht 4,5 [Neubauer (81)], sondern nur 1,2 mg Uro-Hp. im Liter vorhanden.

Jeder Apparat muss nach dieser Methode empirisch geeicht werden vom Beobachter selbst. Die Werte werden in ein Millimeter-Koordinatenpapier eingetragen (in Fig. 3 sind nur Zentimeter markiert). Die so gewonnenen Kurven lassen dann jeden zugehörigen Wert leicht ablesen.

Gegen dieses Verfahren lassen sich vielleicht Einwände machen, besonders, dass nicht in planparalleler Schicht untersucht wird. Die beigezeichneten Kurven zeigen aber, dass die gefundenen Werte von den zu erwartenden Idealwerten kaum abweichen. Die Erfahrung hat gelehrt, dass die Methode bei genügender Übung für den klinischen Gebrauch zu empfehlen ist.

Die bei diesem spektrometrischen Verfahren gemachten Fehler sind jedenfalls unwesentlich im Verhältnis zu den bei der chemischen Extraktion möglichen und stets vorhandenen Fehlern.

Es muss hier besonders hervorgehoben werden, dass bei allen angegebenen chemischen Verfahren stets zu niedrige Werte gefunden werden. Bei der Urinuntersuchung ist die Ausfällung des Hp. mit dem Phosphatniederschlag (Adsorption) am meisten zu empfehlen. Es wurde bereits erwähnt, dass dabei auf die genügende Bildung eines Phosphatniederschlages geachtet werden muss; eventuell muss durch künstlichen Phosphatniederschlag nachgeholfen werden. Aber selbst bei einem hinreichend starken (zu viel ist auch nicht günstig) Phosphatniederschlag erfolgt doch keine quantitativ vollständige Adsorption des Hp., sondern im günstigen Falle die Adsorption des grösseren Teiles. (Bei Kaolin bestimmte ich die Menge zu 80 %.) Hiervon kann man sich überzeugen, wenn man den Urin nach der Ausfällung mit Eisessig ansäuert und nochmals Hp. mit Essigäther extrahiert. Die klinischen Unterschiede in der Hp.-Konzentration sind so stark, besonders in pathologischen Fällen, dass sie selbst bei beträchtlichen Fehlern im chemischen Verfahren noch deutlich hervortreten. Und auf den Nachweis dieser beträchtlichen Unterschiede kommt es bei den klinischen Untersuchungen hauptsächlich an.

Wenn man auf den Nachweis ganz minimaler Mengen verzichtet und sich auf die Verarbeitung von 100—200 ccm Urin beschränkt,  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Bildung des Phosphatniederschlages zentrifugiert, auswäscht und die salzsaure alk. Lösung darstellt, so kommt man in nicht zu langer Zeit zu einem Resultate.

In Anbetracht der bezeichneten Mängel versuchte ich weiter die spektroskopische Untersuchung des nativen Urins selbst in dicker Schicht bei sehr intensivem Licht (Bogenlampe). Nachdem ich mich mittels eines besonders angefertigten Glasapparates davon überzeugt hatte, dass die Untersuchung vieler Urine noch bei 50 cm dicker Schicht möglich ist, konstruierte ich einen besonderen Apparat, den ich Juni 1920 in der medizinischen Gesellschaft zu Leipzig demonstriert habe. Ein 80 cm langes Glasrohr mit 2 cm lichtem Durchmesser und Abflusshahn am unteren Ende wird vertikal montiert. Die Basis des Glaszylinders ist durch eine plane Glasplatte fest abgeschlossen, an welcher unterhalb mittels Metallhülse ein rechtwinkliges Prisma, wie in Fig. 4 gezeichnet, befestigt ist. Eine vertikal über dem Glasrohre an der Zimmerwand befestigte Bogenlampe sendet ihre Strahlen durch das Glasrohr, welches mit Urin gefüllt wird. Durch die rechtwinklige Strahlenablenkung mittels des Prismas wird eine Betrachtung durch den neben dem Rohre aufgestellten Spektralapparat ermöglicht. In je geringerem Grade eine Dunkelfärbung oder eine Trübung des Urins vorhanden ist, in um so dickerer Schicht ist eine spektroskopische Untersuchung möglich. Ist das ganze Spektrum verdunkelt, so wird der am Glasrohr befindliche Hahn geöffnet und ein langsames Abfließen des Urins unter Verminde-

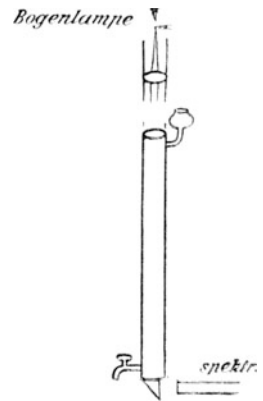


Fig. 4.

rung der Schichtdicke ermöglicht. Durch das Spektroskop beobachtet man dabei eine allmähliche von Gelb nach Blau fortschreitende Aufhellung des Spektrums. Der zur Untersuchung verwendete Harn wird vorher mit etwas Salzsäure versetzt, um bei Anwesenheit von Hp. das schwache alkalische oder das Wärmespektrum in das saure Spektrum zu verwandeln, sowie einen Teil der Leukoverbindungen der Beobachtung zugänglich zu machen. Es wird dann diejenige Schichtdicke notiert, bei welcher die Anwesenheit resp. Abwesenheit von Absorptionsstreifen in dem in Frage kommenden Spektralbereich sich mit Sicherheit aussagen lässt. Aufhellungsmethoden, z. B. mit Kaolin, sind nicht möglich, da auch das Hp. mit adsorbiert werden kann. Mit dieser Methode lassen sich nun in relativ kurzer Zeit eine grössere Anzahl von Urinen auf ihren Hp.-gehalt untersuchen. Genauere Ergebnisse sollen noch mitgeteilt werden. Geringe Konzentrationen lassen sich mit diesem Verfahren auch annähernd quantitativ bestimmen; einer Schichtdicke von 50 cm als Grenze der spektroskopischen Wahrnehmung entspricht etwa eine Konzentration von 0,04 mg Hp. im Liter.

Ein Untersuchungsergebnis bei einem Falle von akuter Hämatorporphyrie (Arch. f. klin. Med. 134) sei hier nochmals wegen des Auftretens eines 2. Streifens im Rot erwähnt. Es fanden sich in abnehmender Schicht folgende Spektra:

80 cm:	640—630		620—600		560		545	≡
34 cm:			620—600		565—555		545—530	
15 cm:			610		560		540	510—485

Wie aus obigem Spektrogramm ersichtlich (Fig. 2) ist, kommt auch im alkalischen Spektrum des reinen Urohp. ein schwacher Streifen bei 635 vor, der aber nur in stärkerer Konzentration resp. Schicht sichtbar ist.

Bei quantitativen Bestimmungen am nativen Urin ergeben sich also gewöhnlich höhere Hp.-werte als bei der chemischen Verarbeitung. Je mehr das Präparat gereinigt wird, um so grösser sind die Verluste. Es kommt aber auch vor, dass bei Anwendung der chemischen Verfahren sich ein höherer Wert ergibt, wenn nämlich Leukoverbindungen in grösserem Masse vorhanden sind, welche dabei eine Umwandlung in Hp. erfahren können.

## 7. Urofuscin.

Bei der Untersuchung pathologischer Harne auf Hp. ist besonders auch auf das Vorkommen anderer Farbstoffe neben dem Urohp. zu achten. Das Urohp. kann bekanntlich in einen dem Urobilin ähnlichen Körper übergehen. Bei Hpurie findet sich immer ein „Urobilin“ in grösseren Mengen. Schumm (93) erwähnt einmal bei einer Urinuntersuchung ein Farbstoffgemisch, „dessen eigentümlich verschiedenes Verhalten gegen Salzsäure einerseits, Schwefelsäure andererseits, den Verdacht erweckte, dass möglicherweise noch eine besondere Vorstufe des Porphyrins vorhanden sei“. Bei einem Falle von Hämatorporphyria congenita fand ich ein rotes Pigment (1911, p. 137), welches sich nur durch das Spektrum 670 / 580—562 / 546,5—524 / 504 = charakterisieren liess.

Bei Hämatorporphyrinausscheidung hat der Harn oft eine auffallend dunkle, bis schwarze Farbe, welche durch ein amorphes, rotbraunes

Pigment bedingt wird. Die Reindarstellung dieses Pigmentes (Urofuscin) ist bisher nicht gelungen.

Das Urofuscin ist in Wasser, Mineralsäuren, Laugen, Alkohol, Amylalkohol, weniger in Chloroform und Essigäther, wenig in Äther und Benzol löslich. Es lässt sich aus dem Urin mit  $\text{BaCl}_2$  ausfällen. Durch Schütteln mit Zinkpulver tritt nach kurzer Zeit Entfärbung, nach Kochen der entfärbten Lösung aber wieder eine geringe Braunfärbung ein. Spektroskopisch gibt das Urofuscin nur eine Verdunklung des kurzwelligen Endes. Es fluoresziert nicht.

Auch Schumm (93) fand Urofuscin bei fraktionierter Fällung des Harns mit  $\text{KOH}$ ,  $\text{CaCl}_2$  und Zinkacetat, welches in 25% Salzsäure gelöst nur starke Absorption im Grün und Grünblau gab; die Reindarstellung gelang nicht; „einige Beobachtungen deuten darauf hin, dass es in naher Beziehung zum Hämatoporphyrin steht“.

Ich bezeichnete das Urofuscin früher als eine Vorstufe des Hämatoporphyrins. Es gelang mir, aus einem vom Hp. befreiten urofuscinhaltigen Harnextrakt durch Salzsäurebehandlung weitere Mengen Hp. zu gewinnen. Hammarsten (37) beobachtete einen braunen Farbstoff, der teilweise in Hp. überzugehen schien, in Urinen bei Sulfonalhpyrie; Schumm fand „Urofuscin“ besonders reichlich im Harn einer Sulfonalhpyrie.

Ferner beziehen sich wohl Angaben von Baumstark (3) [Urofuscöhämatin], Schölberg (102), Thiele (122), Brown (251), Garrod (252), Monro (259), Möller (386) auf dieses Urofuscin. Nur in Thieles vier Fällen soll der Urin angeblich frei von Hp. gewesen sein. Sonst handelt es sich regelmässig um ein kombiniertes Vorkommen.

H. Fischer (14) will meine Angaben über Urofuscin durch das Vorkommen der Leukoverbindungen des Porphyrins erklären, welche zu „Urobilin“ verharzen.

## 8. Literatur.

1. Arnold, Vinz., Beiträge zur Spektroskopie des Blutes. Zentralbl. f. Phys. 1899. 13. p. 777.
2. Derselbe, Darstellung des Hp. aus CO-Blut. Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. 82. p. 273.
3. Baumstark, F., Zwei pathologische Harnfarbstoffe. Pflügers Arch. f. Phys. 1874. 9. p. 568.
4. Buckmaster, Behaviour of blood and Hp. Proc. physiol. Soc. 07. 35. Journ. of Phys. 35.
5. Bürker, K., Gewinnung etc. des Hb. Tigerstedt Handb. d. phys. Meth. 1911. II. 200.
6. Cantelli, Ric. chim. nelle urine dell'ematorfirina. Bollett. chim.-farm. 1899. 6. ref. Chem. Zentralbl. 1899. I. 999.
7. Church, Researches on turacin. Proc. R. Soc. 1869. 17. p. 436 u. Transact. 1870. 159. II. 627.
8. Dhéré und Sobolewski, Compt. rend. soc. biol. 1911. 70. p. 514.
9. Dhéré, Biochem. Handlex. 1915. 9. p. 2.
10. Dominici, cit. n. Heller.
11. Eichholz, A., Urobilin and allied pigm. Journ. of phys. 1893. 14. p. 332.
12. Eppinger, P., Inaug.-Diss. München. 1907.
13. Fischer, H. und Meyer-Betz, Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. 82. p. 96.
14. Fischer, H., Über das Urinprophyrin. Zeitschr. f. phys. Chem. 1915. 95. p. 34.
15. Derselbe, Über das Kotporphyrin. Ibid. 1915. 96. p. 148.

16. Fischer, H., Zur Kenntnis des Phylloerythrins. *Ibid.* p. 292.
17. Derselbe, Über die Giftigkeit usw. Abbau des Urinporphyrins z. Kotporphyrin. *Ibid.* 1916. 97. p. 109.
18. Derselbe, Beobachtungen an frischem Harn und Kot von Porphyrinpatienten. *Ibid.* 97. p. 148.
19. Derselbe, Über die Konstitution des Kotporphyrins. *Ibid.* 1916. 98. p. 14.
20. Derselbe, Über die Konstitution des Urinporphyrins. *Ibid.* p. 78.
21. Formanek, Über das Absorptionsspektrum der Blutfarbstoffe. *Zeitschr. f. analyt. Chem.* 1901. 40. p. 505.
22. Gamgee, A., On the absorpt. of the extreme Violet and U. V. rays of the spectr. by Hb. etc. *Zeitschr. f. Biol.* 1896. 34. p. 503.
23. Derselbe, On the relat. of Turacin and Turacoporphyrin. *Lancet* 1896. II. 111.
24. Derselbe, Schäfers Textb. of Phys. 1898. I. 260.
25. Garrod, A. E., On the occur. and detect. of hp. in the urine. *Journ. of phys.* 1892. 13. p. 598.
26. Derselbe, On Hp. as an urinary pigm. *Journ. of path. a. bact.* 1893. I. 187.
27. Derselbe, Some further obs. on urinary Hp. *Journ. of phys.* 1894. 15. p. 108.
28. Derselbe and Hopkins, Notes on the occur. of large quant. of hp. in the urine of patients taking sulphonal. *Journ. of path. a. bact.* 1896. 3. p. 434.
29. Derselbe, The urinary pigm. in their pathol. aspects. *Lancet* 1900. 2. p. 1323.
30. Giese, Über die Beeinflussung des spektroskopischen Blutnachweises durch die Gegenwart organischer Farbstoffe. *Vierteljahrsschr. f. gericht. Med.* 1905. 30. p. 225.
31. Günther, H., Bilirubinprobe. *Med. Klinik* 1910. p. 1056.
32. Derselbe, Fall von Hämatoporphyrin. *Sitzungsber. Niederrhein. Gesellsch. f. Nat. u. Heilk. Bonn* 13. III. 1911. ref. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1911. I. 1771.
33. Derselbe, Die Hämatoporphyrin. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1911. 105. p. 89 bis 146.
34. Derselbe, Die physiologische und pathologische Bedeutung des Hämatoporphyrins. *Med. Gesellsch. Leipzig* 29. Juni 1920. ref. *Münch. med. Wochenschr.* 1921. p. 220.
35. Derselbe, Der Muskelfarbstoff. *Virchows Arch.* 1920. 250. p. 146—178.
36. Derselbe, Über die akute Hämatoporphyrin. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1920. 134. p. 257—297.
37. Hammarsten, O., Über Hp. im Harn. *Malys Jahrb. Tierchem.* 1891. 21. p. 423 und *Skand. Arch. f. Phys.* 1892. 3. p. 319.
38. Hammel, cit. Heller.
39. Hamsik, Das Schwefelsäure-Hp. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1913. 84. p. 60.
40. Harris, D. Fr., Hp. and its relat. to the source of urobiline. *Journ. of anat. a. physiol.* 1897. 31. p. 383.
41. Derselbe, On the red ally of urohp. *Brit. med. Journ.* 1898. p. 361.
42. Hasselbalch, Untersuchung über Wirkung des Lichtes auf Blutfarbstoffe usw. *Biochem. Zeitschr.* 1909. 19. p. 435.
43. Heller, R., Zur sensibil. Wirkung der natürlichen Porphyrine. *Vierteljahrsschr. f. gericht. Med.* 1916. 51. p. 219.
44. Hopkins, F. Gowland, Estimation of uric acid in urine. *Journ. of path. and bact.* 1893. I. 453.
45. Hoppe-Seyler, *Med. chem. Untersuchungen.* 1871. H. 4. p. 523.
46. Derselbe, Über Chlorophyll der Pflanzen. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1880. 4. p. 193.
47. Huppert, Neubauer und Vogel, Analyse des Harns. 1898. I. 557.
48. Ipsen, cit. n. Heller.
49. Kayser, H., *Handbuch der Spektroskopie.* Leipzig 1908. 4. p. 129.
50. Kratter, Über den Wert der Hp.-spektr. f. d. forens. Blutnachweis. *Vierteljahrsschrift gericht. Med.* 1892.
51. Küster, W., *Ber. Deutsch. chem. Gesellsch.* 1897. 30. p. 105.
52. Derselbe, Spaltungsprodukte des Hämatins. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1899. 28. p. 1.
53. Derselbe und Kollé, Darstellung und Spaltprodukte des Hp. *Ibid.* p. 34.
54. Derselbe, *Ber. Deutsch. chem. Gesellsch.* 1902. 35. p. 1268.
55. Derselbe, Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffs. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1910. 66. p. 165.
56. Derselbe und Deihle, Chemie der Hp.-bildung. *Ibid.* 1913. 86. p. 51.
57. Derselbe und Bauer, (4. Mitteil.) *Ibid.* v. 94. p. 172.



58. Küster, W., Über die Bindung des Eisens usw. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1920. 110. p. 93.
59. Derselbe, Die eisenhaltige Komponente der Blutfarbstoffe, Studien auf dem Gebiete der Porphyrine, Abbau des Hämatins etc. *Synthesen mehrkerniger Pyrrolderivate. in Abderhaldens Handb. biolog. Arbeitsmeth. Abt. I (Teil 8) 1921. H. 2.*
60. Laidlaw, Some obs. on blood pigm. *Journ. of phys.* 1904. 31. p. 464.
61. Langecker, Hedw., Fluoreszenzbeobachtungen bei den Porphyrinen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1921. 115. p. 1.
62. Leers, cit. n. Heller.
63. Lewin, Miethe und Stenger, . . . spektral. Eigenschaft. des Blutfarbstoffs. *Pflügers Arch. f. ges. Phys.* 1907. 118. p. 80.
64. Lewin, Spektrographische Untersuchungen etc. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1908. Suppl. p. 337.
65. Lochte u. Danziger, Zur Kenntnis der Krystallisation des Hp. *Vierteljahrsschr. f. gericht. Med.* 1920. 59. p. 140.
66. Loebisch und Fischler, Über neuen Farbstoff in der Rindergalle. *Sitzungsber. k. k. Akad. d. Wissensch.* 1903. 112. II b. 159.
67. Mac Munn, Bilepigments etc. *Journ. of phys.* 1885. 6. p. 22.
68. Derselbe, Myohämatin usw. *Ibid.* 1887. 8. p. 51.
69. Magnanini, Sulla influenza di varie sostanze coloranti nel riconosc. spettrosc. dell'ematorporfirina. *Atti soc. med. leg. Roma* 1911. IV. 7. p. 202.
70. Marchlewski, Über die Wahrscheinlichkeit der Identität des Phylloerythrins und Cholehämamins. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1904. 43. p. 207.
71. Derselbe, Identität des Cholehämamins, Bilipurpurins und Phylloerythrins. *Zeitschrift f. phys. Chem.* 1904. 43. p. 464.
72. Derselbe, Über den Ursprung des Cholehämamins. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1905. 45. p. 466.
73. Merunowicz und Zaleski, Über die Reduktion der farb. Derivate des Blutfarbstoffs mittels Zn und HCl. *Krakau 1906. ref. Maly Jahrb.* 1906. 36. p. 162.
74. Milroy, J. A., *Journ. of phys.* 1909. 38. p. 384.
75. Derselbe, *Biochem. Journ.* 1919. 12. 318. *ref. Maly Jahrb.* 48. p. 870.
76. Mulder und van Goldvoer, *Journ. f. prakt. Chem.* 1844. 32. p. 186.
77. Nencki und Sieber, Über das Hämatoporphyrin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1888. 24. p. 430.
78. Derselbe und Rotschky, Zur Kenntnis des Hp. und Bilirubins. *Monatsh. f. Chem.* 1889. 10. p. 568.
79. Derselbe, Über die biologische Beziehung usw. *Ber. chem. Gesellsch.* 1896. p. 2877.
80. Derselbe und Zaleski, Untersuchung über den Blutfarbstoff. *Zeitschr. f. phys. Chem.* 1900. 30. p. 384, 435 u. *Ber. chem. Gesellsch.* 1901. 34. p. 997.
81. Neubauer, O., Hpurie und Sulfonalvergiftung. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1900. 43. p. 456.
82. Nicole, Ad., Beiträge zur Kenntnis des Hämatins usw. *Diss. (naturwissensch. Fak.) Tübingen 1906/07.*
83. Nobel, C. le, Über die Einwirkung von Reduktionsmitteln auf Hämatin usw. *Pflügers Arch. f. ges. Phys.* 1887. 40. p. 501.
84. Piloty, O., Blutpigment. *Annal. Chem. u. Pharm.* 1909. 366. p. 237.
85. Derselbe und Merzbacher, Über sogenannte Hämatopyrrolidinsäure. *Chem. Ber.* 1909. 42. p. 3253.
86. Derselbe und Quitmann, Über Konstitution des Hämopyrrols usw. *Chem. Ber.* 1909. 42. p. 4693.
87. Dieselben, Konstitution der gefärbten Kompon. des Blutfarbstoffes. *Ann. f. Chem.* 1910. 377. p. 314.
88. Derselbe und Dorman, Konstitution des Blutfarbstoffes II. *Ibid.* 1912. 338. p. 313 u. 329.
89. Derselbe und Eppinger, *Annal. Chem.* 1910. 377. p. 341.
90. Preyer, W., *Die Blutkrystalle.* Jena 1871. II. 178.
91. v. Reinhold, Tier. Farbstoff. *Biochem. Handlex. (Abderhalden).* 1911. 6. p. 242.
92. Riva und Zoja, Sulle ricerca clin. dell'ematorporfirina nelle urina. *Gaz. med. de Torino* 1892. 43. p. 421. (*Maly Jahrb.* 1894. p. 673).
93. Rodelius und Schumm, Über Porphyrin- und Porphyrinogenausscheidung im Harn. (*Ärztl. Ver. Hamb.* 21. 10. 1913). *Münch. med. Wochenschr.* 1913. p. 2756.

94. Rodelius und Schumm, Über Hämatoporphyrinogenausscheidung im Harn. Zeitschrift f. urolog. Chir. 1914. 3. p. 112.
95. Rost, Franz und Heise, Beiträge zur Photographie der Blutspektra. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. 1909. 32. H. 2.
96. Rücker, H., Zur Kenntnis des Hp. und seiner Derivate. Diss. Strassb. 1901/02 (Hofmeister).
97. Sallet, De l'urospectrine ou Urohématoporphyrine normale. Rev. de méd. 1896. 16. p. 542.
98. Derselbe, Bull. gén. de thérapéut. 1894. (15. Mai).
99. Salkowski, Über Vorkommen und Nachweis des Hp. im Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. 1891. 15. p. 286.
100. Scherer, Annal. Chem. und Pharm. 1841. 40. p. 31.
101. Schmilinsky, Bemerkungen zum Nachweis . . Blut . . Magen und Darm. Münch-med. Wochenschr. 1903. p. 2145.
102. Schölberg, H. A., An undescribed purple pigm. in the urine. Transact. path. Soc. Lond. 1902. p. 279.
103. Schultz, A., Spektrales Verhalten des Hp. Arch. f. Anat. u. Phys. 1904. Suppl. p. 271.
104. Schulz, Fr. N., Über einige Farbstoffe des Harns. Ergebn. f. Phys. (Asher-Spiro) 1903. II. 1.
105. Schumm, O., Die Absorptionerscheinungen des Hp.-harns . . . im Gitterspektr. Mitt. hamb. Staatsanst. (1911) 1912. p. 197.
106. Derselbe, Über Hp. (und Hämatoporphyrinogen) aus Harn und über das nach Nenckis Verfahren hergestellte Hämatoporphyrin. Ärztl. Ver. Hamb. 10. 6. 1913. ref. Münch. med. Wochenschr. 1913. p. 1853.
107. Derselbe, Untersuchungen über die Absorptionerscheinungen des Hämatoporphyrins und Mesoporphyrins im Gitterspektrum. Zeitschr. f. phys. Chem. 1914. 90. p. 1.
108. Derselbe, Über Vorkommen und Nachweis einiger pathologisch wichtiger Abbauprodukte der Blutfarbstoffe. Festschr. Eppendorf. Krh. Sonderabd. 1914.
109. Über Hp. aus Harn und Knochen. Zeitschr. f. phys. Chem. 1915. 96. p. 183.
110. Derselbe, Hämatin als pathologischer Bestandteil des Blutes. Ibid. 1916. 97. p. 32.
111. Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Haematoporphyrin congenita (H. Günther) und der natürlichen Porphyrine. Zeitschr. f. phys. Chem. 1916. 98. p. 123.
112. Derselbe, Ärztl. Ver. Hamb. 2. 5. 1916. ref. Münch. med. Wochenschr. 1916. p. 759.
113. Derselbe, Weitere Untersuchungen bei Haematoporphyrin congenita. Zeitschr. f. phys. Chem. 1919. 105. p. 158.
114. Schunk und Marchlewski, Zur Chemie des Chlorophylls. Liebigs Annal. Chem. 1896 v. 290. p. 306. (Ferner ibid. v. 278. p. 329, v. 284. p. 81, v. 288. p. 209).
115. Snapper, J., Over de noodzakel. v. h. spectrosc. onderzoek. . . Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1918. I. 10. ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1918. p. 587.
116. Stokvis, B. J., Zentralbl. f. med. Wissensch. 1872. p. 785, 1873 p. 211.
117. Derselbe, Über Hpurie. (Vortrag 1893). ref. Malys Jahrb. 1893. p. 593.
118. Derselbe, Zur Pathogenese der Hpurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. p. 1.
119. Derselbe, Kurze Notiz über die Pathogenese der Hpurie. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1896. p. 177.
120. Derselbe, Mitteilungen über Hp. ref. Malys Jahresb. 1900. 29. p. 841.
121. Takayama, Beiträge zur Hp.-Probe. Vierteljahrsschr. f. gericht. Med. 1905. 29. Suppl. p. 232.
122. Thiele, F. H., On a brown pigm. Transact. of pathol. Soc. London. 1902. p. 277.
123. Thomas, H., Beiträge zur Kenntnis der Hp.-probe. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1904. 27. p. 307.
124. Willstätter und Pfannenstiel, Annal. f. Chem. u. Pharm. 1907. 358. p. 205.
125. Derselbe und M. Fischer, Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Zeitschr. f. phys. Chem. 1913. 87. p. 423—498.
126. Zaleski, Untersuchungen über Mesoporphyrin. Zeitschr. f. phys. Chem. 1902. 37. p. 54.
127. Derselbe, Über Verbindungen des Mesoporphyrins mit Eisen und Mangan. Zeitschrift f. phys. Chem. 1904. 43. p. 11.

128. v. Zeynek, R., Zur Frage des einheitlichen Hämamins. Zeitschr. f. phys. Chem. 1906. 49. p. 472.
129. Ziemke, E. und Fr. Müller, Arch. f. Anat. u. Phys. 1901. Suppl. 177.
130. Ziemke, Wert des alkal. Hp. f. forensischen Blutnachweis. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1901. 22. p. 231.
131. Zoja, L., Über Uroerythrin und Hp. im Harn. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1892. p. 705.

## B. Physiologischer Teil.

Dass Hämatorporphyrine als isolierte Farbstoffe unter physiologischen Verhältnissen vorkommen, ergibt sich schon aus den Erörterungen des ersten Kapitels. Es ist nunmehr genauer festzustellen, bei welchen Organismen und in welchen Organsystemen resp. Ausscheidungsprodukten diese Farbstoffe zu finden sind, welche Möglichkeiten für die Bildung der Hämatorporphyrine in Betracht kommen, wie sich die Organismen der künstlichen Einverleibung des Hp. gegenüber bezüglich Resorption, Ausscheidung resp. Ablagerung und Abbau verhalten. Besonderes Interesse hat schliesslich die allgemein toxische und photodynamische Wirkung der Hämatorporphyrine.

### I. Vorkommen.

#### 1. Als Gewebspigment.

Nach Untersuchungen älterer Autoren soll besonders bei niederen Tieren (Echinodermen, Mollusken, Würmern) Hämatorporphyrin im Gewebe vorkommen. Ich habe bereits a. a. O. (1920) betont, dass diese Angaben einer Revision bedürfen und dass ich sie teilweise nicht bestätigen konnte. Immerhin sollen zunächst die früheren Angaben hier angeführt werden.

Unter den Echinodermen wurde besonders beim Seestern *Uraster rubens*, welcher im Gewebe (Ovarien, Magenwand) ein den Blutfarbstoffen nahestehendes „Histohämatin“ haben soll, ein aus dem Integument gewonnener Farbstoff von Mac Munn (67) als Hämatorporphyrin beschrieben. Der Autor sieht hierin einen Hinweis, dass diese Farbstoffe nicht nur als Hämoglobinderivate vorkommen brauchen.

Übrigens wurden bei niederen Seetieren auch zahlreiche andere rote Farbstoffe, welche vielleicht mitunter dem obigen als Hämatorporphyrin beschriebenen Farbstoff nahe stehen, nachgewiesen. So das dunkelrote Polypyrrhtrin der Steinkorallen, Aktinien, Polypen und Quallen [Moseley (181)], welches im Gewebe 3 Bänder, in Lösung 2 Bänder bei 594 und 564 zeigt. Nach Mac Munn sei auch dieser Farbstoff identisch mit Hämatorporphyrin. In der Leber von *Octopus vulgaris* findet sich nach Paladino (185) ausser einem wasserlöslichen, eisenreichen Pigment, welches dem des Tintenfisches und der Wirbeltiere ähnelt, ein chloroform- und alkohollösliches, fast eisenfreies Pigment mit 4 bandigem Spektrum. Bei einer zu den Solenidae gehörigen Muschel *Solecurtus strigill.* fand Mac Munn (173) ein Pigment besonders im Fuss, welches er nach dem spektroskopischen Verhalten (607—593/585—576/567,5—542/523—506) als Hämatorporphyrin ansprach. Dieses Pigment ist (wie aus Mikrophotogrammen zu ersehen), im Fusse netzförmig angeordnet, während es im Siphon in der Form von feinen, stäbchenförmigen Granulis erscheint, welche alle in gleicher Richtung orientiert sind. Ob bei diesen Tieren auch Hämoglobin vorhanden war, liess sich an den in Alkohol konservierten Präparaten nicht feststellen. Der nahe verwandte Molusk *Solen legumen* enthält Hb., aber kein Hp.

Ferner wurde ein „Hämatoporphyrin“ auch aus dem Integument einiger Gastropoden von Mac Munn (175) gewonnen. Hier soll es die Bedeutung eines sexuellen Charakters oder einer Schutzfärbung haben. Als Hp. führende Gastropoden werden *Arion ater*, *Limax flavus* und *Limax variegat.* genannt. Der Farbstoff zeigte im Spektrum die Bänder 600—591 / 582—572 / 561,5—547. Hier ist zur Technik zu bemerken, dass Mac Munn aus dem getrockneten Integument ausser „Dermochromen“ mit Bändern im Blau und Violett noch mit schwefelsaurem Alkohol die das Hp.-spektrum bietenden Farbstoffe extrahierte, welche in Alkohol, Äther und Chloroform unlöslich waren. Beim braunen *Arion ater* erhielt er „häufig“ durch Extraktion mit Salzsäure eine violette Lösung mit sauerem Hp.-spektrum; die schwarzen Individuen enthielten angeblich weniger Hämatoporphyrin. Da die saubere Abtragung des Integumentes ohne wesentliche Beimengung von anderen Organteilen mit Hämözyanin ziemlich mühsam ist, ist ein Fehler durch Bildung von Hp. aus Hämözyanin durch Einwirkung von  $H_2SO_4$  immerhin möglich.

Ein leicht nachzuprüfendes Objekt ist weiterhin *Lumbricus terrestris*, dessen purpurbraunen Dorsalstreifen Mac Munn (175) im getrockneten Zustande und in Balsam konserviert, mikrospektroskopisch untersuchte; es fand sich das auf Hp. bezogene Spektrum 603—591 / 583—575 / 567,5—542. Aus der Haut eines anderen Regenwurmes, *Eisenia foetida*, wurde von Zielinska (203) ein brauner Farbstoff gewonnen, der spektroskopisch dem Hp. ähnlich sein soll und als „Schutzpigment gegen Licht“ wirke.

Das Oorhodein der Vogeleierschalen ist nicht mit Hämatoporphyrin zu identifizieren, wenn es auch gewisse Ähnlichkeiten hat [Sorby (197)].

Nebenbei sei ein interessanter roter Farbstoff erwähnt, der in den Federn von Musophagiden (*Turacus*, *Gallirex*, *Musophaga*) vorkommt und sich merkwürdigerweise — wie bereits Jules Verreaux 1818 beschrieb — unter der Wirkung des Regenwassers aus diesen löst. Dieses Turazin wird als Kupferverbindung eines dem Hp. nahestehenden, aber noch geringe Mengen von Cu enthaltenden Turakoporphyrins aufgefasst (cf. S. 613). Bei anderen Mitgliedern dieser Spezies kommt nur ein verwandter grüner Farbstoff, das Turakoverdin, vor.

Unter Vorbehalt der Richtigkeit sind diese Angaben sehr beachtenswert. Hier hätte demnach die Forschung einzusetzen, um über die Art der Bildung und die physiologische Bedeutung dieser Hämatoporphyrine Aufschluss zu bekommen.

Eigene Versuche sollten zunächst nach den zweckmässigsten Methoden den groben chemischen Nachweis der Anwesenheit von Hp. im Gewebe verschiedener Organismen bringen, sodann sollte eine genauere histologische Lokalisation erstrebt werden.

Es wurden mehrere Exemplare von *Arion empiricorum* [Férussac] untersucht, die je nach dem Grade der Schizochromie mehr schwarz (*A. ater*) durch melaninartiges Pigment, oder durch lipochromartige gelbe Pigmente (*A. rufus*) rotgelb erscheinen. Die Tiere verdanke ich der gütigen Vermittlung von Herrn Prof. Meisenheimer und Doz. Dr. Wagler.

*Arion empiricorum* sondert beim Kriechen und in vermehrtem Grade bei Reizung einen rötlich gelben Schleim besonders am Fusse ab. Der Farbstoff gibt mit salz-

saurem Alkohol extrahiert eine gelbe Lösung, welche in 4 cm Schicht keine Absorptionsstreifen zeigt. Durch Zusatz von Natronlauge wird er ausgefällt, er löst sich dann wieder nach Zusatz von Eisessig unter Entfärbung.

Durch oberflächliche tangentielle Schnitte wird das schwärzliche Epithel von Arion emp. ater möglichst isoliert von dem unterliegenden weisslichen Gewebe abgetragen. Die zerkleinerte Epithelmasse wird getrocknet und mit salzsauerem Alkohol (20 % HCl) extrahiert. Der bräunlich gelbe Extrakt zeigt in 4 cm Schicht keine Absorptionsstreifen. (Aus dem Rückstande sind mit Äther nur noch Spuren eines gelblichen Farbstoffes extrahierbar.) Der Alkoholextrakt zeigt nach Alkalisierung mit Natronlauge ebenfalls Ausfällung; der gelbliche Niederschlag löst sich in schwacher Essigsäure mit bräunlicher Farbe und ist spektroskopisch inaktiv; hieraus ist der Farbstoff nicht mit Äther extrahierbar. Auch die Behandlung des gewonnenen eingetrockneten Extraktes mit schwefelsauerem Alkohol gibt kein Hp.-spektrum. Aus dem Epithelpulver lässt sich noch mit NaOH ein bräunlicher, spektroskopisch inaktiver Farbstoff extrahieren. Aus der „Leber“ der Tiere liess sich auch kein Hp. extrahieren. Mit dem gleichen negativen Erfolge wurden die mehr gelben Exemplare (*Arion rufus*) untersucht.

Bei *Limax* war mir ein Erfolg noch unwahrscheinlicher. Untersuchungen wurden daher unterlassen.

Mit mehr Hoffnung wurden die Untersuchungen an *Lumbricus terrestris* begonnen, der im „Dorsalstreifen“ (dorsal strip) Hämatorporphyrin enthalten soll. Es wurde daher bei ausgewachsenen Tieren alles untersucht, was in Frage kommen konnte. Bei der Präparationstechnik wurde ich in gütiger Weise von Herrn Dr. Wagler unterstützt.

Zunächst wurde das Dorsalgefäss freigelegt. *Lumbricus* enthält bekanntlich in seiner im Gefässsystem zirkulierenden Flüssigkeit ein Hämoglobin. Es ist daher unwahrscheinlich, dass nur in dem mit dem übrigen Gefässsystem durch Kollateralen kommunizierenden Dorsalgefäss Hp. enthalten sein sollte. Es gelang, den Inhalt des Dorsalgefässes mit einer feinen Glaskapillare aufzusaugen. Mikrospektroskopisch fand sich ein dem menschlichen Oxyhämoglobin (mit Vergleichsspektrum festgestellt) völlig entsprechendes Spektrum. Ebenso gibt das teilweise exzidierte Gefäss unter dem Mikroskop (also Gefässwand + Inhalt) mikrospektroskopisch das  $O_2$ -Hb-Spektrum. Das das Gefäss umlagernde Peritoneal-Chloragogengewebe erweist sich unter dem Mikroskop als hellbraunes, mikrospektroskopisch inaktives Pigment. Durch Abstreifen mit einem feinen Pinsel gelang es, eine grössere Menge des peritonealen Chloragogengewebes in 10 % iger Salzsäure suspendiert zu erhalten, so dass eine hellbraungelbe getrübe Flüssigkeit entstand. Diese zeigte keine Absorptionsstreifen, ebensowenig nach Alkalisierung mit NaOH oder Ansäuern mit  $H_2SO_4$ .

Das Integument des Wurmes ist bekanntlich an der Dorsalseite dunkler gefärbt als ventral und zeigt besonders am oralen Ende eine violett bräunliche Färbung. Das abpräparierte Integument lässt bei durchfallendem Lichte kein Spektrum erkennen, nach Zerreibung im Mörser löst sich in 10 % HCl-Alkohol nur in geringem Grade ein gelbliches Pigment. Ein Hp.-spektrum ist nicht nachweisbar.

Auf welchem Faktum die früheren Angaben basieren, ist nicht festzustellen. Vielleicht handelt es sich um eine Veränderung des Hämoglobins (ev. Methb.?) bei älteren Präparaten.

Wenn sich diese unerfreulichen Resultate auch bei den anderen Spezies, die ich nicht zur Untersuchung erhalten konnte, herausstellen sollten, so würde leider eine Möglichkeit, den hier aufgerollten Fragen näher zu treten, weniger vorhanden sein.

Die Bezugnahme mancher grünen Gewebefarbstoffe auf Hämatoporphyrin ist sehr hypothetischer Natur. Es sei hier nur darauf eingegangen, weil später im pathologischen Teile entsprechende Äusserungen anderer Autoren zu nennen sind. Im Gewebe höherer Tiere sind ja grüne Farbstoffe im Allgemeinen selten, und doch ist die Tatsache sehr bekannt, dass z. B. das Eigelb im gekochten Zustande an der Oberfläche leicht eine grüne bis schwärzliche Farbe annimmt. Ferner ist mehrfach auf ein grünes amorphes Pigment in der Plazenta hingewiesen worden (Bischoff, Kölliker). Etti erwähnt solche Befunde 1871 bei Hunden und Katzen. v. Recklinghausen (190) fand in den Eihäuten des Menschen in der Nachbarschaft geschlängelter arterieller Gefäße gallen-grüne, als aufgelöste Blutfarbstoffe gedeutete Pigmente.

Auch von späteren Autoren wurden diese Pigmente als Derivate extra vasierter Blutfarbstoffe aufgefasst, nachdem auch experimentell die Bildung grüner Farbstoffe an der Oberfläche von Blutgerinnseln festgestellt wurde, welche bei Tauben durch subkutane Blutinjektionen (2—3 Tage vorher) gesetzt wurden [Langhans (168)]. Der grüne Saum der Hundeplazenta wurde daher auch von Lieberkühn und Strahl (170) als Umwandlung des Blutfarbstoffes von extravasierter Blute gedeutet. Eine Beziehung auf Hämatoporphyrine ist insofern möglich, als diese — S. 612 erörtert — als Muttersubstanz grüner Farbstoffe nachgewiesen wurden. Doch ist zu bedenken, dass auch andere Blutfarbstoffe eine grüne Farbe haben können. So ist besonders das Sulfhämoglobin zu nennen, welches durch Einwirkung von  $H_2S$  auf Hb. entsteht und in neutraler, konzentrierter Lösung eine dunkelrote, in verdünnter Lösung aber eine olivengrüne Farbe mit den Absorptionsstreifen 625—610 zeigt. Die postmortale Bildung dieses auch intra vitam selten nachgewiesenen Farbstoffes ist sehr wohl möglich.

Bei Färbung verschiedener Gewebstücke mit Urohp. in salzsaurer Lösung fand ich, dass das faserige Bindegewebe (subkutanes, perineurales) den Farbstoff in geringen Mengen annimmt, während Fettgewebe, Gefäßwandstücke (Aorta), Sehnen und Knorpel nicht gefärbt werden. Der Farbstoff fand sich teils in amorphen Schollen wieder.

## 2. Hp. als Ausscheidungsprodukt.

Die Angaben, dass im normalen Urin des Menschen minimale Mengen von Urohämato porphyrin vorkommen [Garrod (26), Sallet (97), Keyzer (219), Parmentier (186), Fischer (20)] kann auch ich bestätigen. Sallet (97) bestimmte die Menge im Tagesurin zu 0,002 bis 0,011 g; wie bereits im 1. Kapitel (S. 630) erwähnt wurde, fand er bei seiner Methode viel zu hohe Werte; nach den Ergebnissen meines Verfahrens umgerechnet würden sich Werte von 0,05—0,27 mg ergeben,

die immer noch relativ hoch sind. Meist sind die normalen Werte unter 0,1 mg.

Im Kaninchenharn findet sich physiologischer Weise Hp. [Stokvis (116)]. Dagegen wurde es im Harn von Hund und Katze [Neubauer (81)], Löwe und Tieger [Nakarei (224)] vermisst.

Auch im menschlichen Kot findet sich in Spuren Hämatoporphyrin [Stokvis (198), Garrod (29)]. Daher ist auch, wie bereits erwähnt, der Blutnachweis im Stuhl durch Überführung mittels konz.  $H_2SO_4$  in Hp. [Schmilinsky (101)] oder nach Snappers (115) Methode nicht einwandfrei. Snapper behauptet, dass im normalen Darminhalt kein Hp. vorhanden sei, wohl aber nach Einführung von Blutfarbstoffderivaten (Hämatogen); eine Bildung aus Chlorophyll komme nicht in Frage.

Als Beweis der endogenen Entrohp.-genese kann der Nachweis im Mekonium dienen.

Das Mekonium wird bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt, schmutzig-grün-schwarz und klebrig, in Mengen von ca. 5–10 g entleert. Das frische Mekonium ist durch freie Fettsäuren stets schwach sauer. Im Ätherextrakt des Mekoniums findet man nach Voit 7,26% Cholestearin.

Das menschliche Mekonium enthält nach Davy (Arch. f. Gynäk. 1875, 7) 3% Bilirubin, Kalbsmekonium nach Hoppe-Seyler (Physiol. Chem. Berlin, 1881, p. 340) 1%. Vergleichsweise entleert der Erwachsene täglich etwa 0,08 Urobilin mit dem Kot [Müller], resp. 0,2 mit Harn und Kot [Ladage, cit. Schmidt-Strasburger (192)]. Der grüne Farbstoff des Mekoniums steht dem Biliverdin nahe, zeigt aber manche Besonderheiten. Übrigens ist auch das „Biliverdin“ kein einheitlicher Körper. Gelegentlich der Beschreibung meiner Bilirubinprobe (31) habe ich darauf hingewiesen, dass der bei dieser Probe sich bildende biliverdinartige grüne Farbstoff in seinem spektroskopischen Verhalten Abweichungen zeigt. Türkel (201) fand im Mekonium von Kaninchen Chromogene, die mit salzsaurem Alkohol smaragdgrüne Farbe geben (ätherlöslich mit charakteristischem Spektrum), welche er nicht als Derivate des Bilirubins oder Chlorophylls, sondern als den „Dyslysinen“ nahestehend bezeichnet. Lewin (64) konnte im Mekonium kein Hp. finden, dagegen einen mit Azeton oder Methylalkohol leicht extrahierbaren grünlichen Farbstoff mit dem Spektrum (639)/576/539; ferner mit noch einem schwachen Schatten bei 590. Der Streifen bei 639, der nur in dicker Schicht nach 1–3 Tagen auftritt, sei auf eines der grünen Oxydationsprodukte des Bilirubins zu beziehen. Auch olivenfarbige Tiergallen sollen diesen Streifen im Rot aufweisen; frische Ochsen- und Kaninchengalle gab auch ein 3 bandiges Spektrum 627/573/536. Lewin (64) spricht von „Mekoniumstreifen“, die nicht auf Hb.-derivate zu beziehen seien.

Ein Hämatoporphyrin wurde im Mekonium von Garrod (29) nachgewiesen. Das gleiche behauptet später Borrien (136b), doch habe ich bereits 1911 bezweifelt, dass das von ihm beschriebene Pigment Hp. sei.

Zur Orientierung, ob überhaupt im Mekonium Hämatoporphyrin nachweisbar ist, habe ich zunächst eine grössere Menge, nämlich 53,5 g von 11 Neugeborenen frisch verarbeitet. Das Präparat wurde mit Alkohol etwas verrieben, eingedampft, mit Äther ausgewaschen, dann mit

Alkohol, der einen grüneren Farbstoff aufnahm. Der Rückstand wurde mit 10%igem salzsaurem Alkohol extrahiert; der Extrakt zeigte das saure Hp.-spektrum 595,5—585/556,5—538. Es wurde eine Konzentration der Mekoniummasse von 0,0047% berechnet.

Die Untersuchung von einzelnen Mekoniumentleerungen verschiedener Neugeborener zeigte nun, dass in jedem Falle Hp. in nennenswerter Menge vorhanden ist.

Nr.	Gramm	mg Hp.	mg Hp. zu 1000 g
1	28,3	0,17	6,0
2	8,14	0,17	20,9
3	10,62	0,1	9,4
4	3,01	0,03	9,95
5	5,76	0,031	5,4
6	7,77	0,045	5,8
7	15,59	0,168	10,78
8	5,06	0,033	6,5
9	8,51	0,096	11,25
10	23,38	0,01	0,43
11	7,98	0,03	3,76
12	24,07	0,058	2,42

Es fand sich also eine durchschnittliche Hp.-Konzentration von 0,007%. Genauer sind die unten auf das Trockengewicht angegebenen Werte.

Andererseits war es mir aufgefallen, dass der mehr gelbliche Darminhalt von unreifen Embryonen kein Hp. bei der Extraktion ergab.

Der Darminhalt eines 8 Monate alten menschlichen Embryos liess mit Äther und Alkohol einen nur wenig rötlich gelb färbenden Stoff ohne Spektrum und ohne Bilirubinreaktion extrahieren. Ein grüner Farbstoff wurde mit salzsauerem Alkohol extrahiert; dieser ging in Essigäther über, löste sich in verdünnter HCl mit grüner, in NaOH mit rötlich brauner Farbe und wurde durch Ansäuern mit HCl wieder grün (ohne Spektrum). Die Farbe wurde durch Einleiten von SH<sub>2</sub> nicht verändert. Der Methylalkoholextrakt war auch spektroskopisch inaktiv; auch noch nach 3 Tage langem Stehen bei 15°, resp. 38° zeigten die geteilten Extrakte keine Veränderung im spektroskopischem Verhalten. Hp. war in keinem Extrakt mit verschiedenen Methoden nachweisbar.

Ein 7 Monate alter ikterischer Fötus enthielt im Darm mehr Bilirubin, wenig „Biliverdin“, kein Hp.

Dieser Befund liess an die Möglichkeit denken, dass das physiologische Einwandern von Bakterien 4—10 Stunden post partum in den Darm einen Einfluss auf die Hämatoporphyrinbildung haben könnte. Es wurde ja auch die Bildung anderer Kotfarbstoffe auf Bakterienwirkung bezogen. So züchtete Lesages (Arch. f. Phys. 1888 I. 212) aus den grünen Stühlen ganz junger Säuglinge den „Bacille de la diarrhée verte des enfants“, dessen Kulturen einen grünen Farbstoff bilden. Ähnliches berichteten schon Hayem (Sem. méd. 1887, 224) und Damaschino (ib. 240).



Es war daher festzustellen, ob im Laufe des ersten Lebenstages eine Zunahme des Hämatoporphyrins im Mekonium erfolgt, resp. in den ersten Stunden weniger vorhanden ist. Es wurden mehrere Mekonien untersucht, welche innerhalb der ersten 3 Stunden post partum, also vor Beginn einer Bakterienwirkung, entleert worden waren. Die Ergebnisse, welche nicht für einen Einfluss des Bakterienwachstums sprechen, finden sich in der folgenden Tabelle. Die Konzentration entspricht etwa den Werten der früheren Untersuchungen.

Nr.	Gramm	Trocken-Gew.	%	Enterohp. · mg		auf 100 g Trocken- substanz
				mg	auf 1000 g	
1	15,24	5,385	35	0,12	8	2,2
2	39,88	8,91	22,4	0,13	3,2	1,46
3	9,015	2,44	27	0,08	8,9	3,2
4	18,765	4,31	23	0,085	4,5	1,97

Ein weiterer Versuch, einen etwaigen Einfluss des Bakterienwachstums nachzuweisen, bestand darin, Kulturen unter verschiedenen Wachstumsbedingungen herzustellen. Es wurde jedesmal das Mekonium von 3 Neugeborenen mit physiologischer Kochsalzlösung etwa 20fach verdünnt zu einer möglichst gleichmässigen Emulsion, und diese in etwa 3 gleiche Teile geteilt. Teil I diente, bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufbewahrt, zur Kontrolle, Teil II wurde unter aeroben Bedingungen 48 Stunden in Brutschrank (39°) gestellt, Teil III wurde unter Saugpumpe evakuiert, ausserdem (in Wolfscher Flasche) mit Wasserstoffgas behandelt und dann unter anaeroben Bedingungen ebenfalls 48 Stunden in Brutschrank gestellt. Danach wurden sämtliche Präparate auf Wasserbad getrocknet und in oben angegebener Weise der Hp.-gehalt bestimmt.

		Trocken-Gew.	Farbe des Alkohol-Extraktes	mg Enterohämatoporphyrin		
				mg	auf 100 g Trockensubstanz	
1. Serie	I	4,11½	bräunlich	0,026	0,64	
	II	2,178	grün	0,0575	2,6	
	III	1,778	bräunlich	0,0195	1,1	
2. Serie	I	1,54	grünl. braun	0,056	3,67	} aus 4 Mekonien
	II	1,74	"	0,018	1,03	
	III	1,56	rötl. braun	0,035	2,22	
3. Serie	I	0,925	grünlich	0,012	1,3	
	II	0,86	bräunlich	0,008	0,93	
	III	1,255	grünbläulich	0,016	1,27	

Die Nebeneinanderstellung der Einzelergebnisse in folgender Tabelle zeigte zwar geringe Schwankungen, aber keine gesetzmässigen Beziehungen. Besonders zeigen die Mittelwerte (m) aus den aeroben (II) und anaeroben (III) Kulturen keine Differenzen.

	I	II	III
1.	0,64	2,6	1,1
2.	3,67	1,03	2,22
3.	1,3	0,93	1,27
m	1,9	1,5	1,5

Die Mekoniumuntersuchungen führten also zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Trockensubstanz des Mekoniums beträgt etwa 30<sup>0</sup>/o.
2. Der Hämatoporphyringehalt ist auf 100 Gramm Trockensubstanz berechnet etwa 2 mg, auf 100 g natives Mekonium berechnet 0,7 mg.

In jedem Mekonium ist Hämatoporphyrin nachweisbar.

3. Das Mekonium enthält schon vor dem physiologischen Einwandern der Darmbakterien Hämatoporphyrin.
4. Das Wachstum von aeroben und anaeroben Bakterien hat auf die Hämatoporphyrinbildung keinen Einfluss.
5. Bei toten Frühgeburten lässt sich im spärlichen Darminhalt, der eine mehr gelbliche Farbe hat, kein Hämatoporphyrin nachweisen.
6. „Mekoniumstreifen“ wurden unter den obwaltenden Bedingungen, auch an Methylalkoholextrakten, nicht nachgewiesen.

Die genauere chemische Untersuchung des gewonnenen Hp. soll erst erfolgen, wenn es in grösseren Mengen zur Verfügung steht.

Diese Tatsachen sind auch für die Beurteilung der im Stuhle von Kindern und Erwachsenen physiologisch in Spuren vorkommenden Enterohämatoporphyrinmengen von Wichtigkeit. Sie sprechen für die endogene Bildung des Farbstoffes.

Ich konnte an menschlichen Fäzes, auch wenn nur geringe Mengen von 40—50 g verarbeitet wurden, meist Spuren von Hp. nachweisen. Relativ mehr Hp. findet sich bei Kindern im 1. Lebensjahr. Die genaueren Werte zahlreicher, von Dorn unter meiner Leitung ausgeführter quantitativer Untersuchungen sind als Dissertation tabellarisch niedergelegt; ein kurzer gedruckter Auszug (Dorn 142) enthält nur die Resultate.

Die Tatsache, dass im normalen Urin Spuren von Urohp. vorkommen, legt die Vermutung nahe, dass bei Konkrementbildungen im Nierenbecken oder Blase durch Phosphatniederschläge eine Adsorption von Hp. erfolgen kann. Die meisten Steine enthalten ja in einzelnen Schichten auch Phosphat. Der Nachweis war daher besonders in dem in Salzsäure löslichen Anteil zu erwarten.

Ein Harnstein von 0,64 g, der allerdings hauptsächlich Oxalate und Karbonate enthielt, sowie ein grosser von 15,19 g mit reichlichen Phosphaten, wurden pulverisiert untersucht. Sowohl die gewonnene HCl-Lösung, wie die NaOH-Lösung (auf Wasserbad und teils gekocht) wurden eingedampft und die Rückstände mit salzsaurem Alkohol extrahiert. Hämatoporphyrin war nicht nachweisbar.

Da hier besondere Verhältnisse bestehen und wohl erst eine Adsorption der Salze an Harnkolloide erfolgt, scheint demnach keine Adsorption von Hp. stattzufinden. Ein gewonnener bräunlicher Farbstoff, der keine Eigenschaften der Blutfarbstoffe hatte, war ev. Hämosiderin.

Da, wie im Folgenden noch erörtert wird, im Darm befindliches Hp. wieder resorbiert und auch mit der Galle wieder ausgeschieden werden kann, ist die Anwesenheit von Hp. in der menschlichen Galle wahrscheinlich.

Festgestellt wurde Hp. in der Kaninchen-Galle von Stokvis, in der Galle (sowie Harn) des Hundes dagegen von Neubauer vermisst. Beim Menschen wurden kleine Mengen von Hp. in der Fistelgalle, sowie in 7 von 8 postmortalen Blasengallen von Brand nachgewiesen.

Da die physiologische Ausscheidung von Hp. mit Harn und Kot feststeht und auch eine Resorption erfolgt, kann man auch das Vorhandensein im Blute annehmen.

Doch habe ich bereits 1911 festgestellt, dass selbst in Fällen mit hochgradiger pathologischer Konzentration des Hp. im Harn und Kot (Haematorporphyria congenita), im Blute bei den klinisch verfügbaren Mengen kein Hp. nachweisbar war. Es muss also in einer erheblich geringeren Konzentration im Blute vorhanden sein. Diese Tatsache habe ich nochmals 1917 (l. c. p. 186) hervorgehoben. Auch Fischer fand im Serum desselben Falles kein Porphyrin; Schumm berichtet allerdings, dass ihm bei demselben Falle der Nachweis zeitweilig geglückt ist. Hierauf wird später noch eingegangen.

Um eine Vorstellung davon zu bekommen, welche Hp.-konzentrationen im Blute notwendig sind, um eine Ausscheidung durch die Nieren in den beobachteten Mengen zu ermöglichen, lassen sich durch Vergleiche mit ähnlichen physiologischen Vorgängen folgende Analogieschlüsse vornehmen.

Es soll zunächst angenommen werden, dass ein gleichmässiger, stetiger Zufluss von Hp. zum Blute und eine quantitative Ausscheidung durch die Nieren erfolge ohne Rücksicht auf das Gesetz der Konzentrationsschwelle.

1. Unter dieser erleichternden Voraussetzung können wir eine Schätzung aus der die Nieren täglich durchströmenden Blutmenge vornehmen, für die wir den sicher noch zu niedrigen Wert von 500 Liter in 24 Stunden einsetzen wollen.

Setzen wir den Fall, dass die Hp.-konzentration des Harnes pathologisch vermehrt sei und 10 mg im Liter betrage, dass ferner in 24 Stunden 2000 ccm Urin, also 20 mg Hp. ausgeschieden werden, so müssen also die in dieser Zeit die Nieren durchströmenden 500 Liter Blut mindestens 0,020 g Hp. enthalten haben, entsprechend einer Mindestkonzentration der jeweils die Niere passierenden Blutmenge von 0,04 mg Hp. im Liter.

2. Schätzung analog der Ausscheidung des Harnstoffes.

Nach bekannten physiologischen Werten setzen wir die täglich in 2 Litern Urin ausgeschiedene Harnstoffmenge gleich 30 g (= 15‰); die Harnstoffkonzentration des Blutes beträgt aber nur etwa 0,5‰. Es tritt also bei der Ausscheidung im Urin eine 30fache Konzentration ein. Nehmen wir an, dass die Ausscheidung des Hämatoporphyrins etwa in demselben Grade wie diejenige des Harnstoffes erfolge, dass also eine etwa 30 mal geringere Konzentration im Blute anwesend sei, so ergibt sich im Falle der Hp.-konzentration des Urins 0,01:1000 (wie unter 1) eine Konzentration des Blutes von 0,33 mg Hp. im Liter. Diese Konzentration ist in einer 5 cm dicken Serumschicht spektroskopisch noch nicht nachweisbar.

3. Anders wird das Kalkül, wenn wir einen Diabetesfall betrachten, der einmal bei einem Blutzuckergehalt von 0,28% in der Urintagesmenge 80 gr Dextrose ausscheiden möge. Denn es kann die erhöhte Konzentrationsschwelle, welche wir hier zu 0,12% Blutzucker annehmen wollen, nicht vernachlässigt werden. Nach Rechnung wie unter 1. finden wir ein Minimum von 0,016%, welches den 10. Teil des über der Kon-

zentrationsschwelle liegenden Wertes beträgt. Der unter 1. gefundene Wert würde unter ähnlichen Verhältnissen auf 0,4 mg anwachsen.

Unter Ziffer 1 ist ein Rechnungsfehler im Sinne der Überschätzung der Hp.-konzentration des Blutes anzunehmen, da die hier angegebene Zahl für die die Nieren durchströmende Blutmenge wahrscheinlich unter dem Normalwert liegt, ferner aber ein Fehler im entgegengesetzten Sinne, da jedenfalls keine quantitative Ausscheidung des Hp. aus dem jeweils die Glomeruli passierenden Blute erfolgt. Letzterer Fehler ist wohl grösser als ersterer. Der unter Ziffer 1 berechnete Wert ist also wahrscheinlich zu niedrig.

Die unter 2 und 3 gewonnenen Analogiewerte sind etwas höher, können aber für eine reale Bewertung nicht verwendet werden. Immerhin dürfte der wahre Wert in der Gegend von 0,3 mg zu suchen sein. Bei einer höheren Schätzung von 0,4 mg ist immer noch die Hp.-konzentration des Blutes 25mal geringer als die des Urins. Der spektroskopische Nachweis im nativen Serum ist nicht möglich, da die Konzentration zum Nachweis des 3. Streifens des alkalischen Spektrums in 1 cm Schicht 0,005 : 1000 betragen muss, also eine etwa 15 cm dicke Serumschicht nötig wäre, wobei die Verschattung durch andere Farbstoffe das Hp.-spektrum verdecken würde. In Wirklichkeit haben wir uns natürlich Zustrom zum und Ausscheidung aus dem Blute nicht als einen stationären Vorgang zu denken; es finden vermutlich Schwankungen, eventuell auch periodischer Natur, statt. Unter normalen Verhältnissen liegen die Werte weit unter 0,1 mg : 1000 ccm.

## II. Bildung der Hämatoporphyrine.

Wie und wo die Hämatoporphyrine entstehen, ist eine Kardinalfrage auch bezüglich der Genese des Blutfarbstoffes. Wir fragen nach der Entstehung dieser Vorstufe des Hämoglobins, nach der Entstehung des Enterohämatoporphyrins und Urohämatoporphyrins. Ist einer dieser Stoffe als der primäre anzusehen oder kann auch die eine Form unabhängig von der anderen entstehen? Oder sind diese Stoffe mit der Nahrung eingeführt oder beim Verdauungsprozess als Derivate von mit der Nahrung zugeführten Farbstoffen gebildet worden?

### 1. Exogene Bildung.

Die Vermutung, dass das Hp. aus dem mit der Nahrung zugeführten Chlorophyll entstehen könne, wurde von Nencki (184), Stockvis (120) und später auch von Abderhalden (132) ausgesprochen. Stockvis urteilt auf Grund der Beobachtung, dass die Hp.-Ausscheidung im Urin mit chlorophyllhaltiger Nahrung zunehme; er dachte aber dabei auch an die Möglichkeit einer indirekten Vermehrung des Hp. durch Erhöhung der Gallenbildung. Als Chlorophyllderivat käme das Phylloerythrin in Frage, welches ja gewisse Ähnlichkeit mit dem Hp. hat, aber doch auch spektroskopisch von diesem zu unterscheiden ist, und das Phylloporphyrin.

Phylloerythrin wird nach bereits erwähnten Feststellungen [Marchlewski (177) u. a.] nach Chlorophyllresorption mit der Galle ausgeschieden. Ich stellte früher fest, dass durch Einwirkung gewisser Darmbakterien eine Vermehrung des Phylloerythrins (Bilipurpurins) in der Galle auftrat (Deutsche med. Wochenschr. 1911). Es wurde zu diesen Versuchen die mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschene Darmbakterienflora eines Patienten mit kongenitaler Hämatoporphyrin verwendet. Diese wurde der zum Versuche verwendeten Rindergalle zugesetzt. Wurde dieses Präparat nebst einer Kontrolle ohne Bakterien in den Brutofen gesetzt, so war im Bakterienpräparat nach einigen Tagen mehr Phyllo-

erythrin als in Kontrolle nachweisbar. Ob nun dieses Phylloerythrin bei weiterem Verweilen im Darne zu Enterohp. umgebildet werden kann, wäre durch besondere Versuche noch festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit ist aber gering, da chlorophyllreiche Nahrung im allgemeinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Hp.-bildung hat.

Das gleiche gilt für Blutfarbstoffe und deren Derivate, welche mit der Nahrung eingeführt werden. Hier ist es wieder Stokvis (118), der die Anwesenheit von Blutfarbstoffen im Darm (spez. bei Darmblutungen) für die Hp.-genese in Erwägung zog und auch nach Genuss rohen Fleisches eine Hp.-vermehrung im Harn sah. Neuerdings hat Snapper (194) diese Theorie aufgenommen. Er gab mehreren Patienten (teils mit, teils ohne Gallen fisteln) täglich 3 bis 5 g Hämato gen und fand, dass bei Gallezufluss im Darm ausser Hämochromogen fast immer auch Hämatorporphyrin anwesend sei; es ist aber nicht angegeben, ob schon vor der Darreichung von Hämato gen Hp. im Stuhle vorhanden war oder das Präparat selbst schon Hp. enthielt. Übrigens fand Snapper auch „deutlich“ Hp. im Kot, wenn bei Magenkarzinom reichlich Milchsäure im Magensaft vorhanden war; die Anreicherung der Milchsäurebazillenflora durch Buttermilch-Yogurth-Diät hatte aber keine vermehrte Hp.-bildung zur Folge, ebensowenig verstärkte  $H_2S$  (durch 2,0 Schwefel täglich per os) die Hp.-bildung.

Später veröffentlichte Snapper (196) folgende Thesen: „Bei jedem Menschen wird, wenn die Galle in den Darm fliesst, ein Teil des Blutfarbstoffes in Porphyrin umgesetzt. Werden regelmässig 3 bis 5 gr Hämato gen eingenommen, so findet man bei jedem Menschen ein Porphyrinspektrum in den Fäces. Es gibt aber Individuen, bei denen dieser Abbau sehr stark ist, andere, bei denen er weniger stark hervortritt.“

Wir prüften Snappers Angaben mit Hämogallol, welches aus Hämoglobin durch Reduktion mit Pyrogallol dargestellt wird. Wenn auch nach grösseren Gaben (25 gr pro dosi) eine geringe Steigerung des Hp.-Wertes erfolgte, so ist doch erstens zu betonen, dass die S. 691 festgelegte Grenze des Normalen nicht überschritten wurde und dass vor Allem schon aus dem Präparate selbst mit der gleichen Extraktionsmethode Hp. gewonnen wurde. Die genaueren Befunde hat Dorn in einer Dissertation berichtet (Auszug 142).

Aber schon Stokvis (120) erklärte nach weiteren Untersuchungen seine Blutungstheorie als einseitig. Ich komme später auf dieses Thema noch zurück, möchte nur vorläufig berichten, dass bei okkulten Darmblutungen und auch stärkeren Magenblutungen keine gesteigerte Hp.-ausscheidung in Kot oder Urin gewöhnlich zu beobachten war.

Eine alleinige exogene Bildung ist schon durch den Nachweis im Mekonium auszuschliessen.

## 2. Endogene Bildung.

Da die exogene Theorie zur Erklärung der Hp.-genese nicht ausreicht, bleibt nur die endogene Bildung übrig, die aber wieder auf den verschiedensten Möglichkeiten basieren kann.

Dass natürlich bei der Synthese dieser Stoffe irgendwelche Bausteine aus der Nahrung eine Rolle spielen müssen, ist selbstverständ-

lich. Marchlewski (179) hält die Annahme für wahrscheinlich, dass zwar vegetarische, aber chlorophyllfreie Nahrung irgendwelches Baumaterial enthalten müsse, welches im Tierkörper eventuell zunächst nach teilweisem Abbau doch zur Synthese von Hp., Hämin etc. verwendet wird; er erinnert daran, dass dasselbe Baumaterial auch im Samen der Pflanzen enthalten sein könne, aus dem vorübergehend das Phylloporphyrin entstehe.

Die Frage der endogenen Hp.-bildung geht zum Teil der wichtigen Frage nach der Hämoglobingenese parallel. Den Blutfarbstoff kennen wir als wichtigen Faktor im Leben höherer Organismen. Die Erforschung seiner Genese hat aber hinter Modefragen der Wissenschaft zurückstehen müssen, so dass die meisten Fragen darüber in der sonst so gut erforschten Physiologie und Pathologie des Blutes noch offen stehen. Wir vermuten Beziehungen zur Bildung der Erythrozyten, aber die vergleichende Physiologie der Tiere lehrt uns, dass auch unabhängig von der Erythropoëse im Gewebe Blutfarbstoff gebildet werden kann. Wenn der Körper das Hp. selbst bildet, so muss diese Bildung eine Funktion irgendwelcher seiner Zellen sein. Den Erythroblasten kommt daher möglicherweise die Fähigkeit der Hp.-bildung zu, oder aber diese Zellen sind nur fähig, das übernommene Hp. oder Ht. in Hb. umzubilden, welches in einer wohl maximalen Konzentration von 30 bis 40% im Stroma vorhanden ist. Es gibt aber auch Tiere, die das Hb. in der Körperflüssigkeit gelöst enthalten (*Lumbricus*, *Planorbis*), sowie solche, die zunächst ungefärbte und später hämoglobinhaltige Blutzellen haben, wie z. B. der sich später in den Flusssaal umwandelnde *Leptocephalus*. Wenn die Erythroblasten für die Hp.-bildung in Frage kommen, so erfolgt die Bildung wohl schon im Fixationsstadium vor der Ausschwemmung. Das Vorhandensein von Hb. im Blute ist aber keineswegs eine notwendige Folge der Existenz von Erythrozyten. Man kann aus gewissen Momenten schliessen, dass auch unabhängig von diesen Blutzellen eine Hp.-bildung erfolgen kann.

Ich habe früher besonders darauf hingewiesen, dass die Hp.-produktion in viel grösserem Masse variieren kann, als die Hämoglobinproduktion. Wir beobachten besonders Krankheitsfälle (kongenitale Hämatoporphyrinurie), bei denen eine ganz exzessive Hp.-bildung stattfindet, während die Hämoglobinwerte normal sein können.

Überhaupt ist auf die ziemliche Konstanz des prozentualen Hämoglobingehaltes im Blute hinzuweisen, die höchstens bei Krankheiten eine Änderung im Sinne der Verminderung erfährt. Ich habe auch früher diese Konstanz auf die konstanten Grössen (relativ zum Körpergewicht) der aktiven Lungenoberfläche, des spezifischen Herzschlagvolums und der Erythrozytenmasse (welche nicht der Erythrozytenzahl proportional zu sein braucht) bezogen.

Wenn man nur die Zahl der Erythrozyten berücksichtigt, so wäre als Gegenstück zur Chlorose eine Hb.-Überwertigkeit der Erythrozyten (wie sie beim Embryo und bei perniz. Anämie vorkommt) als konstitutionelle Anomalie wohl denkbar. Die Existenz dieser Anomalie und ihrer Beziehung zur Neurasthenie (vgl. Münch. med. Wochenschr. 1906 p. 2294 und 1907 p. 1587) ist vorläufig noch nicht sicher begründet. Doch muss ich selbst eine Beobachtung bei einem Neurastheniker mit einseitiger, seit 22 Jahren bestehender, plötzlich entstandener Abduzenzlähmung (Wassermann neg.) anführen, der

bei 4,4 · 10<sup>6</sup> E. 108 % Hb (100 normal, kein Nachdunkeln etc., 4 mal bestimmt!), also Farbindex 1,23 bei relativer Lymphozytose (35,5 %) und 5,5 % Eosinophilen hatte.

Da also eine Hb.-überproduktion nicht stattfindet, sondern die Hb.-menge ein an die konstante Erythrozytenmasse gebundenes Maximum zu sein scheint, müssen wir noch nach anderen Zellen suchen, welche für die synthetische Hp.-bildung in Betracht kommen können.

Da kommen in erster Linie die Muskelzellen in Frage. In der Arbeit über den Muskelfarbstoff bin ich zu dem Ergebnis gekommen, dass das Myoglobin durch verschiedene Eigenschaften von dem Hämoglobin zu unterscheiden ist, und dass die Bildung des Myoglobins wahrscheinlich in der Muskelzelle erfolgt. Bei verschiedenen Säugern finden sich grosse Unterschiede in der Farbstoffbildungsfähigkeit der einzelnen Skelettmuskeln. Ferner gibt es niedere Tiere, welche Muskelfarbstoff bilden, aber kein Hb. in der Gewebs- oder Gefässflüssigkeit haben. Näheres ist in der betreffenden Arbeit zu ersehen. Im 1. Kapitel wurde bereits erwähnt, dass es gelingt, aus Myoglobin ein den übrigen Hämatoporphyrinen entsprechenden Stoff, das Myohp., zu bilden. Wenn man nun den Erythroblasten die Fähigkeit der Hp.-synthese zusprechen will, muss man dasselbe auch bei den Muskelzellen tun.

Der Hinweis, dass die Muskelmasse des Menschen nach Vierordt 43,4 % des Gesamtgewichtes beträgt, lässt zur Genüge erkennen, dass hier ein wesentlicher Faktor für die Hp.-genese vorliegen könnte.

Aber auch hier wird ein gewisses Maximum der Farbstoffbildung erreicht. Über den Normalwert und dessen Bestimmung ist in der angeführten Arbeit nachzulesen (35).

Während wir nun bei den Erythrozyten mit normalem Hb.-bestand eine weitere Farbstoffbildung zwecks Regeneration nicht annehmen werden, da ja die ganze Zelle bei eintretender Funktionsverminderung untergeht, werden wir bei der Muskelzelle eher eine partielle Abnutzung des Farbstoffs und Regeneration desselben durch die Zelle erwarten. Findet hier etwa eine über den Bedarf an Myoglobin gehende Synthese von Hämatoporphyrin statt? Leider können wir in diese Geheimnisse vorläufig nicht weiter eindringen.

Nun brauchen wir uns in unseren Vermutungen über die Hp.-bildungsstätten nicht auf die beiden genannten Zellarten zu beschränken, sondern können die Möglichkeit offen lassen, dass auch andere Zellen eventuell fähig sind, diesen Farbstoff zu bilden.

Bei der kongenitalen Hämatoporphyrinurie mit exzessiver Hp.-bildung und einer noch zu beschreibenden abnorm starken Pigmentfrühreaktion der Haut dachte ich an die Möglichkeit, dass die pigmentbildenden Basalzellen der Epidermis vielleicht für die Hp.-synthese in Frage kämen. An Hautschnitten untersuchte ich die stark pigmentierte Basalschicht mikro-spektroskopisch auf Hp. mit negativem Erfolge.

Welche Stoffe die farbstoffbildenden Zellen als Baumaterial aufnehmen, ist noch ganz unbekannt. Darüber haben auch die Versuche der Blutregeneration keine Klärung gebracht, wenn sie auch zeigen, dass diese Regeneration durch künstliche Zuführung von Hb.-derivaten erleichtert wird. Speziell Hess und Saxl (164) haben die Möglichkeit einer Hb.-synthese im Organismus aus zugeführtem Hp. erwogen auf Grund von Experimenten an Kaninchen, nach welchen die Blutregeneration durch

in der Blutbahn kreisendes Hb., Hämin, Ht. „und vielleicht auch das Hämatoporphyrin“ ohne Unterschied der Art der Zuführung (subkutan, intravenös, intraperitoneal) beschleunigt werde.

Auf die Theorie der Bildung des Hp. im Darm wurde bereits hingewiesen. Ob dabei den Darmschleimhautzellen eine Funktion zukommt, ist unbekannt. Ich selbst habe mehr an eine Wirkung der Bakterienflora gedacht „oder besonderer Fermente auf die Gallenfarbstoffe“ (l. c. 1911, S. 102).

Kommen die Gallenfarbstoffe als Ausgangsmaterial in Frage? Manche Beobachtungen, besonders mein oben (S. 648) angeführter Versuch sprechen dafür. Als Ort der Umwandlung scheint aber nur das Darm-lumen in Frage zu kommen. Pathologische Ansammlung von Bilirubin im Blute führt nicht zu vermehrter Hp.-ausscheidung im Harn, im Blute scheint also keine Umwandlung stattzufinden. Stokvis (120) behauptete zwar, dass bei gehemmtem Gallenabfluss, resp. Leberstauung, sehr viel Hp. im Harn erscheine und dass das Hp. vielleicht als Nebenprodukt bei der Bilirubinbildung entstehe. Ich habe aber zahlreiche Fälle von Bilirubinämie und Ikterus verschiedenen Ursprunges daraufhin mit negativem Ergebnisse untersucht.

Die Annahme einer enteralen Hp.-bildung aus der Galle wurde allerdings schon vor 20 Jahren von Garrod verworfen, da nach Choledochus-verschluss und Verschwinden des Urobilins aus dem Darne noch Hp. ausgeschieden werde.

Snappers (194) Befunde sprechen dagegen für eine Bildung im Darne, wenigstens unter Mitwirkung der Galle. Er fand nämlich, dass bei negativem Hp.-befund in der Galle der Kot viel Hp. enthalten kann. Eine weitere Angabe, dass es Menschen gäbe mit Kothp. ohne Hp. im Urin und in dem mit Einhornschlauch gewonnenen Gallendarminhalt und solche mit Hp. im Urin und nur selten im Kot, kann ich nicht bestätigen. Snapper gibt ferner an, dass zwar bei Gallensteinpatienten, die vor der Operation mit Hämatogen behandelt wurden, die Galle bei der Operation kein Hp. enthielt, während die Fäzes hämatoporphyrinreich waren, dass aber im Darm bei Gallezfluss, und zwar nur bei Gallezfluss aus einem Teil der zugeführten Blutfarbstoffe Hp. abgespalten werde.

Also sowohl nach Snapper als nach meiner früher geäußerten Ansicht scheint die Galle im Darm bei der Hp.-bildung eine Rolle zu spielen. Bei Gallengangatresie eines Neugeborenen war im Kot kein Hp. (Dorn 142).

Es handelt sich aber weniger um eine Begünstigung der Hp.-abspaltung aus Blutfarbstoffen, welche nach meinen Erfahrungen im Darne nicht in nennenswertem Grade erfolgt, sondern um die Möglichkeit der Bildung aus den Gallenfarbstoffen selbst. Die Untersuchungen über die Rolle gewisser Darmbakterien bei diesem Prozesse bedürfen noch eines weiteren Ausbaues.

Neuerdings neigt auch H. Fischer (150a) dieser Ansicht zu. Er glaubt, dass primär das „Kotporphyrin“ im Organismus entstehe, eventuell aus einem Hämatoporphyrin mit 2 Karboxylgruppen, also wohl aus einem dem Hp.-Nencki entsprechenden Produkte, ferner, dass dieses Enterohp. „eine Zwischenstufe bei der Bildung von Bilirubin ist oder aber ein



Abbauprodukt dieses“. Und zwar kommt Fischer zu dieser Ansicht auf Grund von Beobachtungen bei der Haematoporphyrin congenita. Bei dem von mir beschriebenen Fall berechnete Fischer nach seinen Untersuchungen die tägliche Hp.-ausscheidung im Harn und Kot zu 0,4 g; aus dem Harn allein wurden 3 g kristallisierten Methylesters pro 25 Liter, also 0,12 pro Liter und 0,24 g Gesamtfarbstoff (+ kristallisiertem Nebenprodukt + amorphe Farbstoffe) erhalten. Die täglichen Bilirubinausscheidungen beim Normalen aber werden zu 0,5 g angenommen, so dass also in diesem pathologischen Falle die normalerweise ausgeschiedene Bilirubinmenge als Muttersubstanz hinreichen würde.

Der äussere physiologische Vorgang der Hp.-synthese ist also noch keineswegs geklärt und auch nicht der speziellere chemische Vorgang in dem Falle, dass das Bilirubin die Muttersubstanz sei. Eine vorherige Spaltung des Bilirubinmoleküls wird jedenfalls nötig sein. Hämopyrrol oder Biliverdinsäure kommen wohl besonders als Bausteine in Frage. Nach Fischer soll bei der Enterohp.-bildung eventuell ein dem Hp.-Nencki entsprechender Körper als Zwischenprodukt auftreten.

Die dargelegte Theorie der Hp.-synthese mag sich von der Wirklichkeit noch weit entfernen, jedenfalls hat sie mehr Wahrscheinlichkeit als die folgenden Ansichten über die Hp.-bildung durch gesteigerten Hämoglobinabbau, welche früher gewöhnlich vertreten wurden. Diese analytische Theorie war ja auch viel naheliegender als die andere, weil das Hämatoporphyrin bisher nur als Spaltungsprodukt des Hämoglobins bekannt war. So begnügte man sich mit der Auffassung, dass in abnorm gesteigertem Grade ein Abbau des Hämoglobins erfolge, dass die Weiterverbreitung des dabei entstehenden Spaltungsproduktes Hp. in der Richtung weiteren Abbaues oder der synthetischen Verwendung infolge des übergrossen Angebotes von den zuständigen Organen nicht besorgt werden könne und infolgedessen der Farbstoffüberschuss mit dem Harn ausgeschieden werde (an eine Ausscheidung mit dem Kot dachte man meist nicht). Andererseits wurde auch eine Insuffizienz der den Abbau verrichtenden Organe vermutet. An beide Möglichkeiten dachte Mac Munn (67) bereits 1885, und besonders an eine Steigerung des physiologischen Hb.-abbaues [„Blutmauserung“ Eppingers], wenn er von einer „overproduction of effete bloodcolouring matter or effete histohaematin in greater quantity than the blood metamorphosing glands can deal with“ spricht. Auf die pathologischen Erscheinungen, welche zu gesteigertem Hb.-abbau führen könnten, soll hier nicht näher eingegangen werden. Es sei nur betont, dass gerade bei den stark hämolytisch wirkenden Giften erfahrungsgemäss keine Hp.-urie auftritt. Injektion von hämolytisch wirkendem Serum hatte bei Kaninchen keine Hp.-urie zur Folge [Perutz (187)] und ebensowenig die subkutane Injektion von Kaninchenblut beim Kaninchen.

Bei analogen Vergiftungsformen, die später noch ausführlicher genannt werden und bei Bluttransfusionen beobachtete ich zwar Hb.-urie und Methb.-urie, aber keine Vermehrung des Urohp. Schon die Vorstufe im Hb.-abbau, das Hämatin, erscheint doch recht selten im frischen Harn. Die Lösungsfähigkeit des Serums spielt wohl eine Rolle; vielleicht beruhen darauf auch die Angaben über die Giftigkeit des Ht. in der Blutbahn, die allerdings noch der Bestätigung bedarf.

Subkutane Injektionen grösserer Mengen Ht. oder Hämin werden nach Versuchen v. Zeyneks (129) an Meerschweinchen ohne erkennbare Schädigung vertragen. Dagegen war es auffallend, dass Hunde, denen v. Zeynek Ht. in wässriger oder Glycerinsuspension in das Kniegelenk injizierte, nach wenigen Tagen zugrunde gingen. Beim Frosch dagegen soll nach Fischer und Hahn (149) Hämin subkutan tödlich, in der Blutbahn ohne Wirkung sein.

Aus den Versuchen von Hess und Saxl (164) über Blutregeneration bei anämisch gemachten (Aderlass 40 ccm) Kaninchen durch intravenöse (V. jugul.) Injektion von 28 mg Ht pro kg Körpergewicht in 20 ccm 1,3 %iger Natriumbikarbonatlösung ist nichts über eine Schädigung der Tiere zu ersehen. Andererseits behauptet Brown (138), dass nach intravenöser Injektion von 10 mg alkalischen Ht. pro kg eine Erweiterung der Splanchnicusgefässe, eine primär-toxische Schädigung und Verschluss der Nierengefässe, Albuminurie mit wenig hyalinen Zylindern, Hämaturie und seltener „Hämoglobinurie“ (nur durch positive Guajacprobe festgestellt) erfolge, mit Ablagerung eines grünbraunen Pigmentes besonders in den Glomeruluskapillaren.

Wenn man an das Vorhandensein von „Hämiverdin“ in der Plazenta als paravaskuläres grünes Pigment (vgl. S. 642) glauben würde, wäre eine Deutung des reichen Hp.-gehaltes des Mekoniums allerdings bequem, indem man nämlich eine Aufnahme des Farbstoffes in den embryonalen Kreislauf und Ausscheidung mit der Galle vermuten könnte.

Besonders die pathologischen Formen der Hämatoporphyrurie lassen eine Erklärung durch Hämolyse nicht zu. Salkowski (99) berechnete in einem Falle, dass man einen täglichen Verlust von  $\frac{1}{32}$  des Gesamthämoglobins hätte annehmen müssen. Aber auch bei der Annahme einer täglichen Bilirubinausscheidung von 0,5 g käme man auf  $\frac{1}{41}$  bei 600 g Gesamthb. Diese Art der Berechnung gibt wohl keinen Aufschluss über die tatsächlichen Verhältnisse. Wenn wir aber in Erwägung ziehen, welche geringen Mengen Hp. bei der normalen „Blutmauserung“ ausgeschieden werden, so müssten wir in pathologischen Fällen eine Steigerung des Hb.-abbaues entsprechend der Steigerung der Hp.-ausscheidung um das Mehrhundertfache annehmen.

Es wurden besondere Hp. abspaltende Prozesse angenommen. Eine Behauptung von Linser (171), dass ultraviolettes Licht und Röntgenstrahlung in einem Falle vermehrte Hp.-ausscheidung verursachte und dass durch Röntgenbestrahlung menschlichen Blutes in vitro Hp. gebildet werde, wurden durch mich und Perutz (188) widerlegt. Sowohl die Röntgenbestrahlungsversuche fielen negativ aus [Günther (33), Perutz (187)], als die Versuche mit U.V.-Licht. Ich bestrahlte (1911, p. 98) Blut, auch eines Hpyriekranken mit Quarzlampe ohne Erfolg. Auch Perutz (1917), konnte durch Quarzlampebestrahlung des Blutes vom normalen Mensch und Kaninchen, von Sulfonalkaninchen und einem Hämatoporphyriker kein Hp. feststellen. Dass schweflige Säure unter Lichtwirkung Hp. aus Hämoglobin abspaltet [v. Zeynek (129)], kommt wohl selbst für pathologische Verhältnisse äusserst selten in Frage. Übrigens wird auch Chlorophyll durch Spuren des im Lichte sensibilisierenden  $\text{SO}_2$  geschädigt [Neger (183)].

Ferner ist der Unterschied zu beachten, dass in Fällen von starker Hämoglobinämie Hämoglobinurie (resp. Methämoglobinurie) und keine Hpurie auftritt (ähnlich auch bei Myoglobinämie), dass andererseits bei starker Hpurie keine Hämoglobinämie beobachtet wird.

Wenn man die physiologische Hp.-ausscheidung als Symptom der physiologischen Blutmauserung in der Milz ansehen wollte, müsste sie bei Splenektomie ausfallen. Garrod (29) fand bei 3 Splenektomierten die normalen Spuren; meine entsprechenden Befunde siehe Tab. S. 689.

### III. Resorption, Ausscheidung, Ablagerung und Abbau von Hämatoporphyrinen.

Die Feststellung der Anwesenheit von Hämatoporphyrinen im Organismus führt zu der Frage, wie sich diese an irgend einer Stelle im Körper auftretenden Farbstoffe weiterhin im Organismus verhalten. Findet ein Übergang einer Hp.-form in die andere statt? Wird das Hp. wieder zur Synthese verwendet, als solches im Gewebe deponiert oder abgebaut? Über manche dieser Fragen liegt eine grössere Zahl experimenteller Ergebnisse vor.

Zunächst wurde das Schicksal von Hämatoporphyrin, meist Hp.-Nencki, studiert, welches es bei der Einverleibung nach irgend einem Modus (subkutan, intravenös, per os) erleidet.

#### a) Resorption und Ausscheidung.

##### 1. Enterale Gabe.

Die Resorption von Hp.-Nencki aus dem Darne wurde von Neubauer (81) exakt nachgewiesen. Er fand in der isolierten 30 cm langen Jejunumschlinge eines Hundes 12 Stunden nach der Hp.-gabe nur 60% des Farbstoffes wieder; es wurden grosse Mengen Hp. mit der Galle, keine Spuren durch die Nieren ausgeschieden. Ich kam 1921 zu dem Schluss: „Das Hp. wird also in der Hauptsache mit den Fäzes ausgeschieden, es macht dabei teilweise einen Circulus vitiosus, indem von dem mit der Galle ausgeschiedenen Hp. ein Teil wieder im Darm resorbiert wird.“

Beim Menschen konnten Fischer und Meyer-Betz (15) nach 0,5 Hp. per os (im Ei) kein Hp. im Urin nachweisen; dagegen war der Stuhl an folgenden Tagen intensiv rot gefärbt. Der salzsaure alkoholische Kotextrakt zeigte das Hp.-spektrum.

In diesem Falle war der künstliche Hp.-gehalt des Stuhles so stark und schon äusserlich an der Farbe zu erkennen, dass sich die Feststellung erübrigte, ob etwa schon vor Anstellung des Versuches wesentliche Mengen von nativem Entrohp. vorhanden waren.

0,06 „Urinporphyrin“ per os fand Fischer (15) unverändert im Stuhl, nicht im Urin, eine Überführung in Entrohp. findet also nicht statt. Die Hämatoporphyrine widerstehen der Darmfäulnis und Fleischfäulnis in vitro; ebenso ist ja die Resistenz im faulenden Urin bekannt.

##### 2. Subkutane Injektion.

Auch bei subkutaner Injektion von Hp. findet sich der grössere Teil im Kot wieder, wird also mit der Galle ausgeschieden.

Im Harn fanden Nencki und Sieber (77) bei Kaninchen nach subkutaner Injektion von 0,4 Hp. nach 5 Stunden nur Spuren. Beim Hund aber, der 0,05 Hp. pro Kilogramm gut vertrug, wurden geringe

Mengen im Kot ausgeschieden, während der Urin keine Spuren enthielt. Nencki und Rotschki (78) fanden bei Kaninchen nach subkutaner Injektion der Hp.-natronverbindung vermutlich die Natronverbindung des Hp. und das angeblich daraus entstandene „Urobilin“ in dem grün fluoreszierenden Harn. Neubauer (81) stellte beim Hunde (5 kg) nach subkutaner Injektion von 0,028 Hp. pro Kilogramm in schwach alkalischer Lösung bedeutende Mengen in der Galle und geringe Mengen im Harn fest. Bei Ausschaltung der Gallenabsonderung in den Darm unterbleibt die Ausscheidung von Hp. durch die Nieren. So fand Neubauer bei einem 3 kg schweren Hund mit Gallenfistel und Choledochusabbindung nach Injektion von 0,009 Hp. kein Hp. im Urin, dagegen beträchtliche Mengen in der Fistelgalle. Dieser Befund spricht für die Annahme von Fischer (150a), dass das Hp. erst auf dem Umwege über das Enterohp. durch Karboxylierung desselben harnfähig gemacht wird. Binda (136a) fand bei Kaninchen nach subkutaner Injektion kein Hp. im Harn.

Auch Hausmann (160) und Fischer-Meyer (145) fanden nach Injektion Hp. in Gallenblase und Duodenum wieder; der normale Hund schied Hp. nach Suñer (200) nicht im Harn aus. Subkutan injiziertes Urohämatoporphyrin wird daher nach Fischer (150a) vollständig mit dem Urin ausgeschieden, Kotporphyrin (bei Kaninchen und Mäusen) dagegen hauptsächlich im Kot. Bei Aufnahme von Urohp. per os müsste man ausser Hp. im Kot auch nach obigem Ausscheidung durch die Nieren erwarten.

Mesoporphyrin wird nur in Spuren im Harn und Kot ausgeschieden, woraus man mit Fischer (17) auf eine Umsetzung des Mesoporphyrins im Organismus schliessen kann.

Die Mengen des mit der Galle ausgeschiedenen Hp. suchte Brugsch (139) genauer zu bestimmen, er fand aber bei einer Hündin mit doppelt unterbundenem und durchschnittlichem Ductus choledochus nach subkutaner Injektion von 0,7 Hp. in schwach alkalischer Lösung in der Fistelgalle spektrometrisch nur mindestens 10% wieder, während Hämin fast quantitativ ausgeschieden wurde; ein gleichzeitiges Ansteigen der Bilirubinproduktion wurde auf eine auf Hp.-wirkung bezogene hypothetische Hämolyse zurückgeführt.

### 3. Intravenöse Injektion.

Die Ausscheidungsverhältnisse bei intravenöser Injektion werden denen der subkutanen Injektion im wesentlichen entsprechen, ausser dass vielleicht bei ersterem Modus eine etwas schnellere Ausscheidung erfolgt.

Bei intravenöser Injektion von 0,2 Hp.-Nencki (Selbstversuch) fand Meyer-Betz (180) nur minimale Mengen im Harn. Zwei Stunden nach der Injektion zeigte das Serum noch in starker Verdünnung das alkalische Hp.-spektrum, nach 3 Tagen war kein Hp. mehr im Serum nachweisbar.

Beim Kaninchen fand ich einen Teil des intravenös injizierten Urohp. im Urin und einen kleinen Teil im Kot wieder.

Ein Kaninchen (2140 g Gewicht) erhielt 1 mg reines Urohp. in schwach alkalischer Lösung intravenös. Der in den folgenden 24 Stunden gesammelte Harn (32 ccm) war schwach alkalisch und zeigte die schwachen Bänder 579—565/545—535, also das Wärmespektrum. Nach Ansäuern

mit HCl wurde filtriert, der mit NaOH gewonnene Phosphatniederschlag ausgewaschen und in 5% HCl gelöst. Die so spektroskopisch nachweisbare Hp.-menge wurde zu 0,09 mg bestimmt. Im Kot von 2 Tagen (10 g) fand sich nur 0,01 mg. In Summa war also nur der 10. Teil nach dieser Methode nachweisbar. Wenn auch ein Teil der Nachweisung entgangen sein mag oder erst später ausgeschieden wurde, so ist doch die Vermutung naheliegend, dass ein Teil im Körper zur Synthese verwendet oder deponiert oder weiter abgebaut wurde.

Die intravenöse Injektion von Hp. hat aber noch eine besondere Bedeutung. Da es feststeht, dass die physiologisch im Blute befindlichen Spuren von Hp. praktisch nicht nachweisbar sind, andererseits die Ausscheidung des injizierten Hp. aus dem Blute sehr allmählich erfolgt, so ist es nach Prüfung gewisser Voraussetzungen möglich, beim Tier durch intravenöse Injektion von Hp. in geeigneter Menge die Gesamtblutmenge zu bestimmen. Die Brauchbarkeit dieses Verfahrens habe ich bereits im Juni 1920 berichtet.

Es waren zunächst einige Vorversuche nötig:

1. Durch Vergleich einer wässrigen Urohp.-lösung mit der Lösung von Hp. in gleicher Konzentration in Blutserum wurde festgestellt, dass das spektroskopische Verhalten durch Serum nicht verändert und daher die quantitative Bestimmung des Hp. nicht beeinträchtigt wird.

2. Eine Adsorption des Hp. durch geformte Elemente des Blutes findet nicht statt. Die Konzentration einer Hp.-lösung wird durch Suspendierung von Blutkörperchen und nachheriges Abzentrifugieren derselben nicht verändert (Versuche mit Erythrozytenmasse 1,0, Urohp. 0,0002 und physiologischer Kochsalzlösung ad 10,0).

3. Die einer bestimmten Menge Blut zugesetzte Hp.-menge findet sich nach Zentrifugieren quantitativ im Serum wieder.

Zu 0,2 ccm einer 1‰ Urohp.-lösung (= 0,0002 Hp.) wird defibriertes Blut bis zum Volum 10,0 hinzugesetzt, die Mischung zentrifugiert, bis die Blutkörperchenmasse völlig dicht (homogen) den unteren Teil des Gefäßes einnimmt. Das Volum der Blutkörperchenmasse wird zu 3,5 bestimmt, die Serummischung beträgt also 6,5 (Serum allein 6,3). Es werden 6 ccm der Serummischung, die schwache Hämolyse zeigt, dekantiert und nach Zusatz von 1,0 Schwefelammonium auf das Volum 12,0 gebracht. Die quantitative spektroskopische Messung ergibt eine Konzentration 0,192 mg auf 6,0, also 0,208 auf 6,5. Anstatt der zugesetzten Menge 0,0002 Hp. wird also 0,000208 gefunden. Der Zusatz von Schwefelammonium beseitigt die O<sub>2</sub>-Hb.-streifen; der minimale Hb.-schatten stört bei der spektroskopischen Bestimmung nicht. Die Möglichkeit einer Reoxydation des Hb. muss bei weiterer Verdünnung mit Wasser beachtet werden.

Nach diesen Vorversuchen war also ein günstiges Resultat bei der Bestimmung der Gesamtblutmenge zu erwarten.

Die Technik bei der Bestimmung der Gesamt-Blutmenge beim Tier mittels Hp. ist also folgende:

Ein Kaninchen (2140 g Gewicht) erhält 1 mg reines Urohp. in 1 ccm schwach alkalischer Lösung in die Ohrvene. Aus dem Blutgefäß des anderen Ohres werden im Laufe der folgenden 4 Minuten 14 ccm Blut

entnommen, welches durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert wird. Das spezifische Gewicht des Blutes wird durch Wägung zu 1,0539 bestimmt. 13,2 ccm defibriniertes Blut werden zentrifugiert, die Serummenge beträgt 8,0 (= 60,5%). 6,0 ccm des mässig stark hämolytischen Serums werden abpipettiert, 1,0 ccm  $S(NH_4)_2$  hinzugefügt und mit Wasser auf 12,0 verdünnt. In diesen 12,0 ccm Flüssigkeit wird die Exstinktion des ersten Streifens des alkalischen Spektrums bei 611 zu 3 ccm Schicht bestimmt (Messung des 3. Streifens wegen Hb.-spektrum nicht möglich. Der Wert für den 1. Streifen wurde an Lösung desselben Präparates bekannter Konzentration verglichen). Die Konzentration wurde danach zu 0,0075:1000 berechnet, also 0,09 mg Hp. in 12 ccm Lösung oder 6,0 Serum, demnach 0,12 mg im 8,0 Serum oder 13,2 defibriniertem Blut. Die Gesamtmenge defibrinierten Blutes beträgt also  $\frac{13,2}{0,12} = 110$  ccm vom spezifischen Gewicht 1,0539, also 115,93 g. Bei der Annahme, dass es sich um einen relativ genauen Wert handelt, kann noch eine kleine Korrektur angebracht werden durch Hinzurechnen des ausgeschiedenen Fibrins, welches bei 60% Serum zu 0,6% anzunehmen ist. So ergibt sich die Gesamtblutmenge 116,62 g = 5,43% des Körpergewichtes.

### b) Ablagerung im Gewebe.

Über die Ablagerung von Hp. im Gewebe liegen keine experimentellen Untersuchungen vor. Vielleicht finden sie nur bei chronischer höherer Konzentration statt. Als Ablagerungsstätte kommt hauptsächlich die Knochensubstanz in Frage. Über die Hp.-ablagerungen bei der kongenitalen Hämatoporphyrinurie und dem Porphyrismus wird erst im folgenden Kapitel eingegangen.

### c) Theorien des Hp.-abbaues im Organismus.

Wir können vermuten, dass der Organismus analog seinem Verhalten verwandten Farbstoffen gegenüber auch die Fähigkeit besitzt, Hämatoporphyrine weiter zu spalten. Welches Organ hierfür in erster Linie in Betracht kommt, ist ungewiss. Die Annahme liegt aber nahe, dass die Leber hierbei eine wesentliche Bedeutung hat. Besonders neigte man der Ansicht zu, dass bei Leberkrankheiten diese Funktion eine Verminderung erfahre. Hierauf wird später noch eingegangen.

Leber„insuffizienz“ kann sich sowohl auf Verminderung der experimentell festgestellten Fähigkeit, Hp. auszuschcheiden, als auch auf Verminderung der hypothetischen Abbaufähigkeit beziehen.

Diese hypothetische Funktion der Leber, das Hp. auch abzubauen oder wenigstens chemisch zu verändern, verdankt ihr Dasein wohl hauptsächlich einem Analogieschluss auf die Hämoglobinzerstörung in der Leber unter Bilirubinbildung. Diese Fähigkeit der Leber kann bei Krankheiten vermindert sein. Hess und Saxl (164) konnten dies durch Versuche in vitro demonstrieren, indem normales Lebergewebe Hb. zerstörte, während autolisierende Lebern nach Chloroform-, Arsen-, Phosphor-, Strychnin- und Koffeinvergiftung den Hämoglobingehalt viel länger behalten und nur langsam zu verringern vermögen.

Die Hp.-abbauende Fähigkeit der Leber glaubte Suñer (200) durch Versuche in vitro bewiesen zu haben. Suñer verwendete Leberbrei („foie bien pilé et lavé“) und die angeblich noch wirksameren Leberstückchen, welche unter Thymolzusatz mit einer wässrigen Hp.-lösung gemischt wurden. Angeblich war nun nach 24—36 Stunden Aufenthalt im Thermostaten (37—40°) keine Spur Hp. mehr vorhanden. Die spektroskopische Untersuchung erfolgte nach Ansäuern des Filtrates mit HCl, welches angeblich Spuren Hämoglobin niederschlagen sollte. Der Autor schloss hieraus, dass die Leber ausser ihrer Fähigkeit, die Hämoglobin-derivate zur Transformation in Gallenfarbstoff zu fixieren, auch Hp.-zerstörende Substanzen besitzt. Dass nun diese Fähigkeit bei Lebererkrankungen fehlt, sollen Versuche Suñers bei Hunden beweisen, bei denen nach Phosphordegeneration der Leber (etwa 14 Tage lang je 0,07—0,7 Phosphor) eine Hpurie nach Hp.-Injektionen auftrat.

Perutz (187) bereitete eine Aufschwemmung von Leberbrei und Hämatoporphyrinharn eines durch Sulfonal chronisch vergifteten Kaninchens; nach 24 Stunden (bei 37° C) war angeblich spektroskopisch kein Hp. mehr nachweisbar, ebensowenig im sauren Alkohol-extrakt, dagegen „Gallenfarbstoff“. Wurde der Versuch mit der Leber eines Sulfonal-kaninchens angestellt, so trat keine Umwandlung in „Gallenfarbstoff“ ein. Perutz will hieraus schliessen, dass Hämatoporphyrinausscheidung im Urin das Symptom einer Leberinsuffizienz sei.

Dass das Lebergewebe eine Umwandlung des Hämatoporphyrins verursachen und das Spektrum zum Schwinden bringen kann, habe ich durch eigene Versuche festgestellt. Lebergewebe der nativen und der völlig entbluteten Leber von Meerschweinchen zeigte sich wirksam, während der Glycerin-extrakt der Leber unwirksam war; es konnte sich daher nicht um ein mit Glycerin extrahierbares Ferment handeln. Die Froschleber und die „Leber“ von Arion empiric. zeigte diese Wirksamkeit nicht. Die Transformation des Hp. trat nur bei Brutschrankwärme ein.

1. Meerschwein 500 g. Die Leber wurde frisch entnommen, zerkleinert und mit Aq. dest. ausgewaschen. Der leuchtend-rote Glycerin-extrakt der Leber zeigte in 1 cm Schicht die Absorptionsstreifen 585—575/555—530 (schwach), in 2 cm: 630—615, Bänder zwischen D. und E. konfluierend, in 4 cm Schicht 635—615, Bänder zwischen D. und E. konfluierend. Der Extrakt enthält also wenig Hb. und Methb. Zu diesem Extrakt wurde zu gleichen Teilen eine Urohp.-lösung getan, welche in 1 cm Schicht die Bänder 620—610/580—560/545—535/518—495 zeigte. Nach 24 Stunden Brutschrank (38° C) war das Hp.-spektrum noch sichtbar. Wurde dagegen der Leberbrei nach völligem Auswaschen und Glycerin-extraktion (Hb.-frei) der Hp.-lösung hinzugesetzt und die Mischung 20 Stunden in den Brutschrank (38° C) gestellt, so war das Hp.-Spektrum nicht mehr sichtbar.

2. Meerschweinchen von Aorta aus mit Ringerlösung durchspült und völlig entblutet. (Bauchorgane völlig blutfrei.) Die Leber wird zerkleinert, der Glycerin-extrakt ist ohne Spektralstreifen. Die Mischung von Hp.-lösung und Glycerin-leber-extrakt zeigt nach 48 Stunden Aufent-

halt im Brutschrank auch in 3 cm Schicht nur das Wärmespektrum 585—567/547—530.

3. Die Bildung des Wärmespektrums braucht aber nicht regelmässig einzutreten. Es wurden in einem Versuch im Brutschrank bei 39° C angesetzt: a) Hp.-lösung + Glycerinextrakt, b) nur Glycerinextrakt (mit wenig Hb.), c) Hp.-lösung + Glycerin  $\bar{a}\bar{a}$ . Nach 48 Stunden war in a) das alkalische Hp.-spektrum noch deutlich, b) blieb unverändert, in c) fand sich das Wärmespektrum 583—565/547—530. Die Lebersubstanz selbst zeigte nach 8 Tagen langer Glycerinextraktion noch ihre Wirksamkeit auf Hp.

4. Meerschweinchen in gleicher Weise, aber nicht vollständig entblutet. Leberemulsion nach Glycerinextraktion mit Aqua dest. mehrmals gewaschen. Die Emulsion sowie der Extrakt wurden mit alkalischer Urohp.-lösung gemischt und 48 Stunden nicht im Brutschrank, sondern bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Hp.-Spektrum in beiden Präparaten noch vorhanden.

5. Frosch von Aorta aus mit Ringerlösung durchspült. Die Leber behält die bräunlich-schwarze Färbung, ebenso zeigen die Blutgefässe und Teile des Integumentes schwärzliches Pigment. Der Leberbrei wird in Ringerlösung suspendiert. Diese Suspension sowie deren Filtrat werden jeweils mit Urohp.-lösung gemischt und 36 Stunden im Brutschrank bei 37° (Kontrolle bei Zimmertemperatur) aufbewahrt. Danach zeigen die Brutschrankpräparate das Wärmespektrum, sonst keine Veränderung.

6. Die „Leber“ von *Arion empiricorum rufus* wird zerrieben und in Wasser suspendiert, dann mit einer Urohp.-lösung gemischt. Nach 11 Tagen ist noch das Wärmespektrum nachweisbar, welches natürlich nach Zusatz von Salzsäure in das saure Spektrum übergeht.

Es wurde ferner auch die Wirksamkeit des Gewebes anderer Organe auf Hp. untersucht.

7. Die zerkleinerte Milz eines mit Ringerlösung entbluteten Meerschweinchens gab mit H<sub>2</sub>O einen gelblichen Extrakt ohne Spektrum; aus dem ausgewaschenen Milzbrei liess sich mit salzsaurem Alkohol und mit Äther kein Farbstoff extrahieren. Der farblose, wässrige Extrakt der zerkleinerten Niere desselben Tieres (ohne Spektrum) wurde filtriert. Es wurde eine wässrige, schwach alkalische Lösung von Urohp. a) mit wässrigem Milzextrakt, b) mit wässrigem Nierenextrakt, c) mit ausgewaschenem Milzbrei, d) mit ausgewaschenen Nierenstückchen angesetzt. Nach 24 Stunden langer Aufbewahrung im Brutschrank (39°) war in allen Proben das Hp.-spektrum unverändert, nach 4 Tagen aber wohl infolge der Einwirkung von Zersetzungsprodukten nur noch in Spuren sichtbar. Nach Kochen und Zusatz von Ferricyankalium trat keine Änderung auf, die Bildung von Leukoverbindungen war also ausgeschlossen.

8. Das Herz desselben entbluteten Tieres wurde nach Zerkleinerung mit H<sub>2</sub>O extrahiert, danach mit Äther. Der ausgewaschene Brei des Herzmuskels wurde zu einer Urohp.-lösung gesetzt. Nach 24 Stunden Aufenthalt im Brutschrank (39°) war das Spektrum noch vorhanden, aber etwas weniger deutlich.



Unter anaëroben Verhältnissen soll übrigens die quergestreifte Muskulatur nach Versuchen von Hoagland  $O_2$ -Hb. rasch in Hp. umwandeln können (165).

Die angeführten Versuche ergeben, dass die Lebersubstanz tatsächlich eine Umwandlung des Hämatoporphyrins verursachen kann. Es müssen aber die besonderen Bedingungen dieses Vorganges noch genauer studiert werden. Um Aufschluss über die dabei auftretenden chemischen Veränderungen zu gewinnen, müssen grössere Mengen Material zur Verfügung stehen.

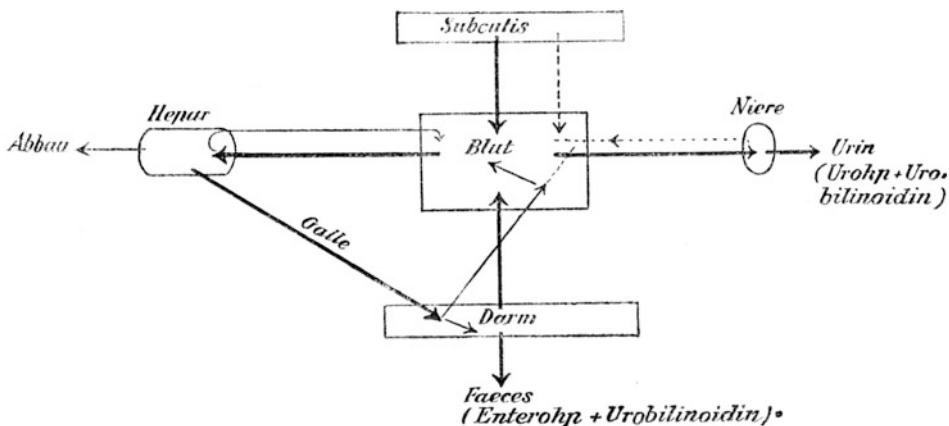


Fig. 5.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Verhältnisse lassen sich durch beistehendes Schema erläutern. Die Pfeile bedeuten die Richtung der Hämatoporphyrinwanderung im Organismus.

#### IV. Wirkung der Hämatoporphyrine auf den Organismus.

Beim normal verlaufenden Stoffwechsel des Organismus haben die in minimalen Mengen auftretenden freien Hämatoporphyrine, welche als unverwertbar durch die Exkremente beseitigt werden können, keine physiologische oder pathologische Bedeutung für diesen. Die auf Grund des physiologischen Vorkommens von Hp. beim Menschen von Hausmann geäusserte Annahme, dass das Hp. eventuell als physiologischer Sensibilisator eine „noch unbekannte Wirksamkeit“ entfalten könne, ist bei den äusserst geringen Mengen nicht wahrscheinlich.

Dagegen können pathologische Steigerungen der Hp.-mengen im Organismus mit krankhaften Erscheinungen einhergehen, deren ursächlicher Zusammenhang nicht fern lag und schon seit langer Zeit vermutet wurde. Genaueren Aufschluss geben die im Folgenden zu behandelnden experimentellen Ergebnisse.

##### 1. Allgemein-toxische Wirkung.

Erst grössere subkutane Gaben von Hämatoporphyrinen wirken giftig; es ergeben sich dabei Unterschiede in den einzelnen Hämatoporphyrinarten.

Beim Menschen bewirken 0,5 g Hp. per os [Fischer (17)], beim Hunde 0,05 pro 1000 g Körpergewicht [Nencki (79)] keine krankhaften Erscheinungen.

Das Verhalten der verschiedenen Organismen gegenüber den einzelnen Hämatoporphyrinen — unter Ausschluss der Lichtstrahlung — ist folgendes.

Paramäzieren wurden in schwach alkalischer, stark konzentrierter Lösung von salzsaurem Hämatoporphyrin nach Hausmann im Dunkeln nicht geschädigt.

Frösche werden nach Fischer und Hahn (149) durch subkutane Injektion von Hämatoporphyrin, dessen Leukoverbindung, durch Hämin und Mesohämin getötet, während die Injektion dieser Stoffe in das Blut keine Wirkung hat. Fischer nimmt an, dass durch Vereinigung der giftigen Farbstoffkomponente mit dem ebenfalls giftigen Globin eine „Neutralisation“ zum physiologisch indifferenten Hämoglobin erfolge.

Weisse Mäuse vertragen nach Hausmann (160) die Injektion von 10 mg kristallisiertem salzsaurem Hp.-Nencki in schwach alkalischer Lösung, da bei 4 Wochen langem Aufenthalt im Dunkeln keine Krankheitserscheinungen wahrnehmbar waren. Aber schon 15 mg Hp.-Nencki in  $\frac{n}{10}$ -Lauge wirkten nach Fischer tödlich.

Die „Dunkelgiftigkeit“ der Hämatoporphyrine nimmt nach Fischer (17) in der Reihenfolge: Hp.-Nencki, Entrohp., Urohämatoporphyrin ab. Denn die letale Dosis des Enterohp. betrug bei weissen Mäusen etwa 21 mg; allerdings machten in einem anderen Versuch (unter K auf S. 122) 20 mg „keinerlei Krankheitserscheinungen“. Bei Urohp. dagegen trat der Tod erst nach 40 mg ein.

Die Verminderung der Giftwirkung des Urohp. dem Kotporphyrin gegenüber geht der Verminderung der Löslichkeit in Äther parallel und hängt nach Fischer (17) mit dem Eintritt von 4 weiteren Karboxylgruppen in das Molekül zusammen.

Merkwürdig ist die Umkehr dieses Verhaltens bei gleichzeitiger Lichtwirkung, indem — wie im folgenden eingehender behandelt wird — das Urohp. dann giftiger als das Enterohp. ist.

Ferner ist bei Mäusen die von Fischer beobachtete, auch im Dunkeln auftretende, allgemeine Rötung der gesamten Körperoberfläche, die besonders an den unbehaarten Partien (Ohren, Schnauze, Schwanz) aufhält, zu erwähnen. Fischer vermutet dabei eine Ablagerung des Farbstoffs in den Ohrknorpeln: „Es kann sich hier nicht allein um eine Hyperämie handeln, denn auch nach dem Tode der Tiere bleibt diese Rötung bestehen, vielmehr besitzt der Farbstoff offenbar eine besondere Affinität zu diesen Geweben, wie sie auch bei anderen Farbstoffen vorkommt und am bekanntesten bei den sogenannten ‚Eosinschweinen‘ beobachtet ist.“ Hierzu ist zu erwähnen, dass bei grösseren Dosen mit Hp. rot gefärbte Diarrhöen vorkommen, mit denen sich die Tiere äusserlich beschmutzen; es können dann auch die Haare teilweise rötlich gefärbt sein.

Um Nekrosen an der Injektionsstelle, die auf die Wirkung der Karboxylgruppen bezogen wurden, zu vermeiden, suchte Fischer diesen

Einfluss durch  $\frac{1}{10}$ -Lauge „abzustumpfen“ nach folgenden Quantitäten: 0,04 Urohp. in 1,8  $\frac{1}{10}$ -Lauge, resp. 0,04 Enterohp. in 1,0.

Kaninchen starben 3 Tage nach der subkutanen Injektion von 1,5 g Hämatorporphyrin (Nencki).

Wodurch in diesen Fällen der Tod eintrat, welche Organe besonders geschädigt wurden, ist nicht festgestellt.

0,5 Mesoporphyrin hatten dagegen keinen Einfluss.

Bakterienwachstum wird durch Hämatorporphyrin nicht ungünstig beeinflusst. Ebenso wie das Hämatin und Bilirubin verursacht nach Kämmerer (166) auch das Hp. keine Bakterienschädigung, während Mesohämin (komplexes Eisensalz des Mesoporphyrins) „stark bakterientötend“ wirkt, angeblich wohl wegen der leichten Löslichkeit in Lipiden. Die von H. Fischer dargestellten Substanzen wurden in der Konzentration 1:2000 zu Agarmischplatten verarbeitet; Mesoporphyrin konnte wegen Ausflockung nicht verwendet werden. Es zeigte sich, dass das Mesohämin — auch im Dunkeln — schädigend auf Paramazien und stark wachstumhemmend auf alle grampositiven Bakterien wirkte, während die gramnegativen unbeeinflusst blieben. Milzbrandbazillen zeigten noch bei Verdünnung 1:500000 deutliche Hemmung, Staphylokokken wurden bei einer Konzentration 1:2000 in  $1\frac{1}{4}$  Stunden getötet. Auch Fischer und v. Kemnitz (150) fanden übrigens, dass das Mesohämin intensiv giftig auf Paramazien wirkt.

Während also nach diesen Versuchen kein Einfluss der Hämatorporphyrine (ausser Mesohämine) zu erkennen war bei den verschiedensten Bakterien, sollen andere, z. B. Cholera Bazillen, sogar in ihrem Wachstum gefördert werden.

Seiffert und Bamberger (193) suchten einen elektiven Nährboden für Cholera Bazillen mit Hämoglobin und dessen Derivat zu herstellen. Hämoglobin wurde mit Alkali gekocht und zu 0,05% bis 0,2% dem Agar zugesetzt. Auf diesem Nährboden kommen Cholera Bazillen gut zum Wachstum, während gewöhnliche Darmbakterien nicht gedeihen. Ferner wirkte begünstigend auf das Wachstum ausser Chlorophyll, Pyrrol, Bilirubin und Hämin auch „Hämatorporphyrin“, welches „durch Erwärmen von Blut mit konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad dargestellt, wobei sich aus dem Hämoglobinmolekül das Eisen abspaltet“ und beim Eingiessen in Wasser in Flocken ausfällt. Baumgarten und Langer (135) bestätigten dies, indem bei ihren Versuchen auf gleiche Weise hergestelltes Hp. „in auffallender Weise“ einen „stark fördernden“ Einfluss auf das Cholera Bazillenwachstum hatte, und zwar wirkte es noch stärker als Hämin. Der Farbenumschlag der ähnlich dem Aronsonagar bereiteten Peptonlösung (Diamantfuchsfärbung) erfolgte mit Hämatorporphyrin etwa 9 Stunden später als ohne dieses.

Diese Angaben sprechen dafür, dass doch das Hp. elektive Wirkung auf Bakterien hat. Anlässlich der Beobachtung Kämmerers (166) über die Schädigung der grampositiven Bakterien durch Mesohämin wies H. Fischer auf meinen Befund hin, dass bei kongenitaler Hämatorporphyrie in der Darmflora fast keine grampositiven Bakterien vorhanden waren. Die anderen oben angegebenen Versuche sprechen zwar

nicht dafür, dass durch Hp. gerade grampositive Bakterien geschädigt werden. Immerhin bleibt die Möglichkeit bestehen, dass in pathologischen Fällen die Enterohp.-mengen im Darm eine Wirksamkeit auf Bakterien ausüben, indem sie eine elektive Hemmung einer Art oder Wachstumsbegünstigung anderer Arten bewirken.

Übrigens wurden die Angaben von Seiffert und Bamberger teilweise von Zeiss (202) bestritten. Zwar erwiesen sich gramnegative Bakterien widerstandsfähiger gegen Chlorophyllnährböden, als elektive Nährsubstrate für Cholerabazillen konnten diese aber nicht angesehen werden, da auch Typhus, Proteus, Pyocyanus u. a. wuchsen. Eine photodynamische Wirkung des Chlorophylls konnte dabei nicht beobachtet werden. Lichtschädigungen durch natürliche Farbstoffe sind besonders dann unwahrscheinlich, wenn diese von den Bakterien selbst gebildet werden; diese Farbstoffproduktion erfolgt nach Reichenbach (190) gerade durch U.V.-Belichtung.

Influenzabazillen wachsen bekanntlich nicht bei völligem Mangel des Nährbodens an Blutfarbstoff, nach Fildes (144) auch nicht bei Anwesenheit von Hämatoporphyrin; ein üppiges Wachstum erfolgt auf Hämatinnährboden, während Hb-O<sub>2</sub> (wohl wegen O<sub>2</sub>-Affinität) und CO-Hb. nur ein geringes Wachstum ermöglicht.

Ich konnte feststellen, dass auf gereinigtem Kot-Hämatoporphyrin welches sich nach Ausfällung am Boden eines mit der wässrigen neutralisierten Lösung gefüllten Glasgefäßes befand und so längere Zeit im Schrank aufbewahrt wurde, ein dichter Myzelfilz gewachsen war, der nach der im botanischen Institut durch Dr. Metzner gütigst vorgenommenen Bestimmung in die Kategorie der Fungi imperfecti zu ordnen war.

## 2. Photosensibilisierende Wirkung.

Die bei dem Krankheitszustand der kongenitalen Hämatoporphyrin auftretende Lichtüberempfindlichkeit ist auf die photosensibilisierende Wirkung des Hp. zurückzuführen. Diese Lichtsensibilisierung durch Hp. ist durch zahlreiche Experimente an Tieren, Tierzellen usw. erwiesen.

Auf die „photodynamischen“ Eigenschaften der fluoreszierenden Stoffe im allgemeinen und ihre Erforschung durch v. Tappeiner Jodlbaur, Pfeiffer u. a. braucht hier nicht näher eingegangen zu werden.

Bei Versuchen mit den gern als Versuchsobjekte benutzten Paramezianen muss bei Bestrahlungsversuchen besonders eine Erhöhung des Wärmepotentials vermieden werden. Ich habe 1909 (l. c.) darauf hingewiesen, dass Infusorien gegen eine solche Potentialerhöhung sehr empfindlich sind und durch Temperaturen zwischen 30 und 35° C getötet wurden, während intensive Wärmestrahlung bei Ableitung des Wärmepotentials keinen schädigenden Einfluss hat. Eosin, welches besonders bei Lichtstrahlung mit der Wellenlänge um 500  $\mu\mu$  sensibilisierend wirkt, (in Konzentration 1:60000), bewirkte bei Belichtung die Vernichtung des Infusors *Colpidium colpoda*, während ich bei Erhöhung des Wärmepotentials bis 20° ohne Belichtung keinen Einfluss des Eosins (1:30000) feststellen konnte. (Unter Röntgenstrahlung konnte ich damals keine Sensibilisierung durch Eosin nachweisen.)

Die leicht erkennbare rote Fluoreszenz von Hp.-lösungen, welche nach Hausmann (153) besonders bei 500  $\mu\mu$  auftritt, offenbart ihre

photosensibilisierende Fähigkeit. Diese Sensibilisierung lässt sich auch an Brom- und Chlorsilberplatten nachweisen, an denen Eder (1913) unter Verwendung von Hp. dem Absorptionsspektrum entsprechende Sensibilisationsstreifen feststellen konnte.

Es sei hier eine Behauptung von Schanz (191) erwähnt, dass das Hp. die Lichtreaktion (d. h. Veränderung) der Eiweisskörper beschleunigt während das Hämoglobin selbst verändert wird, und zwar vermutlich seine Eiweisskomponente „in derselben Weise wie das Serumeiweiss“ und in noch stärkerem Grade, ohne selbst sensibilisierend zu wirken.

Die photosensibilisierende Wirkung des Hp. lässt sich auch an der Wirkung auf Peroxydase messbar nachweisen. Bering und H. Meyer (136) setzten 0,5 ccm einer Lösung 0,01 Hp. : 5 ccm NaCl zu einer aus Meerrettigwurzeln gewonnenen Peroxydaselösung, welche dann für rote, gelbe und grüne Strahlen deutlich sensibilisiert wurde.

Leicht zu handhabende Reaktionskörper sind die Erythrozyten. Bei Erythrozyten soll nach Hausmann (158) unter der sensibilisierenden Wirkung des Hp.-Nencki Hämolyse eintreten. Es wurde 1 ccm einer 0,2% salzsauren Hp.-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung, welche mit NaOH neutralisiert war, zu 10 ccm einer 4mal ausgewaschenen 0,2% Erythrozytenemulsion (Kaninchen) hinzugefügt und das Präparat 13 Minuten lang mit Bogenlampe bestrahlt. Hausmann behauptet, dass dabei der Farbstoff teilweise an die Erythrozyten gebunden werde, da die Erythrozyten, nach 2stündigem Aufenthalt in der Hp.-Lösung und dann nach 6maligem Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung noch sensibilisiert wurden. Urohp. („Rohporphyrin“) aus Harn eines Hydroa- und Bleikranken soll die gleiche Wirkung gehabt haben. Auch Lichtwitz (311) gibt an, mit einem aus Sulfonalhpyrie-harn gewonnenen Präparat Hammelerythrozyten gelöst zu haben.

Hierzu ist zunächst zu bemerken, dass nach meinen Versuchen eine Adsorption des Urohp. an die Erythrozyten des Menschen nicht statt hat, wie ich bereits S. 657 beschrieben habe. Der in minimalen Mengen von 0,0002 : 10 vorhandene Farbstoff war nach dem Zentrifugieren in unveränderter Konzentration im Serum vorhanden. Ein etwa innerhalb der Fehlergrenze liegendes nicht nachgewiesenes Defizit müsste eine ausserordentlich kleine Grösse darstellen, die kaum für eine Photosensibilisierung in Betracht kommen kann.

Bezüglich der Sensibilisierung der Erythrozyten konnte ich eine entsprechende Wirkung des Urohp. nicht feststellen (1911, p. 106).

Ich verwendete 6mal gewaschene Rindererythrozyten, deren Gesamtvolum mit dem gleichen Volum physiologischer Kochsalzlösung erweitert wurde, hierzu wurde im Dunkeln eine mit  $\frac{1}{10}$  NaOH neutralisierte Urohp.-Lösung im Verhältnis 1 : 2 gesetzt und die Mischung halbiert (eine Kontrolle). Die eine Hälfte wurde in ein Quarzreagenzglas in 12 cm Abstand einer 19-Amp.-Bogenlampe mit Bergkristallkühlvorrichtung 80 Minuten lang bestrahlt, ohne dass eine Hämolyse eintrat. Ein ähnlicher Versuch mit ausgeschlagenem Rinderblut war auch erfolglos.

Bei genügend starker Lichtintensität tritt übrigens auch ohne Sensibilisierung Hämolyse ein; diese Lichthämolyse wird durch verschiedene Substanzen (Natriumsulfit, Traubenzucker) gehemmt. Auf

diese Erscheinungen werde ich in einer besonderen Arbeit über die Wirkung des Lichtes auf das Blut näher eingehen.

Später habe ich die Versuche nochmals mit reinem Urohämato-  
porphyrin (aus Methylester) und menschlichen Erythrozyten unter Ver-  
wendung einer stärkeren Lichtintensität angestellt. Mit gütiger Erlaubnis  
von Herrn Professor Rille konnte ich eine leistungsfähige Kromayer-  
Quarzlampe mit Quarzstiftansatz verwenden. Auch diese Versuche  
ergaben keine die Hämolyse fördernde Sensibilisierung des Uroh.

Es wurden jedesmal von einer durch 3 maliges Auswaschen ge-  
wonnenen Erythrozytenmasse (dicker Brei) 0,2 zu 3,0 ccm physiologischer  
Kochsalzlösung getan und zu der einen Reihe der Serie je 0,0002 Uroh.  
hinzugefügt, welches in 1 cm Schicht ein sehr deutliches alkalisches  
Spektrum gab (Kontrollreihe ohne Hp.). Die Bestrahlungen erfolgten  
in einem kleinen Quarzreagenzglas von 1 cm Durchmesser in 1 cm  
Entfernung von dem Quarzstift. Folgende Tabelle gibt ein übersicht-  
liches Bild über die Resultate einiger Versuche.

Nr.	Uroh. 1:15 000	Bestrahlungszeit	Hämolyse	
1	+	60	+++	Methämoglobinstreifen 640—620
2	—	60	+++	
3	—	30	++	Kein Methämoglobinstreifen
4	+	15	+	Kein Methämoglobinstreifen
5	—	15	+	„
6	+	5	—	„
7	—	5	—	„

Der Grad der Hämolyse war gegenüber den Kontrollpräparaten  
nach Färbung und spektralem Verhalten nicht verändert. Eine Erwär-  
mung der Präparate hatte nicht stattgefunden.

Diese Resultate stimmen mit denjenigen H. Fischers (17) überein.  
Fischer verwendete gewaschene Rindererythrozyten und als Lichtquelle  
die „künstliche Höhensonne“.

Uroh. und Enterohp. 1:10000 hatten keinen Einfluss. Die Erythro-  
zyten eines Patienten mit kongenitaler Hämatoporphyrin verhielten sich  
in der gleichen Weise.

Mesoporphyrin 1:10000 dagegen hatte bei 2 Stunden langer Be-  
strahlung (Lichtintensität jedenfalls nicht sehr stark) eine geringe, die  
Hämolyse fördernde Wirkung. Diese Wirkung war bei zerstreutem  
Tageslicht (wohl bei längerer Dauer) noch stärker.

Paramäzierversuche bedürfen der oben angegebenen Vorsichts-  
massregeln.

Diffuses Tageslicht wirkt nach Hausmann bei schwach alkalischer  
stark konzentrierter Hp.-Nencklösung in 25 Minuten tödend. (Eine vor-  
belichtete Lösung von Hp. wirkte auf Paramäzien nicht schädigend,  
ebenso wurden vorbelichtete Paramäzien in einer Hp.-lösung im Dunkeln  
nicht geschädigt). Ebenso Mesoporphyrin.

Auch Urohp. (Rohporphyrin) aus dem Urin eines Hydroa- und eines Bleikranken soll sensibilisierend gewirkt haben, nicht dagegen der native Urin.

Fischer und v. Kemnitz (150) fanden, dass Hp.-Nencki (0,1 kristallisiertes, salzsaures Hp. in Wasser gelöst + 20 ccm  $\frac{1}{10}$  NaOH und Wasser ad 1000) in Konzentration 1:200 000 Paramäzien bei Sonnenlicht (im Oktober) in einer Stunde tötete, Mesoporphyrin dagegen schon in 8 Minuten.

Dass die kleineren in den Kulturen befindlichen Protozoen viel widerstandsfähiger sind, habe auch ich bei früheren Versuchen mit U.V.-Licht beobachtet (l. c. 1909).

Während Hp. 1:500 000 bei 25 Minuten Sonnenlicht nicht mehr sensibilisierte, wirkte Mesoporphyrin noch in einer Konzentration 1:16 Millionen schädigend (erst bei 1 zu  $32 \cdot 10^6$  war keine Wirkung mehr vorhanden).

Urohp. und Enterohp. dagegen fanden diese Autoren bei Konzentration 1:10 000 unwirksam, ebenso das komplexe Eisensalz des Urohp. und komplexe Kupfersalz des Mesoporphyrins, während Mesohämmin (komplexes Eisensalz des Mesoporphyrins) eine intensive Giftwirkung auf Paramäzien hat.

Ich untersuchte den sensibilisierenden Einfluss von Urohp. an *Daphnia pulex*; diese kleinen Krebse sind übrigens gegen geringe Änderungen der Neutralität der Lösung sehr empfindlich. Es konnte daher Urohp. in schwach alkalischer Lösung nur in sehr geringer Konzentration hinzugefügt werden.

Während in 40 cm Entfernung von der „Höhensonne“ auch die hp.-freien Kulturen in 10 Minuten geschädigt werden, war nach 5 Minuten kein Einfluss auch bei den hp.-haltigen Kulturen erkennbar.

Bei den bisherigen Objekten handelte es sich nur um die Frage der Schädigung oder Nichtschädigung, bei den höheren Tieren lassen sich dagegen bestimmte klinisch-pathologische Phänomene feststellen.

Während bisher die Versuche „in vitro“ stattfanden und das sensibilisierende Hp. sich im umgebenden Medium befand, wobei aber wohl nur das von den Versuchsobjekten durch Tinktion oder per os aufgenommene Hp. wirksam war, kommt jetzt das im Organismus befindliche Hp., speziell wohl wenigstens bei den perakut verlaufenden Fällen das im Blute kreisende Hp. zur Wirkung.

Gewisse Beobachtungen lassen allerdings den Schluss zu, dass bei Hp.-lösungen in wässrigen Aussenmedien die hier entstehende Fluoreszenzstrahlung selbst deletäre Wirkung hat; vielleicht ist dabei die in den — in unmittelbarer Nähe der Objekte befindlichen — Hp.-Molekülen entstehende und so besonders intensive Fluoreszenzstrahlung von Bedeutung. Denn dieser Vorgang erfährt durch im Medium befindliche Eiweissstoffe eine Hemmung.

Ob auch im Harn befindliche Stoffe die Sensibilisierung hemmen, muss noch genauer festgestellt werden. Bezüglich eines Befundes von Hausmann (158), dass das aus dem Harn gewonnene Hp. sensibilisierend auf Erythrozyten und Paramäzien wirkte, während der stark

hp-haltige Harn selbst nicht sensibilisierte, muss auf das S. 622 Gesagte verwiesen werden.

Der Umstand, dass nach Busk (33) die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Erythrozytensuspensionen durch in der Suspension vorhandenes Blutserum eine starke Verzögerung erleidet, zeigt daher, dass zwischen den obigen Versuchen „in vitro“ und den im Folgenden zu behandelnden Versuchen gewisse Unterschiede bestehen.

Dass auch in undurchsichtigen Medien, welche dem Auge keine Fluoreszenz offenbaren, eine Sensibilisierung erfolgt, muss man mit Hausmann (158) aus den Ergebnissen photodynamischer Versuche schliessen.

Wenn durch Suspendierung inaktiver Stoffe die Fluoreszenz verschwindet, kann es sich nach Molisch (33) um eine Verdeckung der tatsächlich vorhandenen Fluoreszenz handeln.

Wir gehen jetzt zu den speziellen Tierversuchen über. Weisse Mäuse erkrankten nach Injektion von 0,01 Hp.-Nencki (salzs. kristall. in schwach. alkal. Lösung) bei starker Sommer-Sonnenstrahlung oder 35 Amp.-Bogenlampe unter akuten schweren Erscheinungen, bei protrahierter, intermittierender, geringer Belichtung an chronischen Erscheinungen (Hausmann); besonders wirksam scheinen dabei die Strahlen von 500  $\mu\mu$  zu sein. Bei den im akuten Stadium verendeten Mäusen fand sich im Blute weder Hp. noch Hämolyse. Fischer (mit Bartholomäus und Röse (147), fand ebenfalls starke Wirkung. Das aus Hämin durch Reduktion mit Amalgam und folgender Oxydation dargestellte Porphyrin wirkt nach Fischer und Meyer-Betz (145) wie Hp.-Nencki sensibilisierend.

Auch das Urohp. wirkt in diesen Dosen sehr giftig, das Enterohp. etwas weniger. Zahlreiche Untersuchungen mit reinen Präparaten liegen von H. Fischer (17) vor.

Urohp. 0,01 g wirkt im schwachen diffusen Tageslicht nicht sensibilisierend, aber mässiger Sonnenschein hat zunächst Rotfärbung von Ohren und Schwanz und bei 10 von 13 Tieren den Tod innerhalb 24 Stunden zur Folge. (Nur die Lichttiere hatten rote Ohren und Schwänze).

Bei geringeren Dosen treten auch subchronische Erscheinungen (Ohrengangrän) auf. 0,002 Urohp. hatte bei vorübergehendem Sonnenschein innerhalb von 5 Tagen Ohrengangrän zur Folge, 1 von 6 Tieren starb. Bei 0,001 Urohp. trat nur Ohrengangrän auf.

Versuche mit „künstlicher Höhensonne“ hatten auch bei geringen Hp.-dosen eine sehr deletäre Wirkung. Die Bestrahlung erfolgte allerdings 2 Stunden lang in 46 cm Entfernung, die 6 Kontrollen blieben zwar am Leben, jedoch bekamen 5 Tiere Ohrengangrän. Von den sensibilisierten Tieren starben die mit 8,5 mg Urohp. während oder unmittelbar nach der Bestrahlung, die mit 4,2 mg nach einigen Stunden, die mit 3 mg etwas später.

Enterohp. wirkte in Dosis 0,01 bei Sonnenstrahlung in einer Versuchsreihe auf 5 Tiere nicht, eins zeigte schwache Konjunktivitis. Es gelang aber später (vielleicht bei intensiverer Sonnenstrahlung) bei 0,01 g von 16 Tieren 7 zu töten, bei mehreren Gangrän von Ohren und Schwanz



hervorzurufen. Durch 0,003 g wurden 3 von 5 Mäusen chronisch sensibilisiert.

Löffler (258) fand bei „Rohporphyrin“ aus 20 ccm Harn einer akuten Hpyrie (s. u.) in  $\frac{1}{10}$ -Lauge unter starker Belichtung das Verenden einer Maus nach 25 Minuten.

Ich fand schon bei 0,25 mg Urohyp. nach 10 Minuten langer Bestrahlung in 40 cm Abstand einer „künstlichen Höhensonne“ und nochmaliger 15 Minuten langer Bestrahlung am folgenden Tage geringen Blepharospasmus der sensibilisierten Maus (der bei Licht- und Dunkelkontrolle fehlte). Nach weiteren Versuchen im Tageslicht trat am 3. Tage stärkerer Blepharospasmus, Trägheit und geringe Schwanzrötung auf; am 5. Tage stellte sich (auch bei der Lichtkontrolle) beginnendes Eczema solare der Ohren ein, später auch Nekrosen.

Enterohyp. hatte in Dosis 1,0 mg nach 10 Minuten langer Höhensonnenbestrahlung in 50 cm Entfernung innerhalb 24 Stunden Exitus zur Folge.

Mesoporphyrin (sowohl das schwer lösliche Natronsalz, als das leicht lösliche Kalisalz) wirkten nach Fischer und Meyer (145) nicht sensibilisierend auf Mäuse, im Gegensatz zu der starken Wirkung auf Paramazien; unreine Präparate ergeben zweifelhafte Resultate.

Meerschweinchen werden ebenfalls durch Hp.-Nencki stark sensibilisiert [Fischer, Bartholomäus und Röse (147)]. Mit Urohyp. gelang es Fischer (14) jedoch nur in einem Falle. „Verschiedene weitere Versuche unter den gleichen Bedingungen hatten kein Ergebnis.“ Nach Injektion der Leukobasen des Hp. und Mesoporphyrins fanden Fischer und Röse (148) beim Meerschweinchen zunächst keine Sensibilisierung; diese trat aber in hohem Grade am 3. Tag nach der Injektion infolge Übergangs der Leukoverbindungen in das photodynamische Hp.

Bei Kaninchen wurden die Versuche gewöhnlich in der Weise angestellt, dass man durch chronische Intoxikation mit einem anderen Gift Hp.-bildung im Körper zu erzielen suchte. Auf diese noch nicht ganz geklärten Verhältnisse wird erst im folgenden Kapitel eingegangen werden.

Sulfonalkaninchen bekamen nach Perutz (188) durch Bestrahlung der Ohren mit Kromayers Quarzlampe Blaseneruptionen. Bei späteren Versuchen sei es diesem Autor gelungen, bei chronisch sulfonalvergifteten Kaninchen während der U.V.-Bestrahlung einen beschleunigenden Einfluss des Eosins (subkutan), sowie einen hemmenden des Chininbисульфates (0,2–0,3 subkutan — welches übrigens auch als Sensibilisator bekannt ist) auf die Hp.-sensibilisierung festzustellen. H. Fischer betont, dass bei diesen Versuchen die Angabe fehlt, ob bei diesen Tieren überhaupt eine Hp.-bildung aufgetreten ist. Götzls Versuche (355) an bleivergifteten weissen Kaninchen (5 Minuten lange Bestrahlung der Ohren mit Kromayers Quarzlampe) führten zu der Angabe, dass die Sensibilisierung proportional sei der Menge des ausgeschiedenen Urohyp. Weitere Versuche von Cevidalli und Radaeli (140) brachten nichts neues.

Auf Eppinger und Arnsteins (143) positive Ergebnisse an weissen Kaninchen mit subkutanen Hp.-injektionen ist noch einzugehen. Ich fand 1 mg Urohp. beim Kaninchen unwirksam (Kaninchen grau, 2,1 kg 1 mg Urohp. intravenös nach 1 Stunde mit Kromayerlampe. 110 V. Ohr 2 cm Entfernung 3 Minuten).

Neuerdings untersuchte Hausmann mit Arzt (162) die Hp.-Sensibilisierung an den Ohren albinotischer Kaninchen; er fand nach einer Dosis von 0,1 gr Hp.-Nencki pro kg eine photochemische Reaktion bei ausschliesslicher Verwendung langwelliger Strahlen (Flintglasfilter), wie sie sonst bei nicht sensibilisierten Tieren nur durch kurzweilige Strahlen erzeugt werden (Gleichstrombogenlampe ca. 20 Amp., Wasserkühlung, 10 min.).

Beim Menschen wurde die sensibilisierende Wirkung des Hp.-Nencki experimentell durch einen interessanten Selbstversuch von Meyer-Betz (180) festgestellt, der 0,2 g Hämatoporphyrin zunächst in 10 ccm  $\frac{1}{10}$ -Natronlauge löste und dann mit 300 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und sterilisiert intravenös injizierte (also etwa 3 mg pro Kilo). Während der Injektion dieser tief dunkelbraunen Lösung traten in der Lebergegend Schmerzen auf, die noch mehrere Stunden anhielten und zeitweilig nach dem Rücken ausstrahlten. Ein Bestrahlungsversuch am Unterarm mit Finsenlampe 30 Minuten nach der Injektion mit einer Lichtdosis, die beim Nichtsensibilisierten höchstens oberflächliche Blasenbildung verursacht, ergab Infiltration, Ödem, nach 9 Tagen oberflächliche Nekrose der bestrahlten Hautstelle, Bildung eines schwarzen Schorfes und nach 3 Wochen ein tiefgreifendes Ulkus, welches im Laufe von mehreren Wochen allmählich unter starker Narbenbildung heilte. Noch interessanter waren die Ergebnisse der Sonnenbestrahlung. Es trat am 2. Tag nach der Injektion schon 10 Minuten nach der isolierten Bestrahlung von Händen und Gesicht eine starke Rötung und Schwellung auf; am folgenden Tage war das rechte Auge zugeschwollen; an Stelle der teigigen Schwellung eine harte Infiltration, „die das Gesicht wie eine Maske umhüllt“, an der Haargrenze grösstenteils endet und an Hals und Kragenhöhe in normale Haut übergeht. Kein Fieber. Nach 3 Tagen tritt an mehreren Stellen (besonders Stirn, Lippen) Abhebung der Epidermis, seröse Exsudation, Borkenbildung ein; allmähliche Regression unter Pigmentierung und Abschuppung. Noch 9 Tage nach der Injektion hatte Besonnung Ödembildung zur Folge, auch in den folgenden Wochen bestand noch Empfindlichkeit, erst im Frühjahr nach der im Oktober erfolgten Injektion war keine Sensibilisierung mehr nachweisbar ausser einer vermehrten Neigung zur Hautpigmentierung.

Die Sensibilisierungserscheinungen bei endogener Hp.-bildung sind nach Fischer von der Fähigkeit des Organismus abhängig, die weitere Karboxylierung des Kotporphyrins durchzuführen. „Wird viel Urinporphyrin gebildet, so kann direkt das akute, schwerste Stadium . . . auftreten; ist nur relativ wenig Kotporphyrin vorhanden und wird dies vollkommen in Urinporphyrin übergeführt, so treten keinerlei Erscheinungen auf.“

Ich untersuchte, ob das in geringen Mengen intrakutan injizierte Hp. an der Stelle des Depots eine lokale Sensibilisierung verursacht. Die Resorption findet ziemlich schnell statt. Einem grauen Kaninchen

wurde in der Gesässgegend beiderseits ein etwa talergrosses Fellstück rasiert, an der rechten Seite ca. 0,2 mg Urohp. intrakutan injiziert. Die Bestrahlung erfolgte mit Kromayerlampe (110 V.), Blende, 2 cm Abstand, 20 Minuten nach der Injektion; zu dieser Zeit waren an der hyperämischen Injektionsstelle spektroskopisch bei auffallendem Licht nur die Hb.-streifen erkennbar (an Kontrollstelle nicht). Beide Hautstellen wurden je 9 Minuten bestrahlt ohne Effekt.

Nach dieser allgemeinen Übersicht über die experimentelle Photosensibilisierung mit Hämatoporphyrinen ist noch genauer auf die klinischen Erscheinungen einzugehen.

Diese ähneln im wesentlichen den pathologischen Phänomenen, welche auch nach der Wirkung anderer photodynamischer Substanzen beobachtet werden. Ausserdem ist die Ähnlichkeit dieser Zustände mit dem anaphylaktischen Schock unverkennbar.

Es sei besonders an die Beobachtungen Pfeiffers, die meist bei Eosinsensibilisierung gemacht wurden, erinnert.

Bei Mäusen folgt der Bestrahlung zunächst ein Erregungsstadium mit geringem Temperaturanstieg, dann als Vorläufer der Mattigkeit und mit ihr zunehmend ein in letalen Fällen besonders rapider Abfall der Körpertemperatur (intra vitam bis 20° C). Mäuse können bei kleinen Dosen mehrfache Anfälle tetanischer Streckkrämpfe der Extremitäten mit Apnoe zeigen. Bei Meerschweinchen tritt nach der Bestrahlung Temperatursturz von 16° unter die Norm ein mit Mattigkeit und polynukleärer Leukozytose, allmählich periphere Anämie, Leukopenie, profuse Diarrhöe, Parese der Hinterbeine, klonische Zuckungen und Exitus. Pathologisch-anatomisch findet sich hochgradige Hyperämie der Bauchorgane, Degenerationserscheinungen besonders der Nieren, bei langsamem Verlaufe auch Ekchymosen der Magen- und Darmschleimhaut, fettige Degeneration von Nieren, Leber und Herz, sowie langsame Blutgerinnung im Kadaver.

Entsprechende Erscheinungen finden sich auch bei der Hp.-sensibilisierung.

Je nach dem Grade und der Art der Sensibilisierung kann man mit Hausmann (158) eine akute, subakute und chronische Form unterscheiden.

Bei Mäusen treten schon während intensiver Belichtung Reizerscheinungen an der Körperoberfläche auf; die Tiere kratzen und wälzen sich, knabbern, reiben die Schnauze an Gegenstände; nach einigen Minuten erfolgt Rötung der Ohren und des Schwanzes, schliesslich intensive Rötung der Schnauze, Lichtscheu, Konjunktivitis, Rhinitis, ödematöse Hautschwellung, nach 1 Stunde Mattigkeit Dyspnoe, nach 1—3 Stunden, oft nach agonalem Tetanus, der Tod. Dieser akute Verlauf wurde bei schwarzen und grauen Mäusen nicht beobachtet, aber häufig Nekrosen.

Bei der subakuten Form fällt zunächst ein Aufrichten der Ohren auf, Lichtscheu, dann allgemeines Hautödem, Gedunsensein des Kopfes, Vorwölbung des Nasenrückens. An der Brust kann die Dicke des ödematösen Integuments um das Sechsfache zunehmen.

Bei der durch wiederholte, periodische, mässig starke Belichtung erzeugten chronischen Form wurden Gefässthrombosen der Ohren, trockene Nekrosen, sogar völliges Ablösen der Ohrmuscheln, Ausgehen der Zilien, teilweises Ausfallen der Haare beobachtet; eventuell Übergang in Kachexie.

Bei der akuten Lichterkrankung der Hp.-Mäuse tritt nach Hausmann besonders das hochgradige Ödem der betroffenen Teile hervor. Bei der durch vorsichtige geringe Lichtdosierung erzielten, monatelang dauernden, chronischen Lichterkrankung der Mäuse bilden sich die initialen Ödeme zurück, es erfolgen vor allem Nekrosen der Ohren und Haarausfall um die Augen herum. Eine letale Sensibilisierung der Mäuse tritt auch noch ein, wenn Hp. nicht mehr in Harn, Blut oder Galle nachweisbar ist. Der konditionelle Sensibilisationsfaktor wird erst unwirksam, wenn nach längerem Intervall das Hp. völlig ausgeschieden ist. Hausmann glaubt bei den Sensibilisationssymptomen ohne nachweisbare Hp.-ausscheidung eine „Bindung“ des Hp. in der Haut annehmen zu können.

Die bereits erwähnten tetanischen Anfälle weisen auf eine Affizierung des Nervensystems hin. Ich habe bereits 1911 zur Erklärung der Lokalisation der Hautsymptome bei kongenitaler Hämatoporphyrin an die Möglichkeit nervöser Störungen gedacht (l. c. p. 141). Eppinger und Arnstein (143) konnten bei albinotischen Kaninchen nach subkutanen Hp.-Injektionen und chronischer Belichtung Lähmung der Extremitäten und anatomisch nachweisbare Nervenschädigungen feststellen.

Für diese Fragen sind die Untersuchungsergebnisse von Amsler und Pick (134) am Froschherzen von Wichtigkeit, welche die Einwirkung auf den nervösen und muskulären Apparat offenbarten. Die Autoren untersuchten Eskulentenherzen, welche nach Straub suspendiert, mit Ringerlösung gespeist und unter ständiger Sauerstoffzufuhr gehalten wurden. Als Sensibilisator wurde eine Lösung von 0,0001—0,001 salzsaures Hp. (von Fischer dargestellt) auf 1 cm Nährlösung verwendet. Als Lichtquelle diente eine elektrische Glühlampe (16—200 K) in verschiedenen Abständen (eventuell mit Schusterkugel), zur Erhaltung einer konstanten Temperatur ein Wassermantel. Die Anordnung eines Versuches ist z. B.: diffuses Licht 100 K., 20 cm Entfernung, 12 °C, 0,0005 Hp. Nach 1½ Minuten beginnen unregelmässige Kontraktionen, Halbierungen und Gruppenbildungen, starke Peristaltik; nach 25 Minuten nach systolischem Anstieg diastolischer Stillstand. Es ergab sich, dass die Wirkung eine Funktion der Lichtstärke, weniger der Konzentration des Sensibilisators war; schwaches Licht hatte mehr diastolische, starkes mehr systolische Wirkung. Zunächst erfolgte Schädigung der Reizleitung, dann der Ventrikelautomatie, dann der Erregbarkeit und Kontraktibilität der Muskulatur und schliesslich der Reizerzeugung.

An dem nach Engelmann suspendierten Herzen fand sich nach Belichtung unter Hp.-sensibilisierung eine deutliche Verlängerung der Intervalle zwischen Vorhof- und Ventrikel-Kontraktion (Hp. in Bauchvene injiziert). Eine Wirkung auf den Vagus wurde durch Nikotin- und Atropinversuch ausgeschlossen.

Die Wirkung auf den nach Stannius (durch Ligatur an der Atrioventriculargrenze) isolierten Ventrikel trat viel langsamer ein als die Wirkung auf den mit den Vorhöfen in Verbindung stehenden. Der nach Straub isolierte Vorhof und Sinus sind widerstandsfähiger als der Ventrikel.

Es ergab sich ferner, dass die einmal durch die photodynamische Wirkung gesetzte Schädigung bei genügender Intensität auch noch im Dunkeln anhält und noch zu irreversiblen Herzstillstand führen kann, schwächere Schädigungen können reversibel sein. Interessant ist es, dass es auch gelungen sei, latent gebliebene Strahlungsenergie durch Zusatz des Sensibilisators nach der Bestrahlung noch im Dunkeln zu aktivieren „und so eine schwere Herzschädigung herbeizuführen“; dieser Effekt gelang aber schon wenige Minuten nach Beendigung der Belichtung nicht mehr.

Diese Versuche lassen deutlich erkennen, dass das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen wird.

Nach Sensibilisierung mit 1 mg reinen Urohp. und 10 Minuten langer Bestrahlung mit „künstlicher Höhensonne“ in 50 cm Entfernung fand ich bei der Maus nach 4 Stunden Mattigkeit, nach 8 Stunden allgemeines Ödem, besonders des Kopfes, Rötung der Schnauze, Seitwärtsstellung der Ohren, Parese der Hinterbeine, irreguläre Atmung (72 pro Minute), Diarrhöe, Rectumprolaps. Wurde das Tier am Schwanz in die Höhe gehalten, so bekam es Streckkrämpfe besonders der Hinterbeine, die sich nach etwa 1 Minute wieder lösten. Nach ca. 12 Stunden Exitus.

Ob bei den photodynamischen Schädigungen des Integumentes primär die Gefäße oder etwa die Nervenendigungen geschädigt werden, ist noch ungewiss. Wichtige Hinweise auf nervöse Störungen geben auch die Empfindungen, welche Meyer-Betz (180) bei seinem Selbstversuch hatte. Während im diffusen Tageslicht ausser geringen Störungen des Allgemeinbefindens (Mattigkeit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit) keine besonderen Sensationen auftraten, erfolgte unter Sonnenbestrahlung sofort an den exponierten Hautstellen Prickeln und Brennen, erst nach einigen Minuten lebhaftere Schmerzen und „flammende dunkle Rötung.“

Das Bestehen einer Photosensibilisierung ist hier ausser Zweifel. Dass nervöse Erscheinungen durch eine photodynamische Wirkung von Gallenfarbstoffen bei Ikterus (Hautjucken) hervorgerufen werden [Hausmann (159)], ist unwahrscheinlich, da sensibilisierende Eigenschaften der Gallenfarbstoffe nicht nachzuweisen sind (Meyer-Betz). Ebenso unwahrscheinlich ist aber eine Ansicht Naunyns (182), dass das Hautjucken mancher Ikterischen auf einer Sensibilisierung durch Hp. beruhe, da dies „häufig in der Galle vorkommen dürfte“.

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen ergaben bei der akuten Photosensibilisierung venöse Hyperämie der inneren Organe, leichtes Ödem der Kutis und Subkutis mit zahlreichen Leukozyten, zuweilen Milzschwellung, normalen Nierenbefund (Hausmann), kapillare Blutungen in fast allen Organen (Adler). Ferner möchte ich noch auf besondere Motilitätszustände des Darmkanales hinweisen, die an später bei der akuten Hämatorporphyrie zu erörternde Erscheinungen erinnern. Ich fand bei der Maus auffällige Dilatation des Magens, sowie des oberen Teiles des hyperämischen Ileums, während das untere Fünftel des Ileums und das ganze Kolon kontrahiert waren. Kein Blut im Darmkanal, aber im Magen und oberen Dünndarm ein rötlicher Inhalt, der kein Hp. enthielt, aber einen roten Farbstoff mit spektraler Absorption des

blauen Endes ab 560 in salzsaurem Alkohol. Die Leber war blass, die rechte Niere lebhaft dunkelrot.

Der Frage der Hemmung photodynamischer Wirkung durch bekannte oder unbekannte Stoffe geht die andere parallel, ob Hp. im Organismus in einer Form (in grober Suspension oder abgelagert) vorkommen kann, in der es nicht mehr photodynamisch wirkt. Hausmann glaubt, dass es darauf ankommt, in welcher Form und an welcher Stelle des Gewebes sich der Farbstoff befindet. Er schloss ferner aus einem Befunde, dass nativer Hp.-harn Erythrozyten und Paramazien nicht sensibilisierte, dass das Hp. „in nicht sensibilisationsfähiger Form“ auftreten könne. Ein bei *Eisenia foetida* (einem Regenwurm) gefundener brauner Farbstoff, der als „Porphyrin“ angesprochen wurde, soll geradezu als Schutzpigment gegen Licht wahrscheinlich in einer nicht fluoreszierenden Form im Gewebe des Tieres wirken [Zielinska (203)]; isoliert dagegen wirkte es — wie Hausmann (160) fand — stark sensibilisierend auf Erythrozyten. Bei *Lumbricus* wies Stübel (199) mit dem Fluoreszenzmikroskop nach, dass die porphyrinhaltige Haut „sehr schwach, an ihren dunkleren Partien überhaupt kaum“ fluoresziert, wohl aber, wenn die Hautstücken in sauerem oder alkalischem Alkohol liegen. Dieser Farbstoff fluoresziert also im Gewebe kaum, während andere Gewebsfarbstoffe, z. B. Chlorophyll im lebenden Chloroplasten, intensiv fluoresziert. Es braucht daher andererseits auch nicht jede Fluoreszenz im Gewebe schädlich wirken.

Wie bereits erwähnt, habe ich an mit Urohp. in schwach saurer Lösung gefärbten Gewebsschnitten (Haut) nachgewiesen, dass an den Schnitten mikrospektroskopisch noch das normale Hp.-spektrum zu erkennen ist; das Hp. hat also in diesem Zustande seine Absorptionsefähigkeit und wohl auch seine Sensibilisierungsfähigkeit nicht eingebüsst.

Ausser den Photosensibilisatoren wirken jedenfalls noch unbekannte Faktoren, welche die besondere Lokalisation der später zu schildernden krankhaften Erscheinungen veranlassen. Vielleicht sind es die lokal verschiedenen, von den geringen lokalen Variationen eines Gewebes (z. B. Haut) abhängenden Mengen der Gewebsdeponierung des Sensibilisators, welche die örtlichen Differenzen der pathologischen Phänomene zur Folge haben. Es bleiben recht viele ungelöste Fragen.

## V. Literatur.

132. Abderhalden, Lehrbuch f. phys. Chem. I. Aufl. p. 603.
133. Amsler und E. Pick, Analyse der biologischen Wirkung der Fluoresz.-Strahlen. Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 10.
134. Dieselben, Pharmak. Untersuchungen über die biologische Wirkung des Fluoresz.-lichtes am isolierten Froscherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917. 82. p. 86—115.
135. Baumgarten und Langer, Z, Elektive Choleraanärböden. Zeitschr. f. Hygien. 1917. 83. p. 389.
136. Bering und H. Meyer, Experimentelle Studien über die Wirkung des Lichtes. Strahlenther. 1912. I. p. 411.
- 136a. Binda, P., Ematoporfiria tossica sper. Arch. farm. sper. 1921. 31. ref. Ber. ges. Physiol. 10. 524.
- 136b. Borrien, M., Présence de l'hématop. dans le méconium. Semaine méd. 1910. p. 334.
137. Brand, Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Galle. Pflügers Arch. f. ges. Phys. 1902. 90. p. 491.

138. Brown, W. H., Renal complic. of hematin intox. Arch. of internal med. 1913. 12. p. 315.
139. Brugsch, Einfluss von Hp., Hämin und Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1911. 8. p. 645.
140. Cevidalli und Radaeli, Sul valore della azioni fotodin. intossicol. La Liguria med. VII. ref. Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys. 1915. 18. p. 459.
141. Church, A. H., Notes on turacin and the turacin-bearers. Proc. zool. soc. Lond. 1913. III. 639.
142. Dorn, F. K., Über das Vorkommen und die Bedeutung von Hp. im menschlichen Kote. Dissert. Leipzig (Mediz. Klinik) 1921.
143. Eppinger und Arnstein, Zur Pathogenese der Polyneuritis. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. 74. p. 324.
144. Fildes, P., Effect of blood pigm. upon the growth of B. influenz. Brit. J. exp. path. 1921. 2. p. 16. ref. Congr. Zentralbl. 17. p. 494.
145. Fischer, H. und Meyer-Betz, Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. 82. p. 96.
146. Dieselben, Über das Verhalten des Hemibilirubins bei Gesunden und Leberkranken. Münch. med. Wochenschr. 1912. p. 799.
147. Fischer, Bartholomäus und Röse, Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. Zeitschrift f. phys. Chem. 1913. 84. p. 262.
148. Fischer und Röse, Einwirkung von Alkoholaten usw. Ibid. 1913. 87. p. 38 u. 88. p. 9.
149. Derselbe und Hahn, Brommesoporph. u. die Reduktion von Blut usw. Ibid. 1914. 91. p. 174.
150. Derselbe und v. Kemnitz, Wirkungen einiger Porphyrine auf Paramäziden. Ibid. 1916. 96. p. 309.
- 150a. Fischer, H., Über Porphyrinurie. Münch. med. Wochenschr. 1916. p. 377.
151. Günther, H., Wirkung der Röntgenstrahlen auf einige Protozoen und Fermente, unter besonderer Berücksichtigung der U. V.-Strahlen. Zeitschr. f. Elektrol. u. Röntgenk. 1909. 11. p. 127 u. 161.
152. Derselbe, Klinische Symptome der Lichtüberempfindlichkeit. Dermat. Wochenschrift. 1919. p. 180.
153. Hausmann, W., Über giftige Wirkung des Hp. auf Warmblüter bei Belichtung. Wien. klin. Wochenschr. 1909. p. 1820.
154. Derselbe, Die sensibil. Wirkung tierischer Farbstoffe. Biochem. Zeitschr. 1908. 14. p. 275 u. Wien. klin. Wochenschr. 1908. p. 1527.
155. Derselbe, Die sensibil. Wirkung pflanzlicher und tierischer Farbstoffe auf Paramäziden. Biochem. Zeitschr. 1909. 15. p. 12.
156. Derselbe, Photodynamische Wirkung des Chlorophylls. Jahrb. f. wissenschaft. Botanik. 1909. 46. p. 599.
157. Derselbe, Zur Ätiologie der Pellagra. Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36.
158. Derselbe, Die sensibil. Wirkung des Hp. Biochem. Zeitschr. 1910. 30. p. 276.
159. Derselbe, Optische Sensibilatoren usw. Fortschr. f. nat.-wissenschaft. Forschung (Abderhalden) 1912. VI. 243.
160. Derselbe, Die sensibil. Wirkung der Porphyrine. Biochem. Zeitschr. 1914. 67. p. 309.
161. Derselbe, Zur sensibil. Wirkung der natürlichen Porphyrine. Biochem. Zeitschr. 1916. 77. p. 268.
162. Derselbe u. J. Arzt, Zur Kenntnis der Hydroa. Strahlentherapie 1920. 11. p. 444.
163. Hess und Saxl, Hämoglobinzerstör. in der Leber. Biochem. Zeitschr. 1909. 19. p. 274.
164. Derselbe, Über den Abbau des Hämoglobins. Arch. f. klin. Med. 1912. 108. p. 180.
165. Hoagland, R., Bildung von Hp. in Rindermark während der Autolyse. Journ. agricult. research 1916. 7. ref. Chem. Zentralbl. 1917. I. 76.
166. Kämmerer, H., Verhalten der Bakterien gegen einige Blutfarbstoffderivate. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1914. p. 704.
167. Kast, A., Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. 31. p. 69.
168. Langhans, Th., Beobachtungen über Resorption der Extravasate. Virch. Arch. 1870. 49. p. 82.

- 676 Hans Günther, Die Bedeutung d. Hämatoporphyrine in Physiologie u. Pathologie.
169. Lewin, L., Spektrophotographische Untersuchung des Mekoniums. Pflügers Arch. 1912. 145. p. 393.
  170. Lieberkühn und Strahl, Der grüne Saum der Hundepazenta. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1889. p. 196.
  171. Linser, Zusammenhang zwischen Hydroa aestiv. u. Hp. Arch. f. Derm. u. Syph. 1906. 79. p. 251.
  172. Mac Munn, Proc. Birmingham. philos. soc. 1883. III.
  173. Derselbe, On the hp. of *solsecurtus strigill.* Journ. of phys. 1887. 8. p. 384.
  174. Derselbe, Contrib. to animal chromatology. Quart. Journ. micr. scienc. 1889. 30. p. 51.
  175. Derselbe, On the presence of hp. in the integument of cert. invertebr. Journ. of phys. 1886. 7. p. 240.
  176. Derselbe, On the origine of Uroh. and of norm. and path. urobiline in the organism. Journ. of phys. 1889. 10. p. 71.
  177. Marchlewski, Identität des Cholehämatin, Bilipurpurin und Phylloerythrin. Zeitschr. f. phys. Chem. 1904. 43. p. 207.
  178. Derselbe, Ursprung des Cholehämamins. Ibid. 1905. 45. p. 466.
  179. Derselbe, Chem. des Chlorophylls und Bez. z. Chem. des Blutfarbstoffs. Vieweg, Braunschweig 1909. p. 131.
  180. Meyer-Betz, Fr., Untersuchung über die biologische Wirkung des Hp. und anderer Derivate der Blut- und Gallenfarbstoffe. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. 112. p. 476.
  181. Moseley, On the color. matters of var. animals a. espec. of deap-sea forms. Quart. Journ. of micr. sc. 1877. 17. p. 1.
  182. Naunyn, B., Über Ikterus etc. Mitteil. Grenzgeb. Med. Chir. 1919. 31. p. 557.
  183. Neger, Die Rolle des Lichtes und des Chlorophylls usw. Zeitschr. f. Forst- u. Jagdwissenschaft. Dez. 1916.
  184. Nencki, Biologische Beziehung des Blut- und Blattfarbstoffes. Chem. Ber. 1877. 29. p. 28.
  185. Paladino, R., Zur Kenntnis des Leberpigments der wirbellosen Seetiere. Biochem. Zeitschr. 1910. 28. p. 56.
  186. Parmentier, H., Analyse spectr. etc. Th. Paris 1904/05. Nr. 194.
  187. Perutz, A., Über die antagon. Wirkung photodyn. Sensibilisatoren auf ultraviol. Licht. Wien. klin. Wochenschr. 1912. p. 78.
  188. Derselbe, Über Hydroa aestiv. Arch. f. Derm. u. Syph. 1917. 124. p. 531 (542).
  189. v. Recklinghausen, Handb. allg. Pathol. des Kreislaufs. 1883.
  190. Reichenbach, Med. Ges. Göttingen Febr. 21. Med. Klin. 1921. p. 426.
  191. Schanz, Biochemische Wirkung des Lichtes. Pflügers Arch. 1918. 170. p. 649.
  192. Schmidt, Ad. u. Strasburger, Fäzes des Menschen. Berlin 1910.
  193. Seiffert und Bamberger, Chemismus elekt. Choleranährb. Arch. f. Hyg. 1916. 85. p. 265.
  194. Snapper, J., Het ontstaan van porphyrinen in het darmkanaal. Tijdschr. voor Geneesk. 1918. I. 1692.
  195. Derselbe, Notwendigkeit usw., enterogenes Entstehen von Porphyrinen. Arch. f. Verdauungskrankh. 1919. 25. p. 230.
  196. Derselbe, Bildung von Porphyrinen im Darmkanal. Berl. klin. Wochenschr. 1921. p. 800.
  197. Sorby, cit. n. Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem.
  198. Stokvis, Nederl. Nat. en Geneesk. Congr. 1899. p. 378 (cit. n. Garrod).
  199. Stübel, Fluoreszenz tierischen Gewebes im ultravioletten Licht. Pflügers Arch. 1911. 142. p. 1.
  200. Suñer, A. P. (Barcelona), Fonct. fixat. du foie sur les prod. de dédoublement de l'hémoglobine. Journ. de Phys. et Path. gén. 1903. 5. p. 1052.
  201. Türkel, Chromogene im Darminhalt der Pflanzenfresser. Internat. Phys. Kongr. 1907. ref. Zentralbl. f. Physiol. 1914. 27. Erg.-Heft. p. 33.
  202. Zeiss, Heinz, Biologische Wirkung des Chlorophylls auf Mikroorganismen. Zentralbl. f. Bakteriol. (Orig.) 1920. 85. p. 291.
  203. Zielinska, Anzeiger Akad. d. Wissenschaften. Krakau (math.-nat. Kl.) 1913. p. 511.



## C. Pathologischer Teil.

Meine frühere Annahme der anormalen Bildung von Hämatoporphyrinen im Organismus auf synthetischem Wege wird durch die weiteren physiologischen Ergebnisse gestützt. Einerseits ist an die Möglichkeit der enteralen Entstehung zu denken, welche aber nur eine Möglichkeit darstellen würde, denn durch sie könnte keineswegs die Synthese des Blutfarbstoffs und verwandter Stoffe erklärt werden. Dann können andererseits, wie im vorigen Kapitel eingehend erörtert wurde, für die Hp.-bildung nicht nur die vermutlichen Hämoglobinbildner, sondern auch andere Zellen in Frage kommen. Der Grad dieser Hp.-bildung kann quantitativen Schwankungen unterliegen und sich zu einer abnormen Überproduktion steigern.

Die bisherigen Erklärungsversuche durch gesteigerten Hb.-abbau versprechen keine befriedigende Lösung der Frage.

Die pathologischen Forschungen werden hauptsächlich

1. auf den Nachweis der pathologischen Steigerung der Hp.-bildung,
2. die Entdeckung der Bildungsstätte,
3. auf die vermutlichen pathogenetischen Momente,
4. die sekundären pathologischen Erscheinungen (allgemein-toxische, photodynamische)

zu richten sein.

Der 1. Punkt wird im folgenden Abschnitt behandelt werden. Die anderen Punkte werden teils in diesem, teils in den folgenden klinischen Darstellungen erörtert werden.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, dass es der klinischen Forschung gelungen ist, einen durch einen besonderen Symptomenkomplex charakterisierten, konstitutionellen, anormalen Zustand des Porphyrismus und ebenso bestimmt definierbare Krankheitszustände aufzudecken, die unter dem Gruppennamen der *Hämatoporphyrurie* zusammengefasst werden. Diese Tatsache, dass gesetzmässige Beziehungen hervortreten, ermutigt zu weiteren klinischen Forschungen über die Genese des Hp.-steigerungsphänomens und der noch weiter zu analysierenden anormalen Zustände des Organismus.

### I. Symptom der anormal gesteigerten Hp.-mengen.

#### 1. Im Harn.

Es gab bisher noch kein Übereinkommen, von welchem Grade der quantitativen Hp.-ausscheidung im Harn an die Bezeichnung „*Hämatoporphyrurie*“ in Sinne einer pathologischen Hpurie anzuwenden sei.

Als Grenze kann man den Nachweis des saueren Spektrums in 5 cm dicker Schicht des nativen, mit etwas Salzsäure angesäuerten Harns setzen, so dass also dann Hpurie als anormaler Befund vorliegt, wenn Hp. in 5 cm dicker Schicht sichtbar ist.

Jedenfalls ist die von Rodelius (94) vorgeschlagene Grenze viel zu hoch und ungenau, welcher erst dann von Hpurie sprechen will, „wenn die Ausscheidung so gesteigert ist, dass der Urin schon in mässiger Schichtdicke bis zur Undurchsichtigkeit gefärbt ist.“

Die bisherigen Angaben über Hpurie sind in quantitativer Beziehung ganz willkürlich und lassen sich daher kaum vergleichen. Die von mir gesetzte Grenze ist sehr niedrig angenommen (etwa 0,5 mg im Liter), lässt aber noch einen weiteren Spielraum für die innerhalb der physiologischen Grenzen statthabende Hp.-ausscheidung.

Bezüglich der Häufigkeit des pathologischen Phänomens der Hpurie möchte ich, bevor ich auf die speziellen Untersuchungen eingehe, bemerken, dass es sich nach meinen Erfahrungen, welche sich auf die über viele Jahre ausgedehnten Aufspürungen des Phänomens bei einer sehr grossen Zahl von Patienten gründen, um eine relativ seltene Erscheinung handelt.

Die Ergebnisse meiner ausgedehnten quantitativen Bestimmungen bei verschiedenen Krankheitszuständen werde ich erst berichten, nachdem ich einen Überblick gegeben habe, wie sich die Ergründung dieser Frage auf Grund der in der Literatur mancherorts niedergelegten Angaben gestalten würden, unter nochmaligem Hinweis darauf, dass eine derartige Zusammenstellung keine Annäherung an die tatsächlichen Verhältnisse bringen kann.

Bei den im Folgenden für verschiedene Krankheiten angegebenen Befunden handelt es sich zweifellos in vielen Fällen um innerhalb der physiologischen Grenzen liegenden Hp.-ausscheidungen, so dass aus diesen Untersuchungen für die Pathologie kein sicher eindeutiges Resultat zu entnehmen ist.

Eine über die normalen Grenzen angeblich vermehrte Hp.-ausscheidung bei verschiedenen Krankheiten wurde besonders durch die systematischen Untersuchungen von Mac Munn (174), Garrod (25), Keyzer (219) und Nakarai (224) festgestellt; es handelt sich aber dabei meist um Mengen, welche der gewöhnlichen Beobachtung entgehen und keine auffallende Färbung des Harns verursachen.

Ohne dass sich (vorläufig) eine bestimmte Gesetzmässigkeit erkennen lässt, ist von verschiedenen Autoren bei folgenden Krankheitszuständen eine Hp.-vermehrung angegeben worden.

Im Fieberharn soll nach Hupperts (47) Erfahrungen „viel mehr“ Hp. zu finden sein, als im normalen. Auch Garrod fand bei Fiebernden reichlichere Mengen. Da im allgemeinen die aus gleichen Urinmengen stammenden Hp.-mengen geschätzt wurden, fand die Konzentration des Harnes keine Berücksichtigung. Wie ich bereits erwähnt habe, fand ich gewöhnlich einen Parallelismus zwischen Harnkonzentration und der Menge des ausgeschiedenen Hp. Im Fieber ist der Harn gewöhnlich stärker konzentriert und daher auch eine Zunahme der physiologischen Hp.-mengen wahrscheinlich. Sallet (97) behauptete andererseits, dass im Fieber das Urohp. vermindert, das Harnurobilin aber vermehrt sei.

Ebenso erfährt im allgemeinen die quantitative Ausscheidung von „Urobilin“ und Hp. eine gleichsinnige Verschiebung. Dies habe ich durch Serienuntersuchungen festgestellt. Auch in den Angaben älterer Autoren über pathologische Hpurie findet sich meist der Befund von Urobilin erwähnt. Parmentier (186) bildet die These, dass bei Hpurie stets Urobilinurie vorhanden sei. Ein Alternieren mag zuweilen vorkommen, indem durch irgendwelche Anlässe jederzeit eine stärkere Urobilinurie

auftreten kann. Wenn in einem Falle von Nikolaysen (227) eine Hpurie nach einer Woche in eine 3 Monate dauernde Urobilinurie übergang, so liegt vielleicht die Annahme näher, dass es sich um eine gewöhnliche pathologische Urobilinurie bei einer Darmaffektion gehandelt hat, als meine frühere Erklärung (1911), „dass der erkrankte Organismus allmählich seine Reduktionsfähigkeit für Hp. zu Urobilinoidin und schliesslich zu weiteren Abbauprodukten wieder erworben hat.“

Während also einerseits sich Angaben finden, dass bei verschiedenen Krankheiten (Pneumonie, Sepsis, Polyarthrit, Herzinsuffizienz etc.) sich nur Spuren von Hp. im Urin finden [Bachlechner (204)], wurde Hpurie angegeben bei folgenden

#### 1. Infektionskrankheiten.

Tuberkulose der Lungen [Neusser (226), Schmidt (229), Garrod (25), Keyzer (219), Snapper (230)], Langecker (61), des Darmes [2mal Nakarai (224)], der Knochen [Parmentier (186)], Pleuritis exsudativa [Neusser (226), Garrod (25)], Peritonitis [Mac Munn (174)], Meningitis [Mac Munn, Bachlechner (204), Edel (210)], Morbus Addison (Mac Munn 222).

Der sehr häufige Befund von Tuberkulose hat oft zur Erklärung von Symptomen herhalten müssen, welche in Wirklichkeit vielleicht auf andere Faktoren zu beziehen sind. Der Fall Edels wird in der Literatur [Bittorf] unter Morbus Addison bezüglich Hpurie geführt, obwohl die Hpurie erst während der letalen tuberkulösen Meningitis beobachtet wurde (kein Sulfonal etc.).

Besonders zu erwähnen ist ein genauer untersuchter Fall von Snapper.

29jähriger Mann mit phthisischem Habitus, flammend roter Gesichtsfarbe und Lungentuberkulose. Hämatoporphyrin im Harn (Wärmespektrum), in Galle (Duodenalsonde) und in reichlichen Mengen im Stuhl. Urin enthält sonst Spuren Urobilin, kein Eiweiss, Zucker, Hb., Diazoaktion. Im Stuhl kein Hb. Blutbefund:  $5,3 \cdot 10^6$  Erythrozyten, 95% Hb., 4600 Leukozyten. Wassermannreaktion negativ. Pharmakologische Untersuchungen ohne Besonderheiten, nur reduzierende Substanzen im Urin nach 40 g Galaktose. Nach 4 Monaten Siechtum Exitus. Sektion: Miliartuberkulose. Die Genese der Hämatoporphyrine wird gesucht in der Anwesenheit tuberkulöser Prozesse in der Nachbarschaft der retroperitonealen Nervengeflechte. Die Hpurie bestand angeblich lange Zeit hindurch.

Pneumonie [Le Nobel (83), Garrod (25), Keyzer (219), Staehelin (232)]. Von Staehelin wird hier das Symptom auf den Zerfall von Erythrozyten bezogen. Bei Grippe soll sich nach Sallet (97) Hp. eventuell bis auf Null vermindern.

„Typhus pellagrosus“ (Hegler, zit. Rodelius).

Typhus abdominalis (s. S. 730).

Bei chronischer Malaria wurde in 2 Fällen ausser Hpurie auch der Nachweis des Hp.-spektrums im Kote erwähnt [de Langen (221)].

#### 2. Darm- und Leberkrankheiten.

Magenblutungen (Le Nobel), Darmblutungen, Melaena [Stokvis (234)], Ulzeration des Rektums [E. Beyer (205)].

Garrod (29) fand bei mehreren Fällen von Hämatemesis und Melaena keine Vermehrung von Urohp. im Urin.

Bei Digestionsstörungen soll Hp. nach Sallet eher vermindert sein.

Leberzirrhose (Le Nobel, Garrod, Keyzer).

Leberlues mit Tabes (Parmentier).

Kleinzellige Leberinfiltrate [Bachlechner], karzinomatöse Lebermetastasen (2 Fälle Bachlechner).

Nach Garrod findet sich nur bei einzelnen Fällen von Lebererkrankungen eine stärkere Hp.-vermehrung bei einem von 4 Fällen fand sich überhaupt kein Hp. Langecker fand bei 3 Leberaffektionen relative Vermehrung.

3. Herzkrankheiten, wie Herzklappenfehler (Keyzer), Pericarditis (Mac Munn), Herzinsuffizienz (2mal Bachlechner).

4. „Rheumatismus“ (Le Nobel, Garrod, Keyzer, Bachlechner), Chorea (Garrod), Gicht (Garrod).

Garrod betont besonders das häufige Vorkommen bei Rheumatismus und vornehmlich bei Chorea, wo die Hp.-ausscheidung zuweilen sehr stark sei und quantitativ etwa der Schwere des Falles proportional verlaufe. Er fand in 18 von 27 Choreafällen Hp. Da aber auch sonst bei fast allen Fällen der qualitative Nachweis glückt, sagen diese Zahlen nicht viel ohne quantitative Angaben. Bei Gicht und Rheumatismus betont Garrod selbst, dass die Hp.-menge in keinem Verhältnis zur Schwere des Falles stehe.

5. Nervenkrankheiten und Neurosen: Hysterie [Bachlechner (204)].

6. Blutkrankheiten. Bei schwerer Anämie fand Nebelthau (225) Hpurie.

Bei perniziöser Anämie sollen stärkere Hp.-ausscheidungen vorkommen. Taylors (235) Fall mit grösseren Mengen Hp. und Urobilin und sehr hohem Gehalt des Urins an Ätherschwefelsäuren betraf einen 55jährigen Patienten, welcher seit 2 Jahren an „perniziöser Anämie“ mit Intestinalstörungen litt [ $1,9 \cdot 10^6$  E, 3860 L., 35% Hb., F. J.  $< 1$  (!)]. Brook (206) stellte in einem Fall mit Hpurie ebenfalls ein starkes Überwiegen der aromatischen Sulfate über die anorganischen Sulfate fest und schloss bei seinem Falle anamnestisch eine Sulfonalintoxikation aus. Garrod fand dagegen in einem Falle viel Urobilin, aber sehr wenig Hp. Auch Bachlechner fand bei perniziöser Anämie nur minimale Spuren.

Bei Anämien bestehe nach Garrod überhaupt kein Verhältnis zwischen Schwere des Falles und des „zerstörten Hämoglobins“.

Bei einem Kinde mit Anaemia splenica fand Garrod kein Hp., bei einem anderen relativ viel. Ein Fall von hämolytischem Ikterus hatte nach Langecker relativ viel Hp. im Urin. Bei Morbus Hodgkin wies Mac Munn (222) Hp. nach.

7. Bei Vergiftungen wurde mehrfach Hpurie beobachtet:

Eine Gruppe, welche in das Gebiet der akuten Hämatoporphyrin gehört (Sulfonal, Veronal, Blei usw.) schaltet hier zunächst aus.

Bei den anderen auf Intoxikationen bezogenen Fällen fehlt meist der sichere Nachweis der Ursache.

Nach Zinkchloridvergiftung sei Hpurie aufgetreten [v. Jaksch (218)]. Bei einer letalen Lysolvergiftung [v. Jaksch] enthielt der stahlblaue Urin Hp., Bilirubin und Urobilin.

Nach Appendizitisoperation in Chloroformnarkose eines Falles (21jähr. ♀) von Nikolaysen (227) wurde 12 Stunden später Zyanose, Tachykardie, Zylindrurie und eine beträchtliche Hpurie beobachtet,

welche 8 Tage später in eine 3 Monate dauernde Urobilinurie übergang (postoperat. Blutung?). An dieser Stelle sei ein später in dem Abschnitt der akuten toxischen Hpurie zu erwähnender Fall von Lehmann und Zinn (369) genannt, bei dem die Hpurie angeblich 24 Stunden nach der Operation eines Adnextumors in Äthernarkose auftrat.

In den beiden nächsten Fällen waren intrauterine Manipulationen erfolgt Nämlich in A. Müllers (223) Fall eine Injektion von 100 g Glycerin zur Einleitung einer künstlichen Frühgeburt.

Glycerin kann übrigens nach Benett (zit. Euler in Hdb. Abderhalden 1913. 7. p. 629) unter Belichtung durch Oxydierung zu Glycerinaldehyd als Sensibilisator für gewisse Farbstoffe dienen. Es bewirkt nach intramuskulärer und subkutaner Injektion (Camus, Meyer-Betz) „Haemoglobinuria muscularis et globularis.“

Wenn Hämoglobin mit Glycerin versetzt mehrere Tage im Brutschrank aufbewahrt wurde, fand ich keine Veränderung, speziell keine Hp.-bildung.

Bei septischen Uterusaffektionen muss die Differentialdiagnose resp. Möglichkeit der Verwechslung mit Methämoglobinurie und Hämaturie beachtet werden, welche durch Gasbazillen (Bac. phlegm. emphys. E. Fraenkel) verursacht werden kann.

In Wieners Fall (236) erfolgte eine septische Perforation des Uterus (zwecks Abort) mit abdominaler Blutung; nach der Anamnese wurden heisse Vaginalduschen, heisse Senfbäder und grössere Mengen Safran verwendet. Es bestand Fieber, Ikterus, polynukleäre Leukozytose, Metrorrhagie. Durch Katheterisieren wurde vor der Operation ein portweinfarbiger, hp.-haltiger Urin (mit Spuren E, ohne Erythrozyten) entleert. Die Hpurie wurde mit Safran in ätiologischen Zusammenhang gebracht.

Über die toxikologische Wirkung von Safran liegen wenig sichere, besonders neuere Beobachtungen vor. Das früher als Gewürz sehr verbreitete, aus den orangeroten Narben von *Crocus sativus* gewonnene Pulver war ehemals als Dinretikum und Abortivum bekannt. Bei den toxikologischen Beobachtungen ist immer an eine Verfälschung, besonders mit Dinitrokresol zu denken, welches Hämolyse und Methurie verursacht. Eine angebliche Safranvergiftung verlief mit Koliken, Brechdurchfall, Konvulsionen und blutigem Harn\* letal (Ferrari 1905).

Auch Salvarsan (Dioxydiamidoarsenobenzol) soll nach Cavina (207) vermehrte Hp.-ausscheidung („Hpurie“) verursachen. Es wurden daraufhin 50 therapeutische Fälle untersucht, welche bei der ersten Injektion 0,3 g, bei der zweiten 0,45 g erhielten. Es wurden im Urin 21 mal Hp. überhaupt nachgewiesen und 6 mal (= 12%) grössere Mengen. [Nachweis nach Garrod, spektroskopisch wohl ungenau.] Vor der Hp.-injektion wurde niemals (!) Hp. im Urin gefunden, nach der Injektion niemals Hb., obwohl z. B. einmal reichlich Erythrozyten vorhanden waren. Die Urine waren merkwürdigerweise alle auch vor der Injektion sauer. Es wurde an Hb.-zerstörung und Leberinsuffizienz gedacht. Noch häufiger als Hp. wurde Urobilinurie oder Steigerung derselben (92%) gefunden.

Auf das Vorkommen von Hpurie bei den verschiedensten Krankheiten, besonders bei denen, welche nach den bisherigen Angaben zu Hpurie neigen sollten, habe ich seit meiner ersten Arbeit über dieses Thema (1911) geachtet.

Ich bin zu dem Ergebnis gekommen, dass eine gesetzmässige Vermehrung der Urohp.-ausscheidung bei bestimmten Krankheiten (mit Ausnahme der Hämatorporphyrie) nicht vorkommt. Wenn also eine pathologische Hpurie auftritt, so liegen ganz besondere Verhältnisse vor.

Infektionskrankheiten.

			A.	U.T.	Hp. mg		U.	Ug.	Diazo	B.	E.		
					pro l	pro die							
Scharlach	So.	+	21	1400*	0,004	0,005	—		—	—	—	Hb. —.	
	Gr.	+	18	2100*	0,04	0,08	+		—	—	—		
Erysipel	Ax.	+			0,02	—	++						
Diphtherie	Lo.	+	8	1000	—	—							
Typhus abd.	St.	+	15	1000*	0,019	0,019	—					hämorrhag. Nephritis	
	Li.	+	41	1200*	0,046	0,055	—		+				
	He.	+	37		—	—	—		++		+		
	Ob.	+	27	2500	—	—	—				+		
	Str.	+	31	1200	0,04	0,05	—		+		—		
	G. K.	+	4	500*	0,078	0,039	—		++		—		
	J. K.	+	7	500*	0,01	0,005	—		(+)		—		
	G.	+	12	1500	0,008	0,012	—				—		
	Mü.	+	19	1100	0,35	0,38	—		++		+		
	Ko.	+	21	1000	0,05	0,05	—		++		—		
Tuberculo- sis pulmon. progr. febril.	Kr.	+	33	1500	0,07	0,1	—				—	Methb. (Hämat- urie).	
	Wa.	+	32	1200	0,14	0,76	—		++		+		
	Sch.	+	14	(500)	0,018	—	+				—		
	Z.	+	47	(600)	0,012	—	+				++		
	M.	+	30	(500)	0,028	—	+				+		
	Le.	+	21	(400)	0,00	—	—				—		
	Go.	+	27	1100	0,144	0,158	—	—			—		
	Kl.	+	18	900	0,065	0,058	—	—			—		
	— et intest.	W.	+	21	(800)	0,09	0,07	(+)					—
	Tb. pulm. + Diab. grav.	Kü.	+	67	1500	0,00	0,00	—	—				—
Tuberk.miliar	B. (S)	♂	56	600	0,036	0,022	—				—	Urorosein <sup>1)</sup> .	
Meningitis Tbc.	Oe.	♂	20	700	0,07	0,05	—	—			—	Methb. (Hämat- urie nach Uro- tropin <sup>2)</sup> ).	
Lepra mixta	Kö.	+	64	1200	0,00	0,00	—	—	—	—	—	Hb. —. Hb. fehlt. Bak- teriämie.	
	W. (S)	+	28	1200	0,33	0,39	+				(+)		
Meningit. epidem.	Ei.	♀	26	800*	0,21	0,17					—		
Influenza + Broncho- pneum.	La.	♂	21	850*	0,013	0,011					—		
	Le. (S)	+	22	400	0,00	0,00	—				—		
Tetanus	Sch.	+	21	1000	0,10	0,10					—		
	St.	+	18	?	0,00	0,00					—		

<sup>1)</sup> Bei der Hp.-extraktion fand sich im Äther-Alkohol ein roter Farbstoff, der mit 5% und 25% HCl nicht extrahierbar, in 3 cm Schicht das Spektrum (580—562) | 562—552 | (530—515) zeigte, in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mit schwach rötlich-brauner Farbe löslich das Spektrum (3 cm Schicht): (575—555) | ((540—530)). Nach Ansäuern mit Eisessig geht Farbstoff wieder in Ätheralk. über mit früherem Spektrum.

<sup>2)</sup> Blutfarbstoff intraglobulär. Urin nach Zentrifugieren spektroskopisch inaktiv.

				Plasmod. im Blut	Blut E · 10 <sup>6</sup>	punkt. E.	Hb.	U.T.	Hp. mg.	
									pro l	pro die
Malaria tert.	Mi.	o o o o o o o o	24	+	2,2	+	50	1200*	0,13	0,16
	Ri.			+	2,46		51		0,00	0,00
	Ar.			+	4,1		80	1500*	0,01	0,015
	He.			+	2,9		45		0,00	0,00
	G.			+	5,0		100	1000*	0,00	0,00
	Th.			+	28			1600*	0,072	0,115

Zeichen und Abkürzungen: (S) = Sektion. U. = pathologische Urobilinvermehrung. Ug. = Urobilinogen. B. = Bilirubin. E. = Albuminurie. UT. Urintagesmenge (bei eingeklammerten Zahlen die Zuverlässigkeit der Messung nicht ganz sicher. A. = Alter.

Die zahlreichen Beobachtungen können nicht einzeln angeführt werden.

Bei einem kleinen Teil ausgesuchter Fälle (besonders ausgeprägter und schwerer Fälle, mit sicherer Diagnose und oft autoptischem Befunde) wurden genauere quantitative Bestimmungen ausgeführt. Zur Bestimmung wurden 100 oder 200, resp. in den mit \* bezeichneten Fällen 1000 ccm Urin verwendet (im 1. Falle 1/2 Stunde nach der Fällung (Garrod) zentrifugiert, im 2. Falle über Nacht sedimentiert). Die spektroskopische Bestimmung wurde nach der Glaskeilmethode (p. 630) vorgenommen.

Die Ergebnisse sind in den beifolgenden Tabellen verzeichnet.

Bei Infektionskrankheiten findet sich also keine wesentliche Steigerung über die physiologischen Grenzen. (Tab. S. 682.)

Lebererkrankungen und Ikterus habe ich besonders in den Kreis der Betrachtungen gezogen.

Bisher war die Ansicht verbreitet, dass Hpurie meist eine Leberinsuffizienz anzeige. Besonders Garrod hatte seit 1893 diese Ansicht vertreten, dass in allen Fällen von Hpurie eine Lebererkrankung (kardiale, infektiöse, toxische Zirrhose oder fettige Degeneration) im Spiele sei. Zoja (131) behauptet: das einzige Organ, welches in allen Fällen von Hpurie Veränderungen bot, war die Leber. Auch experimentelle Ergebnisse suchte man im Sinne einer Leberinsuffizienz zu deuten.

Eine derartige Erklärung ist ja sehr plausibel. Man braucht bloss von der Urobilinurie als Symptom einer Leberinsuffizienz auszugehen und weiterhin als höheren Insuffizienzgrad der Leber den Verlust der Reduktionsfähigkeit für Hp. zu Urobilinoidin und konsekutiver Hp.-urie anzunehmen. Von solchen Gedankengängen ausgehend empfand ich aber bereits 1911 das Unzureichende dieser Theorie.

Ich schrieb damals u. a. (l. c. 33, p. 100): „Die Möglichkeit einer Hpurie als Stoffwechselerkrankung ohne histologische Veränderungen der Leber infolge Fermentmangels usw. ist nicht von der Hand zu weisen.“ Ferner: „Bei dem häufigen Vorkommen hochgradiger Leberzirrhose wäre eine viel häufigere Beobachtung von stärkerer Hpurie zu erwarten.“ Neuerdings kam auch Rodelius zu der Ansicht, dass Hpurie „trotz der Häufigkeit der Leberleiden keineswegs ein häufiges Vorkommnis“ sei und wohl „noch besondere biologische Vorgänge“ voraussetze.

Auch die Ergebnisse folgender Tabelle bestärkten mich in der Annahme, dass Leberaffektionen im allgemeinen keine Vermehrung der Hp.-bildung bedingen.

Nur ein Fall mit chronischer gelber Leberatrophie und Zirrhose zeigte pathologische Hp.-urie. (Etwas subikterische Haut, mässige Gefässsklerose, Aszitis, Beinödeme, Diarrhoe, plötzlicher Exitus, Sektion, s. Tab.) und ein Fall mit Hämochromatosis (vgl. p. 686).

Es lag mir weiterhin fern, die Hämatoporphyrurie (s. u.) lediglich als Folge einer Leberinsuffizienz anzusehen, wie in Sahlis klassischem Lehrbuch behauptet wird.

		A.	U.T.	Hp. mg		B.	U.	Ug.	E.		
				pro l	pro die						
Cirrhos. hepat.	Sc.	59	1200*	0,025	0,03	—	(+)	—	(+)	Myokarditis. Lues Tbc. Peritonitis	
	Th. (S)	64	800	0,13	0,10	—	—	—	—		
	Gr.	38	1800	0,045	0,081	+	++	+	—		
Cirrh. + prim. Ca. (Hämo- chromatose)	Ho. (S)	70	220	0,56	0,12	—	+	+	—	Hämochromatosis	
	Zö. (S)	48	ca.400	0,185	0,075	—	+	+	(+)	Bilirubinämie	
Cirrh. (Hämo- chromatose)	Bö. (S)	54	3200	0,02	0,064	—	+	+	—	Bronzediabetes, Ace- tonurie <sup>1)</sup>	
Carcin.hepat.(prim. ventriculi)	Zi. (S)	♀	1000*	0,00		—	—	—	—		
	He.	23	1200*	0,00		—	—	—	—	Anämie 2,04 E. 62 Hb.	
Lebergummata	Schu. (S)	48	300	0,11	0,03	—	+	—	+		
Lues hepatis	Ro.	38	1800	0,045	0,03	+	—	—	—	Hg.-Salvarsan Kur.	
Tumor hepat. Lu. congen.	He.	6	1200	0,00	0,00	—	—	—	—		
Atroph. hepat. subac.	Ju. (S)	♂	25	400	0,078	0,031	+	—	—		
" " ac.	Ze. (S)	♀	35	1500	0,00	0,00	+	—	—		
Chron. gelbe Leber- atrophie+Cirrhose	Kn. (S)	♂	44	600	0,54	0,32	—	—	+	—	Urin gelb
Cholangit. chron.	Gei.	43	1200	0,08	0,09	+	(+)	—	—		
" paratyphosa	Stei.		1200	0,008	0,009	+	—	—	—		
Cholelithiasis c. Icterus	Gei.	44	800	0,011	0,009	—	—	—	—	Chron. Icterus. Bili- rubinämie.	
	Blau	26	2600	0,16	0,42	+	—	—	—	Diazo —.	
	Op.	37	1000	0,08	0,08	(+)	+	—	—		
Cholecystit. purul.	Do. (S)		1100*	0,00	0,00	—	++	+	—	Hb.-(subphren. Absz., Perforat <sup>2)</sup> ) Portalstauung	
Choledochus Carc.	Gr. (S)	52	(300)	0,11	0,0*	++	(+)	—	—		
Luetischer Icterus	Kr.	30	2100	0,1	0,2	+	+	—	—		
Icterus catarrh.	Ha.	30	900*	0,3	0,27	++	+	—	—		
	Gre.	15	800*	0,26	0,21	+	—	—	—		
	Kö.	23	1300*	0,038	0,052	+	—	—	—		
	Ak.	22	600	0,4	0,24	+	+	—	—		
	Krö.	21	2200	0,14	0,3	+	—	—	—		
	La.	6	1100	0,00	0,00	—	(+)	—	—	Icterus zurückge- gangen	
	Pr.	50	2000	0,35	0,7	+	—	—	—		
	Pr.	20	2800	0,1	0,28	+	—	—	—		
	Rei.	31	2000	0,46	0,9	+	+	—	—		
			2200	0,04	0,09	—	—	—	—	Nach Ablauf d. Icterus Sputum Bilirubin	
Biliose Pneumonie	Ri.	♂	54	1500*	0,05	0,08	—	++	+		

<sup>1)</sup> Im Stuhl von 3 Tagen 0,02 mg Hp.; konzentr. 0,12 mg: 100 gr. Trockensubst.

<sup>2)</sup> Klistierflüssigkeit enthält Urobilin, Hb., kein Bilirubin oder Hp. Im Blutserum ist Urobilin, kein Bilirubin nachweisbar.



Anämien, sekundäre und perniziöse, wurden ebenfalls besonders berücksichtigt. Einzelheiten über diese Fälle finden sich z. T. in der Arbeit über den Muskelfarbstoff.

Anaemia			U.T.	Hp. neg.		U.	Ug.	E.	Blut		Hb. in Fäzes		
				pro l	pro die				10° E.	Hb. %			
Ulcus ventr.	Ja.	♂	62	850	0,065	0,055	+	—	—				
	Li.	♂	30	2700*	0,003	0,008	—	—	—	2,9	55	+	
Carc. ventric.	Fa. (S)	♂	54	1100	0,15	0,17	(+)	(+)	—	3,3	40	+ Addison?	
	Eu.	♂	52	1200*	0,13	0,16	—	—	—	2,62	40		
	Vo.	♂	61	900	0,014	0,012	—	—	—	3,2	40		
	Da.	♂	64	800	0,6	0,2	+	—	—	3,62	45	+	
	He.	♀	58	(600)	0,07	0,07	(+)	—	—			+	
Carcinomat. osseum	Ju. (S)	♂	33	1200	0,007	0,008	—	—	—	3,0	54	Leukozyt. 13 600	
toxica (puerperale Sepsis)	Gr.	♀	25	900	0,1	0,09	—	—	—	1,73	25	Leuk. 22 500	
aplast. kryptogen.	Scho. (S)	♀	54	?	0,00	0,00	—	—	Methb.	0,85	25	Hb.—, Ht.—.	
	Ve. (S)	♂	33	?	0,055	—	—	(+)	—	1,7	29	Lymphdr. Tuberk.	
perniciosa	Pe.	♂	65	1200	0,04	0,05	—	—	—	1,8	40	Achyl. gastr., Enterit. <sup>1)</sup> mit Myelitis	
	Ho. (S)	♀	41	1200	0,00	0,00	—	—	—	1,29	35		
	The. (S)	♀	57	1100	0,025	0,03	+	+	—	1,4	23		
					0,11	—	(+)	—	—	Bilir.	1,4	23	
	U. (S)	♂	56	1100	0,08	0,09	—	—	—	0,8	35		
	Sch.	♂	58	800	0,05	0,04	(+)	(+)	—	0,73	15		
	He.	♀		700	0,08	0,06	+	++	—	0,86	20		
Chlorose	Kö.	♀	23	800	0,016	0,013	—	—	—	4,9	70	F. J. 0,7.	

Andere Blutkrankheiten und Milzaffektionen.

			A.	U.T.	Hp. mg		U.	Ug.	E.	Blut		
					pro l	pro die				10° E.	Hb. %	
Erythrocytose	Ki.	♂	42	800	0,09	0,08	(+)	—	—	6,7	115	Ulc. ventr. Haematemesis. Saturnismus
Prim. Polyglobulie	Dr.	♀	49	1800	0,00	0,00	—	—	—	7,58	112	Tumor cerebr.
Polyglobulie (hyperton.)	Ri.	♂	67	2500	0,04	0,1	—	—	+	9,96	155	Nephrocirr.
Purpura.	Ze.	♂	17	585	0,00	0,00	++	+	—			
Thrombopenie												
Leukaemie myel.	Pro.	♂	25	1800*	0,025	0,045	—	—	—			
	Vo.	♂	35	1400	0,03	0,04	+	—	—			
Splenomegalie	Le.	♀	8	1500	0,024	0,03	—	—	—			Stuhl Urobilin ++, Hp. +
	Re.(L.)	♀	8	1600	0,00	0,00	—	—	—			
	Vo.	♂	56	1200	0,027	0,03	++	+	—			Bronzediabetes. s. Text

<sup>1)</sup> Aus dem mittels 50 Ol. arachid. gewonnenen galligen Mageninhalt (10,0) liess sich Hp. durch Extraktion nicht nachweisen.

Auf das Symptomenbild der *Hämochromatose* will ich hier näher eingehen, weil Eppinger (211) in 2 Fällen „reichlich Hämatoporphyrin“ im Harn beobachtet.

Eppingers 1. Fall: 53jähr. Heizer, starker Weintrinker, vor 11 Jahren Erbrechen, Diarrhöe, Leberleiden, dunkle Hautfarbe, vor 4 Jahren Harn „blutig“. Jetzt sehr dunkle Pigmentierung, Hypotrichie, Aszites, Beinödem, Leber- und Milztumor, Harn dunkel, reichlich Hp., kein Urobilin oder Urobilinogen. Normale Erythrozytenresistenz. Glykosurie nach 100 Dextrose. 2 Tage ante exitum Hb.-urie. Sektion *Hämochromatose* (Milz relativ pigmentfrei).

Eppingers 2. Fall: 40jähr. ♂ seit 10 Jahren Leber- und Milztumor, seit ca. 6 Jahren dunkle Hautfarbe und Haarausfall, seit  $\frac{3}{4}$  Jahr Diabetes. Jetzt fast völliger Haarmangel, Abmagerung, dunkle Pigmentierung, Leber- und Milztumor. Im Harn reichlich Hp., wenig Urobilin und Urge; viel Zucker, wenig Azeton, keine Azetessigsäure. Im Kot möglicherweise ein Farbstoff, „der vielleicht mit Hp. verwandt war“. Koma. Exitus. Sektion: *Hämochromatose, Cirrhosis hepatis*.

Eppinger stellt nun die Frage zur Diskussion, ob etwa bei der allgemeinen *Hämochromatose* eine primäre Insuffizienz der Zellen vorliege, „die vielleicht physiologisch den Eisentransport zu leiten haben“ (Siderozyten). Der Organismus könne möglicherweise diese „Siderozyteninsuffizienz“ dadurch kompensieren, „dass er das Geschäft des physiologischen Pigmentabbaues an andere Zellelemente, z. B. an das Epithelgewebe abgibt“. Der Abbau z. B. des Hämatins könne dann vielleicht in anderer Weise erfolgen. „Ich denke dabei vor allem an die Farbstoffe aus der *Hämatoporphyrinreihe*“.

Nach meinen allerdings spärlichen Beobachtungen kann ich das regelmässige Vorkommen einer pathologischen Hp.-urie nicht bestätigen. Im ersten in der Tabelle der Leberkrankheiten verzeichneten autoptisch kontrollierten Falle (*Leberzirrhose* und primäres *Leberkarzinom*) fällt allerdings der Prozentgehalt in den Bereich der pathologischen Hp.-urie, doch ist der Harn stark konzentriert, und die Hp.-Ausscheidung pro die beträgt nur 0,12 mg. Der zweite Fall (Sektion) und 3. Fall (*Bronze diabetes*) sind in der gleichen Tabelle S. 684 verzeichnet; hier fehlt ebenfalls eine pathologische Hp.-urie. Der 4. Fall ohne pathologische Hp.-urie bietet so viel klinisches Interesse, dass er hier genauer beschrieben wird.

V. o. P. 56 Jahre alt, früher Schmied, jetzt Händler. Seit 20 Jahren Mattigkeit, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Haarausfall, gelbliche Hautfärbung, gesteigerte psychische Reizbarkeit, seit etwa 10 Jahren Abmagerung, Durst, Polyurie, harter Tumor in linker Oberbauchgegend. Vor 9 J. Diabetes (2–4%) festgestellt. 2 Jahre lang strenge Diät. Vor 2 Jahren Halsfurunkel. Vor 1½ Jahren Milztumor vom Arzt festgestellt. Seit dieser Zeit häufig Durchfälle, Gliederreissen, Wadenkrämpfe, Hyperhidrosis der linken Gesichtshälfte, zuweilen Knöchelödeme.

Seit dem 28. Jahr im Winter Bronchitis. Seit 1½ Jahren täglich Opiumtinktur. Vier Kinder im ersten Lebensjahre gestorben, sonst Fam.-Anamnese o. B.

Befund Sept. 1921: Magerkeit, 58 kg, Haut und Skleren gelblich gefärbt. Leichte Wangenröte. Alopecie. Schilddrüse normal. Lymphdrüsen nicht vergrössert. Mehrere kleine Angiome am Stamm. Am Nacken Gefässektasien und Pigmentationen. Periphere Gefässe weich. Zeitweilig multiple feine Petechien an Stamm und Extremitäten. Lichen pilaris. Leichte Bronchitis. Gingivitis. Alveolarpyorrhoe. Zwerchfellhochstand. Abdomen gewölbt (über Nabel 83 cm). Harter glatter Milztumor etwa 30 cm lang, 20 cm breit, Leber derb, 5 cm unter Rippenbogen. *Achylia gastrica*.

Nervensyst. Anisokorie ( $l > r$ ), links viel stärkeres Nachweiten. Lidspalten gleich. Oft Hyperhidrosis l. Gesichtshälfte. Schwerhörigkeit. Achillesreflex fehlt. Kein Tremor. Augenhintergrund normal.

Blutdruck gegen 66 min., 116 max. (mm Hg).

Blut:  $4,3 \cdot 10^6$  E. 75 % Hb., 6550 Leukozyten. 106 000 Thrombozyten (n. Fonio) Anisozyten, geringe Poikilozyten und Polychromasie, einzelne Normoblasten, keine punktierten E. Leukozytenverhältnis:

Leukozyten neutr. . . . .	61,7 %	Monozyten $\bigcirc$ . . . . .	2,6
„ eos. . . . .	3,3 „	„ (Übergangsf.) . . . . .	6,0
„ Mast . . . . .	2,7 „	Lymphozyten klein . . . . .	11,7
Myelozyten neutr. . . . .	10,7 „	„ gross . . . . .	1,0
„ eos. . . . .	0,3 „		<hr/>
„ Mast . . . . .	—		100

Erythroz. Resistenz gegen NaCl und  $\delta$ -Glukose normal. Gerinnungszahl normal. Blutzucker 0,3 % (Serum) bei Diät ohne Glykosurie. Wassermannreaktion. Serum negativ. Harn klar, sauer, 1025. Glykosurie (4,2 %) verschwindet bei Diät (Toleranz 200 g Weisbrot). Urobilinurie. Kein Azeton. Hp. nicht vermehrt (0,027 m:1000). Sediment: spärliche hyaline und gran. Zyl., vermehrte Leukozyten. Stuhl normal; keine Pankreasinsuffizienz. 0,033 mg Hp. in 100 gr. Trockensubstanz.

Pharmakodyn. Reaktion (Pilocarpin 7 mg, Suprarenin 0,8 mg, Atropin 0,5 mg) ohne besondere Abweichungen. Reaktion beider Gesichtshälften gleich. Nach Suprarenin Verminderung der Eosinophilie, aber relative Vermehrung der Lymphozyten und Pulsverlangsamung.

Nach Röntgentherapie Milz nur wenig verkleinert. Zunehmende Anämie.  $3,6 \cdot 10^6$  E. 68 % Hb., 1600 L. Vier Wochen später nochmals Röntgenkur. Langsam fortschreitende Anämie, Leukopenie, Leukozytenverhältnis nicht wesentlich verändert. Milzgrösse etwa 17:22 cm.  $\frac{1}{4}$  Jahr später nochmals zur Röntgentherapie aufgenommen. Allgemeinbefinden sehr gut, Milz etwas kleiner (13:22),  $4,7 \cdot 10^6$  E, 94 % Hb., Leukozyten 7300, unter 400 Zellen 76,5 % neutr. Leukozyten, 5,3 % Mastzellen, 2,2 + 3,5 % Monozyten, 3,5 % neutr. Myelozyten, 0,8 % Mastmyelozyten, 3,2 % Lymphozyten. Glykosurie um 4 %.

Intoxikationen wurden in grösserer Anzahl untersucht (vergl. folgende Tabelle).

Auf einige Vergiftungsfälle möge noch näher eingegangen werden.

Die Behauptung, dass durch therapeutische Salvarsandoson Hpurie hervorgerufen werde, wird durch die Feststellung entkräftet, dass selbst nach der 10fachen Dosis (3,0 g) Neosalvarsan, die einem Patienten irrtümlicherweise von einem Kollegen eingespritzt wurde, keine Hpurie auftrat; das Arsen wurde allmählich mit den Exkrementen ausgeschieden. Auch nach therapeutischen Injektionen von 0,3 Neosalvarsan konnte ich keine vermehrte Hp.-ausscheidung feststellen.

Besonderes Interesse hatte die Vergiftung mit chlorsauerem Kali ( $\text{KClO}_3$ ), die kurz berichtet werden soll.

K. Ch. 19jähr. ♂. Mehrmalige Suizidversuche mit grösseren Dosen  $\text{KClO}_3$  (über 30 g). Erster Versuch Juni 1920, zweiter am 13. IX., dritter am 15. IX. Aufnahme am 16. IX. mittags 1<sup>30</sup>. Der Exitus trat 43 Stunden nach der letzten Einnahme von angeblich 60 g auf. Subjektive Empfindungen nach 2. Dosis brennendes Gefühl an Leib und Extremitäten, Kopfschmerz, Leibschmerz, Diarrhöe.  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der letzten Dosis wieder „Brennen“ am ganzen Körper, schlief bis früh 5<sup>30</sup>, dann Kopf- und Leibschmerz, Brennen, Mattigkeit; seit 10<sup>h</sup> etwa 8mal bis zur Aufnahme grünliches Erbrechen, grosse Mattigkeit, Durchfall, Schüttelfrost. 11<sup>30</sup> Ohnmachtsanfall.

Befund 1<sup>30</sup>. Bewusstsein klar, kann ohne Unterstützung im Bett sitzen. Sehr debil. Auffallend braune (bronze) Haut-Farbe. Stark schwarz-blaue Zyanose von Gesicht und Händen. Tremor, kalte Füsse. Kein Trismus. Temp. 38,2. Puls 110. Resp. 24. Bauchdeckenreflexe fehlen; sonst normaler Nervenstatus, Mageninhalt (Spülung) gallig.

5<sup>30</sup>. Braune Blutfarbe fällt besonders an den braunen Konjunktivalgefässen auf. Ophthalmoskopisch sehr dunkle Gefässe auf hellem Grunde. Blut beim Austritt aus der Vene (Arm) dunkelbraunrot. Suspension einiger Tropfen Blut in physiologischer Kochsalzlösung zeigt  $\text{O}_2\text{Hb}$ - und Methb.-spektrum; keine Hämolyse (am folgenden Tage haben sich die Erythrozyten ohne Hämolyse sedimentiert). Die Haut zeigt bei auffallendem Licht das Spektrum 588—580.

Blutzellen: 4072000 Erythrozyten, 44000 Leukozyten.

**Leukozytenverhältnis (300 Zellen):**

Neutrophile Leukozyten 86,7% kleine Lymphozyten 3%  
 Eosinophile „ 0% grosse Mononukleäre 2,3%  
 Übergangsformen 7,7% Myelocyten 0,3%

8<sup>h</sup> abends Blutentnahme. Schnelle Gerinnung. Nach Abquetschung des Plasmas dieses zentrifugiert, starke Hämolyse mit dunkelbraunroter Farbe (Methämoglobin). 10 Tropfen Blut in 5 ccm Wasser zeigen bei dunkelbraunroter Farbe in 1 cm Schicht nur schwachen Methbstreifen und Verschattung durch Hb von 595 an, nämlich 645–630 | 595. Das Serum zeigt mit (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S in 4 cm Schicht kein Hämochromogen.

1h nachts Katheterisation. 130 ccm schwarzbrauner Urin mit kaffeesatzartigen schwärzlichen Konkrementen, welche nicht in HCl, aber mit NaOH beim Erwärmen mit

		A.	U.T.	Hp. mg		U.	Ug.	E.		
				pro l	pro die					
Kohlenoxyd	Vi.	♂	66	1200*	0,00	0,00			—	
	Se.	♂	39	1300	0,008	0,01			—	
	Schü.	♂	28	1100	0,008	0,009			—	
	Do.	♂	63	1800	0,018	0,032			—	Tabes
	O.	♂	31	1000	0,30	0,3	—	+	++	
	Schw.	♂	30	800*	0,006	0,005			—	
	Ha. (S)	♂	43	500*	0,005	0,002	—	—	—	Hb. —. Ind. — Polymyosit. haemorrh. <sup>1)</sup>
Sublimat	Br.	♂	49	300	0,00	0,00	(+)	+	—	Polymyositis haemorrh. <sup>1)</sup>
	Mü.	♂	34	1000	0,1	0,1		—	—	
Denatur. Spiritus	Fr. (S)	♂	21	150	0,00	0,00		+	—	Nach 6 Tagen Anurie
	Ha.	♂	48	2800	0,005	0,014	—	—	—	
Kokain	Th.	♂	23	1400*	0,016	0,022	—	—	—	
Veronal 10 g (+ 5,0 Adalin).	Fu.	♂	22	1200	0,00	0,00	+	—	—	Bilir. —. Hb. —. Indic. —
	So. (S)	♂	21	1000	0,00	0,00	—	—	(+)	Z. —, Hb. —.
Veronalismus u. Suicid mit mehr als 5,0 Veronal	Ki.	♂	31	1200	0,03	0,036	—	—	—	
	Adalin 10 g									
Luminal	Dö.	♂	30	280	0,065	0,02	+	—	—	cf. p. 738.
				300	0,097	0,03				

			U.T.	Hp. mg.		U.	Ug.	B.	E.		
				pro l	pro die						
Antipyrin-Coffein-citr. (30–40 g Migränin)	Pa.	♂	19	1100	0,07	0,08	—	—	+	Hb	Cylindrurie. Heilung <sup>2)</sup>
Chloraures Kali	Ch. (S)	♂	19	130	0,00	0,00			—	Methb.	s. Text.
Nitrobenzol	Ba. (S)	♀	26	1000	0,1	0,1	—	—	—		cf. p. 739 (Ht.-ämie)
SchweinfurterGrün	Mö.	♂	34	600	0,012	0,007	—	(+)	—		Erythr. 4,8. Hb. 85
Salvarsan 3,0	Sta.	♀	24	600	0,16	0,09	—	—	—		Diazo. — 3. Tag
				1000	0,004	0,004					8. Tag (Heilung)
Kadmiumdämpfe	Ge.	♂	27	1000	0,005	0,005	—	—	—		Indic. —
Urotropin-Hämaturie	Sch.	♂	12	?	0,045		—	—	—	O <sub>2</sub> Hb.	Methb. Centrifug. Urin Spektr. 565–552)
C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> HK	Kr.	♀	19	1000	0,049	0,049					

<sup>1)</sup> Beide Fälle Zeitschr. d. klin. Med. 1921. 92. p. 41 genauer beschrieben.

<sup>2)</sup> Hämoglobinurie trat am folgenden Tage ein (keine Erythrozyten im Urin) und war nach 48 Stunden verschwunden.

gelblichbrauner Farbe löslich und spektroskopisch inaktiv sind; nach Zusatz von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S tritt Streifen 564—555 auf (wohl Hchrg). Die Konkremeute enthalten daher wohl Hämosiderin und wenig Hämatin. Urin zeigt amphotere Reaktion, Methb.-spektrum, mikroskopisch nur gefärbte Urate und amorphe Massen, kein Hp.

Zuweilen Schmerzanfälle mit Verziehen des Gesichtes. Asthenia cordis. Herzmittel.

17. IX. Cutis marmorata. Oligurie. Urin tropfenweise entleert, nicht über 100 ccm, schwarzbraun. (Ol. camph., Euphyllin, Pilokarpin.) Nachm. 4<sup>h</sup> Unruhe, leicht benommen, Dyspnoe. Unter Sinken von Temperatur und Pulsfrequenz und Beschleunigung der Atmung auf 40 tritt 4<sup>1/2</sup> Exitus ein.

Sektion: Stark eingedicktes Blut, grosse schwarzbraune Milz. Nierenbecken mit schwärzlichen Konkrementen gefüllt, ebenso Nierenkanälchen. Hellbräunliches fettreiches Knochenmark. Muskeln dunkelrot mit geringem, bräunlichen Ton, normaler Myoglobin-gehalt, keine wesentliche Methb.-bildung. Die hellbräunliche Haut und das hellbräunlichgelbe Fettgewebe geben mit meiner Magnesiumsuperoxyd-Eisessigprobe keine Bilirubinreaktion.

Hämatoporphyrin ist also weder im Harn, noch im Blut nachweisbar. Über das Verhalten des Muskelfarbstoffes findet sich Genaueres in Virch. Arch. 230. p. 168.

Auf die Nitrobenzolvergiftung wird später noch näher eingegangen.

In der folgenden Tabelle sind eine Reihe anderer Erkrankungen aufgenommen, bei denen auch quantitative Hp.-bestimmungen vorgenommen wurden.

		A.	U.T.	Hp. mg		U.	Ug.	B.	E.	
				pro l	pro die					
Aorteninsuffizienz (rheum.) + Polyarthrit.	Heg.	24	1200	0,004	0,005					
	Fu.	22	800*	0,033	0,026					
Aortitisluet.	Li. (S)	61	1500	0,11	0,165		+			
Gastrische Krise?	Me.	41	1200	0,03	0,04	+	+			Farbst.mit NaOH rot, in essigs. Lös. 590—67   554—30
Mitralinsuff., decompens.	Ru. (S)	720		0,00	—	++	+		(+)	
Pericarditis exsud.	Jo. (S)	48	900	0,25	0,22					
Polyarthrit. rheum. chron. progr.	Kla.	38	1200	0,003	0,009					
Rheumat. musc.	Re.	22	1000	0,31	0,31	—	—			Ind. —
Chorea chron.	Zi	59		0,00	0,00					
Polyneuritis asc.	Ta. (S)	48	120	0,1	0,01					
Eklampsie	Kn. (S)	28	600	0,00	0,00	—			++	
Nephrocirr. Urämie	Bö.	59		0,00	0,00					
Enteritis	No.	60	800	0,04	0,03	+	—			
„Sommereruption“	Bö.	16	1200	0,00	0,00	—				
Paroxysmale Hämoglobinurie	Schö.	30		0,06						im Anfall (100 ccm) 1)
Perforiertes Magenulkus, 5 Tage nach Operation. Exitus unter Lähmungs- erscheinungen	Schm. (S)	34		—	—					
Skirrhus ventric.	Bra. (S)	32	800	0,00	0,00					Perforat. periton.
Paranephrit. Abszess	Bi.	22	800	0,14	0,12	+				Z-Diazo-Indic.+ <sup>2)</sup>
Subphren. Abszess	De.			0,28	0,19	+	+			
Osteopsatyrosis	Ku.	15	650	0,00	0,00					
Splenektomie	Ba.	17	1500	0,00	0,00					(Ruptur)
Hämoglobinurie	Bö.	33	1000	0,15	0,15	+			(+)	Wohl toxische

1) Urin mit NaOH nach Ausfällung der Phosphate spektroskopisch starker Streifen 564—555, Absorpt. ab 545, nach Ansäuern mit HCl Streifen verschwunden.

2) Mechaniker. Seit 14 Tagen hoch fiebernd. Ziemlich starke braune Pigmentierung. Paranephritischer Abszess rechts. Angeblich keine Medikamente genommen. Urin sauer,

Es sei darauf hingewiesen, dass die zwei Hämoglobinurien dieser Tabelle ohne Vermehrung des Urohp. verliefen. In beiden Fällen fiel mir besonders die fast völlige Adsorption des Methb. an das Uratsediment auf.

Auch die 6 Hämaturien der vorhergehenden Tabelle verliefen ohne pathologische Hp.-urie.

## 2. Im Kot.

Seitdem ich im Dezember 1910 fand, dass die Ausscheidung von Hämatoporphyrin im Stuhl ein ebenso wichtiges Symptom der kongenitalen Hämatoporphyrurie und wahrscheinlich der ganzen Krankheitsgruppe der Hämatoporphyrurie darstellt, wie die Ausscheidung im Harn, und über diesen Befund im März 1911 berichtete, und ferner Schumm (105) den Befund von Hp. in den Fäzes einer Sulfonalhämatoporphyrurie nebenbei erwähnte, ist diese Tatsache auch von anderen Autoren bestätigt worden.

Später habe ich festgestellt, dass die Hp.-mengen im Kot bei akuter Hämatoporphyrurie diejenigen im Harn übertreffen, also in dieser Hinsicht den wichtigeren Faktor bilden.

Dass schon physiologisch Enterohp. sich in minimalen Mengen im Kot findet, wurde bereits im 2. Kapitel genauer erörtert. Über die Untersuchungen bei verschiedenen Krankheiten liegen nur wenige Angaben vor.

Snapper (194) gibt an, im Stuhle mehrmals grössere Hp.-mengen gefunden zu haben, und zwar „besonders stark“ bei Magendarmkarzinomen, starken Darmulcerationen, Colitis ulcerosa, tuberkulöser Enteritis usw.

Es sei erwähnt, dass Snapper bei einem Sektionsfall (Tuberkulose, hier S. 679 näher beschrieben) die Verteilung der Enterohp.-mengen im Darne genauer berücksichtigte. Er fand, dass die auf die Menge des Darminhaltes berechnete Hp.-konzentration zwar im Colon stärker als im Ileum war, dass aber bei Beziehung auf das Trockengewicht des Darminhaltes kein wesentlicher Unterschied bestand.

Über diese Befunde bei den genannten Affektionen äussert sich Snapper in einer späteren Publikation (196) folgendermassen: „Mein allgemeiner Eindruck ist aber, dass bei Personen mit . . . die Porphyrinreaktionen besonders stark in den Fäzes waren.“ Nach Untersuchungen mit Dalmeyer kommt Snapper (231) zu dem Schluss, dass der Abbau des Blutfarbstoffes zu Porphyrin bei malignen Magen-Darmkrankheiten deutlicher sei als bei benignen, und dass die Abwesenheit des Porphyrinspektrums gegen eine bösartige Darmkrankheit spreche. Dalmeyers (209) Befunde über das kombinierte oder einzelne Vorkommen

---

rötlich gefärbt, mit Spekt. 565—545, 515—485; nach Zusatz von HCl unverändert, mit NaOH mehr gelblich gefärbt. Durch Essigsäure völliges Auskristallisieren dunkelbrauner kubischer Kristalle (nach nochmaliger Lösung und Wiederausfällung von ungefärbten Kristallen Isolierung nicht gelungen). Im Sediment reichlich Epithelien, wenig Leukozyten und zahlreiche gramnegative Bazillen in kleinen, länglichen Häutchen. Im hygienischen Institut wurde *B. paracoli* isoliert. Operation, Heilung.

von eisenhaltigem Blutpigment (Ep.) und Enterohp. (Hp.) bei verschiedenen Krankheiten ergibt sich aus folgender Tabelle (Zahl der Fälle):

Krankheit	Ep. + Hp.	nur Hp.	nur Ep.	weder Hp. noch Ep.
Magen- oder Darm-Karzinom .	31 (79,5 %)	7 (18 %)	1 (2,5 %)	0
Ulcus ventric. . . . .	9 (26 %)	3 (8 %)	14 (40 %)	9 (26 %)
81 andere Affektionen . . . .	11 (13,5 %)	6 (7,5 %)	20 (25 %)	44 (54 %)

Der auffällig hohe Prozentsatz des Nachweises von okkultem Blute (38 %) bei „anderen“ Affektionen mittels Guajak- und Benzidinprobe regt die Bemerkung an, dass hoffentlich die Fehlerquellen dieser Proben (therapeutische Beimengungen von Halogenen oder Schwermetallen) berücksichtigt worden sind. Wenn auch der Nachweis an sich des Enterohp. nicht als pathologisches Symptom verwertet werden kann, so muss doch die in obiger Tabelle erkennbare Häufung der positiven Hp.-befunde bei Karzinomen als auffällig bezeichnet werden.

Ich habe auch bei einer grösseren Zahl von Krankheiten auf dieses Symptom geachtet, ohne „pathologische“ Steigerungen der Hp.-mengen im Kot als regelmässiges Symptom gefunden zu haben.

Als Grenze für die pathologische Steigerung der Hp.-mengen im Stuhl möchte ich vorläufig die Konzentration 2 mg Enterohp. auf 100 g Kotrockensubstanz setzen. (Diese Grenze gilt aber nicht für das Mekonium.)

Die Untersuchungsbefunde an einer grösseren Zahl von Fäzes sind von Dorn in einer Dissertation tabellarisch niedergelegt worden; der gedruckte kurze Auszug (142) enthält nur die Ergebnisse.

Eine pathologische Steigerung wurde bei keiner Krankheit ausser der Hämatorporphyrie gefunden.

Immerhin übertrifft auch bei anderen Krankheiten die Hp.-menge im Kot diejenige des Harns, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist, bei der die zu vergleichenden Konzentrationen nicht auf das Trockengewicht bezogen werden. Die Fälle sind bereits in den Urintabellen genauer bezeichnet.

N.		Diagnose	mg Hp. : 1000 g		mg Hp. pro die	
			Harn	Kot	Harn	Kot
Li.	♂	30	0,003	0,165	0,008	0,02
Ju.	♂	33	0,007	0,36	0,008	> 0,02
Le.	♀		0,024	0,61		

Weiter versuchte ich, durch Adsorption das Hp. im Kote zurückzuhalten. Ein Kranker erhielt 3 Tage lang besondere Diät (Milch, Weissbrot, Butter; frei von Hb. und anderen Farbstoffen), dann bei gleicher Diät 3 Tage lang 3 × täglich Kaolin und Carbo animalis per os. Aus den 3tägigen Urinmengen vorher (1780, sp. Gew. 1023) und

nachher (1990, spez. Gew. 1016), sowie den entsprechenden Stuhlmengen wurde der durchschnittliche Hp.-gehalt pro die berechnet.

	Urin		Kot	
	mg: 1000	mg pro die	mg: 100 g Trockensubst.	mg: pro die
Diät . . . . .	0,22	0,13		
Diät + Adsorbens . . . . .	0,285	0,19		

Bei Zurückhaltung des Hp. im Kote müsste theoretisch die Ausscheidung im Harn geringer werden; beides trifft aber hier nicht zu.

Es ergibt sich aus diesen Feststellungen, dass zwar im allgemeinen die Kot-Hp.-mengen die Urin-Hp.-mengen etwas übertreffen, dass aber im übrigen in Beziehung auf die verschiedenen Krankheiten, soweit diese nicht in die Hämatoporphyrinogruppe gehören, dieselben Verhältnisse wie bei dem Symptom der Hp.-ausscheidung im Harn vorliegen.

### 3. Im Blut.

Aus den Ausführungen im 2. Kapitel (p. 647) geht bereits hervor, dass das Hp. im Blute nur in so minimalen Konzentrationen vorhanden ist, dass der klinische Nachweis nicht gelingt.

Selbst bei der kongenitalen Hämatoporphyrinose mit sehr hoher Hp.-Konzentration im Harn konnte ich kein Hp.-spektrum im Serum nachweisen.

Schumm (111) gibt allerdings an, dass es ihm bei demselben Falle geglückt sei, geringe Hp.-mengen im Blutserum nachzuweisen. Dieser Nachweis gelinge aber nur, wenn man „bei der Blutentnahme gerade die Phase trifft, in der der Porphyringehalt den Schwellenwert der Nachweisbarkeit erreicht hat“. Schumm nimmt also grössere Konzentrationsschwankungen im Blute an.

Im Serum mehrerer Fälle von perniziöser Anämie, Malaria, Schwangerschaftseklampsie, teilweise mit starkem Hämatiningehalt, konnte Schumm niemals Hp. finden.

Auch ich habe bei verschiedenen Krankheiten (besonders perniziöser Anämie, Vergiftungen mit CO, KClO<sub>3</sub>, Nitrobenzol usw.) das Serum mit negativem Erfolg auf die Anwesenheit von Hp. untersucht. Die diesbezüglichen Untersuchungen einer perniziösen Anämie wurden genauer im Virch. Arch. 230, p. 170 mitgeteilt.

Meine S. 657 angeführten Versuche zeigen, dass nach Einführung von Hp. in den Blutkreislauf die quantitative spektroskopische Bestimmung des Hp. mit solcher Genauigkeit vorgenommen werden kann, dass hierauf eine Methode aufgebaut werden konnte, die Gesamtblutmenge zu bestimmen.

Das Serum muss natürlich in genügend dicker Schicht (4—8 cm) nach Zusatz von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S untersucht werden. Übrigens wird durch den Nachweis minimaler Mengen für die klinische Erkenntnis nicht viel gewonnen.



Die Hp-fluoreszenz wird durch das Serum wesentlich beeinträchtigt, aber weniger durch das Tyndallphänomen, wie Langecker meint, sondern durch die starke grüne Eigenfluoreszenz des Serums. Wenn man aber das im Reagenzglas befindliche Serumpräparat bei seitlichem Quarzlampe Licht durch die Öffnung des Glases betrachtet, so sieht man bei Hp-Conc. 1:20000 an der Peripherie des grünen Kreises eine deutlich rot gefärbte Randzone.

#### 4. Im Gewebe und in Exsudaten.

Der Nachweis von Hämatorporphyrinen im Körpergewebe bei verschiedenen Krankheiten ist eine der pathologisch-anatomischen Forschung noch harrende Aufgabe. Besonders die Knochensubstanz ist auf diese Farbstoffe zu untersuchen (vgl. S. 696 und 759).

Die Hp.-bildung bei Gewebsblutungen wurde vom theoretischen Standpunkte aus für möglich gehalten.

Mit dieser Frage hat sich besonders die forensische Medizin beschäftigt. Kratter (l. c. 50) will sogar das Alter von Blutextravasaten und Beulen eventuell an dem Auftreten von Hp. bestimmen. Heller (43) glaubt, dass er mit der Methode des Fluoreszenznachweises im ultravioletten Licht eventuell das Alter einer Gewebsblutung am Lebenden nachweisen kann.

Ich möchte hier anführen, dass selbst bei ausgedehnten Gewebsblutungen der Polymyositis haemorrhagica bei Kohlenoxydvergiftung in 2 Fällen weder im Serum noch im Urin eine Vermehrung von Hämatorporphyrin nachweisbar war. Das nähere über diese Fälle findet sich in Zeitschr. f. klin. Med. 92.

Hämorrhagische Exsudate sind ebenfalls auf Hp. untersucht worden. v. Zeynek (128) fand in einer 16 Tage alten Kniegelenkshämarthrose reichlich Gallenfarbstoff, wenig Hp. und kein Hämatin.

Ich fand im hämorrhagischen Exsudat einer Perikarditis neben Hb und reichlich Bilirubin kein Hp.; im Urin betrug die Hp.-Konzentration 0,25 zu 10<sup>6</sup>.

In der freien normalen Bauchhöhle hält sich bekanntlich das nach Trauma usw. eingeströmte Blut lange unverändert.

In einem Falle von primärem Leberkarzinom auf der Basis einer Leberzirrhose, verbunden mit Sclerosis arteriolorum und Hämochromatosis bestand ein stark hämorrhagischer Aszites mindestens 3 Wochen lang. Etwa 500 ccm Serumflüssigkeit des Punktates (nach Sedimentierung nur Spuren Hb. enthaltend) wurde eingedampft. Im Trockenrückstand fand ich reichlich Bilirubin und wenig Urobilin. Nach Waschen mit Alkohol und Äther konnte mit salzsaurem Alkohol kein Hp. extrahiert werden.

Nebenbei sei erwähnt, dass Blutegel ausserordentlich lange den Farbstoff des gesaugten Blutes im Darm behalten und nach eignen Beobachtungen noch 2 Monate nach dem Ansetzen per os plötzlich unverändertes Hämoglobin in grösseren Mengen von sich geben können.

Schon diese Übersicht ergibt, dass in Fällen, bei denen abnorm gesteigerte Hämatorporphyrinmengen gefunden werden, ganz besondere Verhältnisse vorliegen müssen.

Dass das dem Hp. verwandte Hämiverdin in pathologischen Fällen als grünes Pigment im Gewebe vorkomme, ist bisher nicht erwiesen. Doch sei die Vermutung einiger Autoren [Risel (228), Gumbel (214)] zitiert, der eine Eisenreaktion nicht gebende grüne Chloromfarbstoff sei möglicherweise identisch mit Hämiverdin. Nach neueren Untersuchungen von Kossel und Giese (220) ist der Chloromfarbstoff eine Eisen- und Schwefelverbindung ungeklärter Natur, welcher nur bei Anwesenheit reaktionsfähigen Eisens und Bildung freier S-Jonen entstehe.

Ob manche grünen, im Lungen Sputum vorkommenden Farbstoffe vielleicht dem Hämiverdin nahe stehen, ist nicht bekannt. Man wird aber daran erinnert durch einen Passus in v. Hoesslins (217) Arbeit: „... um ein Produkt handeln, das vielleicht dem aus Hämatoporphyrin durch Reduktion entstandenen Phylloporphyrin (N e n c k i) nahesteht“.

### Literatur.

204. Bachlechner, Über Hämatoporphyrin. Diss. Erlangen 1914.
205. Beyer, E., Zur Frage der Trionalvergiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. p. 6.
206. Brook, W., (Clinic. Soc. London). Lancet 1900. II. p. 1807.
207. Cavina, Ces., Sul comport. dell'urina dopo la iniezione endovenosa di salvarsan. Giorn. ital. mal. ven. della pelle. 1917. 58. p. 263.
208. Derselbe, Ematoporphirinuria da salvarsan. Ibid. p. 315. (bezügl. Hp. teils wörtliche Wiederholung aus der vorigen Arbeit, sonst nichts neues).
209. Dalmeyer, J., Porphyrin . . faeces. Dissert. Amsterdam. 1920. Ref. Ber. ges. Physiol. 6. p. 516.
210. Edel, P., Morb. Addison. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1821.
211. Eppinger, H., Die hepatolineaalen Erkrankungen. Springer, Berlin. 1920. p. 486.
212. Garrod, A. E., Clin. soc. Lond. Dez. 1900. Lancet 1900. II. 1807.
213. Derselbe, On the presence of urohp. in the urine of chorea and artic. rheum. Lancet 1892. I. 793.
214. Gumbel, Th., Über das Chlorom. Virchows Arch. 1903. 171. p. 521.
215. Günther, H., (l. c. 1911 u. 1920).
- 215a. Derselbe, Zur Pathogenese der Co-Vergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. 1921. 92. p. 41.
216. Helweg, Ref. Neurol. Zentralbl. 1892. p. 790.
217. v. Hoesslin, Das Sputum. Springer, Berlin. 1921. p. 20.
218. v. Jakach, Vergiftungen. Nothnagels Handb. Path. Ther. 1897 u. 2. Aufl. 1910. p. 173, 307, 369.
219. Keyzer, Über Hp. im Harn. Diss. Freiburg 1897.
220. Kossel, A. und G. Giese, Über den Chloromfarbstoff. Zeitschr. f. phys. Chem. 1921. 114. p. 127.
221. de Langen, Hpurie bei Schwarzwasserfieber und chronischer Malaria. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. 60. p. 533. Ref. Ber. ges. Phys. 1921. 6. p. 415.
222. Mac Munn, Brit. med. Journ. 1883. Proceed. phys. Soc. 1884. IV.
223. Müller, A., Zur Technik der Einleitung der künstlichen Frühgeburt. Münch. med. Wochenschr. 1894. p. 63.
224. Nakarai, Über Hämatoporphyrinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897. 58. p. 165.
225. Nebelthau, E., Beiträge zur Lehre vom Hp. des Harns. Zeitschr. f. phys. Chem. 1899. 27. p. 324.
226. Neusser, Sitzungsber. d. wien. Akad. d. Wissensch. 1881. 84. III. p. 536.
227. Nikolaysen, Hpurie nach Chloroformnarkose. Norsk. Mag. f. Lægevid. 1901. Nr. 1. ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1901. p. 379.
228. Risel, W., Zur Kenntnis des Lymphoms. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1901. 72. p. 31.
229. Schmidt, Ad., Niederrhein. Gesellsch. Bonn 1895. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. V. B. p. 12.

230. Snapper, J., Kolieken . . . met porphyrinurie. Tijdschr. v. Geneesk. 1920. p. 1233. (Nr. 15).
231. Derselbe und Dalmeier, Bedeutung des Abbaues von Blutfarbstoff im Darm zur Porphyrin für den Nachweis des okkult. Blutes in den Fäzes. Deutsche med. Wochenschr. 1921. p. 485.
232. Staehelin, in Mohr-Staehelin. Handb. f. inn. Med. 1914. II. 392.
233. Stokvis, Tijdschr. v. Geneesk. 1889. 2. p. 409. Ref. Melys Jahrb. 19. p. 462.
234. Derselbe, Zur Pathogenie der Hpurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1895. p. 1.
235. Taylor, A. E., Beiträge zur Verwertung usw. Zentralbl. f. inn. Med. 1897. p. 873.
236. Wiener, Salomon, A case of toxic hpuria (saffron) complicating septic perforat. of the uterus. N. Y. med. Journ. 1911. p. 75.

## II. Porphyrismus als Konstitutionsanomalie und die Krankheitsgruppe der Hämatorporphyrie.

Die klinischen Studien führten zu der Erkenntnis, dass ein anormaler konstitutioneller Zustand, der Porphyrismus, bei Menschen und bei Tieren als Variante vorkommt. Diese konstitutionelle Anomalie bildet wieder die Grundlage für eine Krankheitsgruppe, deren klinische Erforschung seit 1911 weitere Fortschritte gemacht hat.

Die Hämatorporphyrie ist in den klinischen Formen der akuten und kongenitalen Hämatorporphyrie bekannt. Ausserdem existiert eine chronische Form, deren klare klinische Umgrenzung noch weiterer Forschung bedarf; sie steht der kongenitalen Form näher als der akuten.

Bei der akuten Form sind wieder zu unterscheiden die genuine akute Hämatorporphyrie und die toxische akute Hpyrie, bei welcher ein Gift als ein ätiologisches Moment, aber nicht als die alleinige Ursache in Frage kommt.

### 1. Porphyrismus.

Die Vermutung, dass den eigenartigen Krankheitsbildern der Hämatorporphyrie eine besondere, konstitutionelle Anomalie zugrunde liegen müsse, führte allmählich zu offenbaren Tatsachen. Besonders bei der kongenitalen Hämatorporphyrie ist dieser Gedanke naheliegend und wird schon durch die Bezeichnung „congenita“ geweckt. Ich dachte früher an eine Keimesschädigung (l. c. p. 126), „welche besondere konstitutionelle Veränderungen bedingte“.

Die weiteren Erfahrungen brachten auch bezüglich der akuten Hämatorporphyrie Klärung, da sich dieselbe konstitutionelle Basis fand. Im Juni 1920 habe ich diese konstitutionelle Anomalie des „Porphyrismus“ in einem Vortrage skizziert und im Deutsch. Arch. f. klin. Med. diese ihrem Wesen nach noch unbekannte Stoffwechselanomalie folgendermassen beschrieben: „Es handelt sich um neuropathisch veranlagte Individuen (leichte nervöse Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Neurosen) oder Psychopathen mit Neigung zu Hautpigmentierung“, mit zeitweiliger oder dauernder pathologischer Steigerung der Hp.-ausscheidung, besonders des Enterohämatorporphyrins.

Weshalb nun einmal eine akute Hpyrie, das andere Mal eine kongenitale Hpyrie sich aus dieser Konstitutionsanomalie entwickelt, ist noch völlig unklar. Ebenso wird es Porphyriker geben, bei denen sich die Krankheitserscheinungen einer Hämatorporphyrie nicht ausbilden. Jetzt gilt es, solche Fälle klinisch zu fassen.

In der menschlichen Pathologie und pathologischen Anatomie ist dies nur selten geglückt.

Wahrscheinlich ist der von Rodelius und Schumm (93) beschriebene Fall ein Porphyriker. 36jähr. ♂. Früher Gelenkrheumatismus, vor 10 Jahren Ulcus molle, seit einigen Monaten Hautflechte. Nie Schlafmittel, keine Gelegenheit zu Bleiintoxikation. Wurde mehrere Monate beobachtet. Nach Leistenbruchoperation (Novokain-Adrenalin) wurde bei Visite portweinfarbiger Urin beobachtet. Patient gibt an, seit einigen Jahren öfters Dunkelfärbung des Urins beobachtet zu haben.

Befund: Kein Bleisaum, keine punktierten E. Urin portweinfarbig, klar, stark nachdunkelnd, 1022—1026. E—, Z—. Urobilinogen +, Urobilin +, Benzidinprobe —. Hp. +, auch Leukohp. nachweisbar, kein Mesoporphyrin. Während anfangs ausser Hp. viel Leukosubstanz vorhanden war, trat später letztere unter Rückgang der Hpurie in den Vordergrund.

Im Stuhl Hp. nicht nachweisbar, ebensowenig im Serum und Zahnwurzelzement. Belichtungsversuche ergaben keine Sensibilisierung. „Völlig ungeklärte Ätiologie.“

Ob ein weiterer Fall Schumms (Z. phys. Ch. 96, p. 194) hierhergehört, ist bei Fehlen näherer Angaben nicht feststellbar. Der nachdunkelnde Urin enthielt neben Hp. in überwiegender Menge einen braunroten Farbstoff (wohl Urofuszin), Leukohp. „anscheinend nur in untergeordneter Menge“.

Vielleicht gehört auch der von mir (l. c. 1911, p. 108) erwähnte familiäre Fall Schölbergs hierher; Vater, Sohn und Tochter schieden Hp. und wohl viel Urofuszin aus.

Bei Tieren sind aber Zustände bekannt, welche in dieses Gebiet gerechnet werden müssen; jedenfalls sind keine klinischen Beobachtungen bekannt, welche die Annahme einer Hämatoporphyrinurie in solchen Fällen rechtfertigen. Als Porphyrismus sind diese Fälle insofern aufzufassen, als die Ablagerung von Hämatoporphyrin im Gewebe, und zwar auch speziell im Knochen — wie bei der kongenitalen Hämatoporphyrinurie — nachgewiesen wurde. Ob Ausscheidung von Hp. mit Harn und Kot erfolgte, ist nicht bekannt; jedenfalls muss bei weiteren Schlachtungen darauf geachtet werden. In einem einzigen Falle [Schenk (239)] wird erwähnt, dass bei einer Kuh der Harn einige Zeit vor der Schlachtung „blutig“ war.

Bisher sind 19 entsprechende Fälle bei Tieren bekannt geworden, die Rinder und Schweine betreffen. Beim Schwein wurde die interessante Entdeckung zuerst gemacht. v. Tappeiner (243) fand 1885 bei 2 Schweinen die Knochen in allen Schichten durch ein amorphes Pigment, welches als Hp. erkannt wurde, rotbraun gefärbt. Weitere entsprechende Befunde beim Schwein wurden von Ingier, Schmey, Teutschländer und Schumm (241) erhoben.

Beim Rind wurden derartige Beobachtungen ausser von den bereits genannten Autoren besonders von Poulsen (238) gemacht. Poulsen fand bei 2 Rindern und 1 Färse in der Knochengrundsubstanz ein diffuses rotbraunes, nicht eisenhaltiges Pigment, welches mit Salzsäure extrahiert das saure Hp.-spektrum gab und ausserdem im Mark gelbbraunes Hämosiderin. Der Autor dachte an die Möglichkeit einer sekundären Hp.-bildung durch Kaiserlingsche Fixierflüssigkeit. Ingier (237) sah beim Schwein eine rot- bis schwarzbraune Verfärbung aller Knochen, besonders der Wirbelsäule. Das Maximum der Pigmentablagerung fand sich in der äussersten Schicht unter dem pigmentfreien Periost; das gelöste Pigment zeigte das Hp.-spektrum. Colberg (ref. Schmey) stellte bei einem 3 Tage alten Kalbe die tiefschwarzbraune Färbung nicht nur aller Knochen und Schneidezähne, sondern auch

der Leber und Nieren fest. Schmey (240) gibt eine Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle. Er fand einen ausserordentlichen Reichtum des Markes der spongiösen Knochen (Rippen) an Erythroblasten.

Nach Erfahrungen von Schlachthöfen handelt es sich auch beim Tier um eine äusserst seltene Anomalie. Die Rotbraun- bis Schwarzbraunfärbung wird an allen Knochen, an ossifizierten Knorpeln des Kehlkopfs und an Zahnwurzeln beobachtet. In manchen Fällen sind nur einzelne Teile des Skeletts betroffen. Wie auch beim Menschen sind die Wirbel besonders zur Pigmentierung disponiert. Bezüglich der Genese des Pigmentes gelten die allgemeinen obigen Erörterungen. Dass das Pigment wirklich im wesentlichen Hämatoporphyrin ist, wird durch die Untersuchungen von O. Schumm (241) an braunen Knochen von Schwein und Ochsen bekräftigt (die in Alkohol gehärteten und konservierten Knochen wurden vom Knorpel befreit, zerkleinert, mit konz. Salzsäure behandelt und nach Zusatz des gleichen Volums Wasser spektroskopisch untersucht). Wie die klinischen Erfahrungen beim Menschen zeigen, erfolgt die Bildung und Ausscheidung von Hämatoporphyrin mit zeitlichen quantitativen Schwankungen. Es ist nun interessant, dass sich diese Schwankungen auch bei der Ablagerung des Pigmentes durch Zonen von geringerem und stärkerem Farbstoffgehalt bemerkbar machen. Teutschlaender (244) erwähnt, dass bei der Diaphyse des Humerus eines 5—6 jährigen Rindes „jahresringähnlich hellere und dunklere Schichten“ miteinander abwechselten. Es handelt sich um eine homogene Färbung, die nach Teutschlaender an den Rändern der Lamellen und besonders um die Haversschen Kanäle und an der Grenze zwischen endo- und perichondralem Knochen intensiver ist. Knorpel, Periost, Sehnen etc. nehmen das Pigment nicht auf, zeigen also nicht die Affinität, welche sie dem ochronotischen Pigment gegenüber haben. Die Verwandtschaft dieser besonderen Anomalie des Porphyrismus mit der genauer bekannten Hämochromatose besonders wegen des Befundes von Ansammlung eines eisenhaltigen Pigmentes in verschiedenen Organen bedarf noch weitere Feststellungen.

Erwähnenswert ist noch die Beobachtung Schumms (241), dass der Farbstoffauszug mit 22—23% iger Salzsäure bei der spektrographischen Untersuchung (sowohl bei 2 Schweinen, als 1 Ochsen und einem Falle menschlicher Hämatoporphyrin) den Blaustreifen, und zwar einen schmalen intensiven Streifen auf 463 erkennen liessen.

Ehe die klinische Diagnostik des Porphyrismus beim Menschen durch weitere charakteristische Merkmale erleichtert ist, werden wir zur Entdeckung solcher Fälle besonders bei Neuropathen auf das wichtigste Symptom der speziellen Veränderungen von Harn und Kot zu achten haben.

v. Strümpell (242) wies im Sept. 1920 in Karlsbad auf diese Konstitutionsanomalie hin, welche sich „meist mit ausgesprochenen konstitutionellen Symptomen, die zum Teil durchaus ins Gebiet der neurasthenischen Störungen fallen“, verbindet. „Jedenfalls zeigt uns dies ein Beispiel, auf welche weiteren interessanten Entdeckungen wir vielleicht noch gefasst sein dürfen, wenn wir erst anfangen werden, neben dem Begriffe der anatomischen Konstitution auch noch dem Begriffe der chemischen Konstitution des Körpers Rechnung zu tragen“.

Nachdem ich seit Jahren auf das Symptom der Hp.-urie geachtet habe, muss ich den Porphyriasmus des Menschen für eine seltene Variante halten. Die zahlreichen mit Dorn durchgeführten Stuhluntersuchungen ergaben zwar bei einzelnen Personen etwas grössere, aber noch innerhalb der normalen Breite (vgl. S. 691) liegende Hp.-Werte, so dass ich diese Fälle nicht mit Sicherheit als Porphyriker ansehen möchte. Immerhin ist erwähnenswert, dass, wie Dorn (142) berichtet, alle diese Personen dunkel pigmentiert waren und zum grösseren Teil psychische Anomalien erkennen liessen.

Vorläufig müssen wir an den hier gegebenen Grenzen für den Beginn des Anormalen festhalten und nur die so gewonnenen einwandfreien Fälle für die weitere Erforschung des Porphyriasmus verwenden.

### Literatur.

- Günther, l. c. 1920 (36).
237. Ingier, A., Ochronose bei Tieren (path. Inst. Schmorl Dresden). Zieglers Beitr. f. path. Anat. 1911. 51. p. 199.
238. Poulsen, V., Über Ochronose usw. Zieglers Beitr. f. path. Anat. 1910. 48. p. 346.  
Rodelius und Schumm, l. c. 1913/14.
239. Schenk, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 1902. 12. p. 155.
240. Schmey, Über Ochronose bei Mensch und Tier. Frankf. Zeitschr. f. Path. 1913 12. p. 218.
241. Schumm, Über das „Hämatoporphyrin“ aus Harn und Knochen. Zeitschr. f. phys. Chem. 1915. 96. p. 183.
242. v. Strümpell, Über Wesen und Behandlung der Neurasthenie. Wien. med. Wochenschr. 1920. Nr. 44—46.
243. v. Tappeiner, Untersuchung pigment. Knochen beim Schwein. (Ges. Morph. u. Phys. Münch. 1885. Sitzungsber. I). Fortschr. d. Med. IV. p. 21.
244. Teutschlaender, O. R., Zur Kenntnis der Osteohämochromatose. Virch. Arch. f. pathol. Anat. 1914. v. 217. p. 393.

## 2. Haematoporphyrin acuta.

Die Kenntnisse über die akute Hämatoporphyrinurie sind in den letzten Jahren — seit ihrer Aufstellung als Krankheitsform (1911) — durch wichtige Tatsachen bereichert worden. Mehrere Fälle wurden seitdem richtig als akute Hämatoporphyrinurie erkannt. Dass übrigens der Name nicht durch „Porphyrinurie“ ersetzt werden kann, welcher nur ein Symptom und nicht einmal das wichtigste zum Ausdruck bringt, bedarf wohl keiner weiteren Diskussion. Bezüglich der thematischen Einteilung dieses Abschnittes verweise ich auf die Inhaltsübersicht S. 608.

### a) Die genuine akute Hämatoporphyrinurie.

Um den Überblick über das gesamte Material zu erleichtern, habe ich 1911 (l. c. p. 109—113) die Kasuistik dieser Fälle zusammengestellt. Da die weitere Bearbeitung des Materiales sich nur auf ganz typische, sichere Fälle beziehen soll, sind die unklaren Fälle Nr. 1 [Hayem], Nr. 4 [Blanc] und der zitierte Fall von Chauffard (33) auszuschalten und vorläufig auch die drei atypischen Fälle Monros (259—261) beiseite zu lassen, so dass sich die damalige Kasuistik auf 9 Fälle erstreckt. In einer weiteren Arbeit (1920) ist die sehr ausführliche Beschreibung von zwei eigenen Fällen, sowie ein Referat des wichtigen Falles von Barker und Estes (249) zu finden.

Um die kasuistische Sammlung zu vervollständigen, seien hier noch die übrigen 8 Fälle kurz angeführt.

13. Stockton, Ch. (1900), 27jährige Frau. Seit 2 Jahren Gewichtsabnahme, vor 1 Jahr Obstipation, seit mehreren Monaten nervös und anämisch. Untersuchung (im August) ergibt sehr dunklen sauren Urin (E (+), Z —, Sediment o. B.). Im September Insomnia, Rückenschmerzen und Leibscherzen. Nach Natr. salic. und 3mal 0,3 Sulfonal Erbrechen. 9. Sept. Obstipation, Erbrechen, Urin rotweinfarbig, sauer (1025, E —, Z —, Spur Indican). Später einmal Sulfonal 0,9 und einmal Trional 0,9 ohne Erfolg. 15. September. Magensaft 0,05% freie HCl, 80 Ges. Acid., Biuret-Reaktion. Urin 700 (1020), sauer, rotweinfarbig (Spur E. u. Indik.) Mydriasis-Anästhesie am Gesäss. Bald Incontinentia urinae et alvi. (Therap. Morphin, Broml). 18. Sept. Lanzinierende Schmerzen in Beinen, Insomnia. Puls 110. Temp. 38,6° C. 19. Sept. Parese und Hypästhesie der Extremitäten mit fehlenden Reflexen. 20. Sept. Paralyse und Anästhesie der unteren Extremitäten, Parese und Hypästhesie an Armen-Sensorium klar, schreckhaft. Seit über einer Woche kein Sulfonal oder Trional (überhaupt in Summa nicht mehr als 3,0 Sulfonal + Trional). 21. Sept. beginnende Opticus neuritis. 24. Sept. Paralyse der Arme. Exitus. Sektion verweigert. Im Urin wurde Hp. nachgewiesen.

14. Dana (1911). Ungenau beschrieben. Erkrankung mit nervösen Symptomen, die als „incomplete zerebrale Thrombose“ gedeutet wurden. 67jähr. Mann. Kein Alkoholiker, bezüglich Intoxikation nichts bekannt, ausser einer einmaligen ganz geringen Dosis Trional kein Schlafmittel. Erkrankte mit Schluckbeschwerden, Aphasie, rechtsseitiger Hemiplegie und Psychose. Hemiplegie nach 1 Monat geschwunden. Reflexe normal, nur katatonische Symptome der linken Hand. Blutdruck 200 mm Hg, Blut 90% Hb, 12800 Leukozyten, normales Leukozytenverhältnis. Wassermann negativ. Urin dunkelbernstein, Indikan, Zylinder, Spur Eiweiss und Erythrozyten. Eine Woche später wurde Urin rötlich, in den folgenden 3 Wochen (keine Erythrozyten mehr) wurde Hp. festgestellt. Keine Zeichen von Hämolyse. Im Urin Vermehrung von Kreatinin und Rest-N. Stuhl schien normal zu sein. Urin zeigte wohl Wärmespektrum, nach Zusatz von HCl Spektrum des sauren Hp. Die Psychose war nach 1/4 Jahr völlig geschwunden.

15. Bachlechner (1914). 24jähriger Arbeiter. Keine Gelegenheit zur Bleivergiftung. Nie Hauteruptionen (oft in Sonne gearbeitet).

Mit 23 Jahren 5 Wochen lang an Leibschmerz, Brechdurchfall, Extremitätenkrämpfen, vorübergehendem Bewusstseinsverlust und 2 Tage anhaltender Amaurose erkrankt. 8 Wochen später beginnende Parese der Hände. Im folgenden Jahre 20 Wochen lang im Krankenhaus; im Nürnberger Krankenhaus Fieber, Erbrechen, Obstipation, Leibschmerz, „appendizitische Attacke“, Hyperleukozytose, im Würzburger Krankenhaus doppelte Radialisparese, Störungen im Ulnarisgebiet, intermittierende Hpurie; einmal nach Calomel Erbrechen, Schmerz in Lebergegend, subfebrile Temperatur, vermehrte Hpurie. In letzter Zeit Parästhesien im rechten Peronäusgebiet.

Befund: Bilaterale Drüsenanschwellung im hinteren Halsdreieck. Kein Bleisaum, Normale Sensibilität. Partielle bilaterale E.A.R. im Radialisgebiet. Leichte Atrophie des Daumenballens, geringer Patellar- und Fussklonus. Normale Sensibilität. Blut zytologisch normal, 72% Hb. Erythrozytenresistenz normal. Wassermannreaktion negativ. Urin stets sauer, 500—2000, fast stets nachdunkelnd, dunkelrot bis schwarzrot, nach Zusatz von HCl dunkler, heller durch NaOH. Das von mir bei Hpyrie beschriebene Phänomen, dass in dem von Hp. befreiten Urin durch Kochen das Hp-spektrum wieder auftritt, wurde auch hier gefunden. Gesamtazidität (mit NaOH-Phenolphthalein) normal, ebenso Gehalt an Harnstoff, Harnsäure, Phosphorsäure. E —, Z —, Azeton —, Azetessigsäure —, Homogentisinsäure —, Bilirubin —, Hb. —, Urobilin und Urobilinogen in wechselnden Mengen, Spur Indikan. Hp.-Ausfällung nach Garrod meist gelungen. Untersuchung durch Schumm ergab Hp., Leukoverbindung desselben und einen rotbraunen Farbstoff (wohl Urofuszin). Zylindrurie. In Kot und Serum konnte Hp. nicht nachgewiesen werden. Keine abnorme Bakterienflora. Diagnose: akute Hämatorporphyrie.

16. Grund (1919) — Abderhalden. 26jähriger Buchhalter. Intoxikation (Blei, Sulfonal usw.) ausgeschlossen. 1916 Laparotomie wegen „Blinddarmentzündung“, normaler Appendix; nach Operation Parästhesien in beiden Armen. Diese Erkrankung war wohl die I. Attacke von akuter Hpyrie, mit Schmerzen in Ober- und Unterbauchgegend.

II. Attacke (12. III. 16). Lähmungserscheinungen beider Arme, im April der Schultermuskulatur mit Atrophie, Extensorenlähmung der Hände und EAR. im Ulnarisgebiet; September Hypästhesie im Ulnarisgebiet.

III. (8. 12. 16.—26. 6. 17). Krallenfinger. Störung Radialis-, Ulnaris- und Medianusgebiet mit part. EAR. Atrophie der gesamten Kleinhandmuskulatur.

IV. (17. 1. 17). Schmerz Hypochondrium. Urin schwärzlich. Temp. 39,8°. Fieberdauer eine Woche.

V. (28. 2.) Schüttelfrost, Fieber, Schmerz rechtes Hypochondrium, Erbrechen, vorübergehende Ischurie, Bronchitis mit reichlich gelbgrünem Auswurf, der angeblich auch bei früheren Anfällen bestand. Urin dunkelbraun, Eiweiss 1,2‰, Urobilin (+), Bilirubin —, viele Leukozyten, Epithelien, mässig viel Zylinder, einzelne Erythrozyten. April Wohlbefinden, Besserung der polyneuritischen Erscheinungen.

VI. (27. 5.) ähnlich der früheren.

VII. (17. 6.—26. 6. †). Schmerz, Abdomen rechts. Hpurie durch Abderhalden festgestellt. 21. 6. Schmerz unvermindert. Schwäche der Gesichtsmuskulatur, Glottislähmung, 23. 6. Gesicht maskenartig, ungenügender Augenschluss, Lippen können nicht geschlossen werden, Behinderung des Schluckens, Zunahme der Parese der Hände. 26. 6. Atemnot, Zyanose. Urin sehr dunkel. Exitus. Sektionsergebnis s. u.

Attacken verliefen also meist mit Schüttelfrost und Fieber. Nur geringe Verzögerung des Stuhlgangs (meist bei Morphin). Hpurie scheint nur während der Anfälle bemerkt zu sein. Einzelne Anfälle blieben ohne ersichtlichen Einfluss auf nervöse Störungen. Annahme des gesteigerten Hb.-abbaues wegen Siderosis der Leber und Milz.

17. Löffler (1919). Med. Klin. Basel. 21jähr. ♀. Zuerst im 18. Jahre nachts mehrere „Anfälle“ mit Bewusstseinstäubung, Zuckungen am ganzen Körper, Schaum vorm Mund; danach 14 Tage lang Leibscherzen. Ähnliche Anfälle, aber ohne Zuckungen, später noch 3 mal. Urin nach Anfall stets dunkel. Dez. 1918 Grippe, dann angeblich nach Einnahme eines Esslöffels voll Wunderbalsam, der hauptsächlich Benzoesäure enthalten soll, krampfartige, 3 Wochen anhaltende Leibscherzen, Beinscherzen und „Schwäche im Kreuz“. Kein Sulfonal usw.

14. I. 19. Parese der Beine, Sprache langsam. Urin dunkelrotbraun.

17. I. Paralyse der Beine, Parese der Arme. Leicht benommen. Kein Fieber. Oligurie.

18. I. Aufnahme. Periphere Fazialisparese. Glottislähmung, starke Hypotonie der ganzen Muskulatur. Areflexie, kein Babinski. Paralyse der Beine, Parese der Hände, normale Sensibilität.

19. I. Temp. 37,9—38,1°. Völlige Extremitätenlähmung, keine Schmerzen. „Stuhl normales Aussehen.“ Blut: 3,1 · 10<sup>6</sup> E, 63‰ Hb., 9400 L. (Neutrophile 47,5, eosinophile 0, Mastzellen 1,5, Lymphozyten 35,3, gr. Mononukl. 4, Übergangsf. 11,5‰). Blutdruck 95 mm Hg. Liquor normal. Wassermann Blut und Liquor negativ.

20. I. Urin (katheterisiert) 600 (1018), dunkelrotbraun, klar, spärliche Epithelien und Erythrozyten, einzelne granulöse und hyaline Zylinder und Schleimzylinder. Atemlähmung. Exitus. Sektion (Prof. Hedinger) s. u. Es bestand Adipositas.

Urin in 1 cm Schicht 621—611 | 584 ≡. Reichlich Urofuszin. Urohp., Methyl-ester und Kupferverbindung dargestellt. Menge Urohp. 0,065‰. Schmelzpunkt etwas niedriger als der von Fischer angegebene. Im Blutserum kein Hp. nachweisbar.

Bei Kotuntersuchung konnte erst nach dem Fällen des Bikarbonatextraktes mit Eisessig und Lösung des Niederschlages mit  $\frac{n}{10}$  KOH oder 19‰iger HCl das Hp.-spektrum erkannt werden. Spektrum des aus Methyl-ester gewonnenen Produktes stimmt nahe mit dem Kothp. Fischers überein.

18. Snapper (1918). 17jähr. ♀. Keine Lichtüberempfindlichkeit. Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr dunklerer Urin. Vor 3 Wochen heftigste Schmerzen Rücken links und Bauch, so dass sie aufschreien musste. Tenesmus. Urin „schwarz“. Stuhl 1 Woche verhalten. Unregelmässige Menstruation. Aufnahme wegen „Nierenstein“. Bei der Aufnahme rotbrauner Urin (Diazo —). Urobilinogen, Hpleukobasen. Stuhl Hb. +, Hp. +, Serum wenig Bilirubin, kein Hp. oder Ht., Harnstoff 0,300:1000, vermehrter Cholesteeringehalt (2,75:1000 statt 1,4 bis 1,8). Blut 5,01 · 10<sup>6</sup> E., 70‰ Hb., 6700 L. Keine punktierten E. 57‰ Neutrophile, 1 Eosinophile, 33 Lymphozyten, 9 Mononukleäre und Übergangsformen. Erythrozytenresistenz etwas vermindert (min. 0,46, max. 0,42). Probe-frühstück 10 freie HCl, 34 Ges. Acid. Wassermannreaktion negativ. Keine alimentäre Glykosurie (100 Dextrose, 40 Galaktose), Glykuronsäurereaktion des Urins stark



positiv, daher keine Verminderung der Leberfunktion angenommen. Schilddrüse vergrößert.

9. I. Kolik l. Nierengegend. Tenesmus. Kein Fieber. Gallebrechen. Hp. in Galle. Urin sehr dunkel (1028), Hp. ++, nativ Wärmespektrum. Geringe Albuminurie und Zylindrurie, keine Erythrozyten.

10. I. Puls 136 schwach. Facies abdominalis. Serum gelber als vor Anfall durch Leucinvermehrung (Hp.—, Ht.—). 0,085% Blutzucker nüchtern.

12. I. Viel Erbrechen, Schmerzen. Erhöhter Muskeltonus l. Nierengegend. Nach 3tägiger Verhaltung ein wenig hp.-haltiger Stuhl.

16. I. Besserung.

7. III. Dritter Anfall. Urin ziemlich schwarz. Hp. ++. Temp. 38°. Atropin und Adrenalin wirkungslos, nur Morphin schmerzmildernd.

12. III. Symmetrischer Herpes labialis. Parästhesien in Fingern und Zehen. Allmählich zunehmende Polyneuritis.

20.—25. III. Ataxie und Parese der Extremitäten, Incontinentia urinae et alvi. Patellarreflexe werden minimal, kein Babinski. Lähmung der Oberarme und Oberschenkel. 26. III. Temp. 39,5°. Pneumonie. Exitus. Sektion s. u.

19. Snapper (1918). 24jähr. ♀. Seit einigen Jahren Kolikanfälle im linken Abdomen mit Rückenschmerz von 3—4 Tagen Dauer, mit Gallebrechen, Obstipation, dunklem Urin, Tenesmus, Pollakisurie. Vor 5 Jahren wegen eines solchen Anfalles „Appendixoperation“ erduldet. Familienanamnese ohne Besonderheiten.

Befund: Kompensierte Mitralstenose. Druckschmerz der Nabelgegend während des Anfalles. Stuhl kein Blut. Blutuntersuchung ohne Befund. (Kein punktiertes E.) Zwei Anfälle beobachtet. Urin in anfallsfreier Zeit kein Hp.

3. Anfall nach 1/3 Jahr. Hpurie ++. Urin frei von Blei. Nachdem Anfall 8 Tage dauerte, rechts über Nabel schmerzhaft, unregelmässige Schwellung, wie kontrahierte Darmschlinge; Atropin ohne Einfluss, Phänomen am folgenden Tag geschwunden. In dieser Zeit begannen Polyneuritissymptome aufzutreten. Zuerst Schmerzen in Armen, dann in Oberschenkeln und Waden. Patellarreflex (+), Achilles rechts —, keine Ataxie, normale Sensibilität, keine Inkontinenz. Nach 1 Woche Leibscherzen geringer. Periphere Nerven druckempfindlich. In folgenden 14 Tagen schlaffe Parese der Extremitäten mit Atrophie, rechts Babinski, keine E.A.R. Geringe Hypästhesie und Hypalgesie in ersten Lumbalsegmenten. Exitus. Sektion: Chronische Endocarditis mitralis, Degeneration an peripheren Nerven. Rückenmark normal (Brouwer).

20. Snapper (1918). 33jähr. chron. Potator. Seit einigen Jahren Koliken, Rückenschmerzen, Gallebrechen und Obstipation. Während der Anfälle Hpurie und Urobilinurie (nicht in Zwischenzeit). Okkulte Darmlutungen. Magensaft normal. Röntgenuntersuchung ergibt normale Form und Entleerung des Magens.

21. Bostroem (1920). 31jähr. ♀. Als Kind schwächlich und mit nervösen Beschwerden behaftet. Zur Zeit der Menstruation Erregungszustände und Schmerzen an Händen und Armen. Erkrankte Frühjahr 1917 nach der Geburt des 3. Kindes mit Leibscherz, Brechneigung, Schmerzen im ganzen Körper, Unruhe, Schlaflosigkeit, Neigung zum Weinen, Lebensüberdruß. 26. 6.—16. 8. 17 in Nervenklinik behandelt. Damals Obstipation, häufiges Erbrechen, kleiner beschleunigter Puls, subfebrile Temperatur, Hyperästhesie an Nabel und Lendengegend, melancholisch-hypochondrische Stimmung, „normaler“ Urin, Gewichtsabnahme. Behandlung mit Pantopon. Nach einem Monat Besserung. Seit Partus Amenorrhöe. Zweiter Anfall Herbst 1918 (Erbrechen, Angst, Weinen, nach 3 Wochen Besserung). Seit Januar 1919 Morphinismus (später täglich bis 0,2).

Dritter Anfall Mai 1919 mit Leibscherz, hartnäckiger Obstipation, Depression und Halluzination. Von Schlafmitteln nur 1mal 0,7 Veronal. Aufnahme in Klinik 26. 5. 19.

Familienanamnese: Vater Hypochonder, Schlafmittelabusus, in Jugend tuberkulös. Bruder des Vaters wohl Hypomaniker. Mutter des Vaters und eine Tante sollen auch hypochondrisch gewesen sein. Ein Kind Knochentuberkulose.

Status: Schlecht ernährt, blasse Haut, Puls 110—120, Temp. 37,9°. Urin auffallend dunkel. Leichte Abduzensparese links. Gesteigerte Patellarreflexe. Kann nur mit Unterstützung gehen. 27. 5. Schwäche der Streckmuskeln an Oberschenkeln und Ileopectas. 28. 5. Auch Rotation und Adduktion der Beine vermindert, Parese der Bauchmuskeln und Arme. Reflexe normal. Suprasymphysäre Parästhesien, Rücken-

schmerzen. Lippen zerbissen. 29. 5. Lähmung von Oberschenkel- und Hüftmuskeln. Patellar-, Adduktor- und Analreflexe fehlen. Bauchdeckenreflexe schwach. 30. 5. Zunahme der Paresen. Kaumuskelchwäche. Hypästhesie im Trigemineusgebiet. Ischurie, Olenemus. 1. 6. Nasale Sprache ohne artikulatorische Störungen. Auxiliäre Atmung. Reflexe ausser Achillesreflex erloschen. Dehnungsschmerz an N. ischiad., femor. und Plexus brachialis. 2. 6. Normaler Liquorbefund. Keine Entartungsreaktion. Blutdruck 30 u. 95 mm. 3. 6. Schläffe Lähmung aller Extremitäten bis auf Füsse. Ptosis. Ischurie, Oligurie. Portweinfarbiger Urin. Hpurie. Stuhl nicht zu erzielen. 4. 6. Zunge kann nicht vorgestreckt werden, Schlucken nur langsam. 5. 6. nachts Erstickungsanfall. 6. 6. Heftige Schmerzen an Extremitäten und Leib, besonders suprasymphysär. Sensorium ungetrübt. 8. 6. Lippen kaum bewegt, Fazialisparese. Temp. 38°, Puls 132. Nachmittags Cheyne-Stokes. Exitus durch Atemlähmung (11 Tage nach Ausprägung der Lähmungen). Sektionsbefund s. u.

22. van Straaten (1920). 45jähr. westindischer Neger, der vor 6 Jahren Lues hatte, erkrankte vor 6 Monaten plötzlich mit Obstipation, Leibschmerzen und Erbrechen; dieser Anfall dauerte 14 Tage. Jetzt seit 3 Tagen Stuhlverstopfung ohne Abgang von Winden und Fieber (38°). Durch Klysma feste Kotknollen entleert.

Nach 10 Tagen fiel die dunkle Farbe des Urins auf (Spur E, Urobilin, Indican, Leukozyten, Epithelien). Zu gleicher Zeit Spannungsegefühl in den Muskeln besonders der Arme.

Nach 14 Tagen Lähmung der Oberarme, Atrophie der gelähmten Schultermuskulatur mit fibrillären Zuckungen und E.A.R., Parese der Halsmuskeln, Schwäche der unteren Extremitäten. Nervenstämme druckempfindlich, Lasègne positiv. Liquor normal, Wassermann negativ. Tachykardie.

Urin in folgenden 3 Wochen zeitweilig heller und dunkler, auch nachdunkelnd. Der Nachweis von Hp. scheint nach der Mitteilung nicht ganz sicher zu sein („bleek positief te zijn“), doch teilte mir Prof. Snapper mit, das absolut sicher eine grosse Menge Hp. im Harn war. Im Kot fand sich auch (bei vegetarischer Kost) Hp.; die Benzidinprobe war negativ.

Allmählicher Rückgang der Erscheinungen, nach 2 Monaten wesentliche Besserung, keine Hp.-urie. Prof. Snapper äusserte mir brieflich die Vermutung, ob diese Polyneuritis bei einem Neger „nicht doch ein Beri-Beri war“.

23. Rindfleisch. Die Krankengeschichte dieses Falles wurde mir von Herrn Prof. Rindfleisch-Dortmund unter Vermittlung von Prof. Assmann gütigst zur Publikation überlassen.

31jähr. Hilfsschaffner wurde am 16. 3. 18 im Hospital aufgenommen. Er erkrankte bereits 1915 nach katanamnesticen Angaben der Angehörigen an einem Anfall, der als akute Hp-urie zu deuten ist (Obstipation, Leibschmerz, roter Urin). Damals wurde in einem anderen Krankenhaus die Diagnose „Darmkoliken“ gestellt; nach 1—2 Wochen gesund entlassen. Etwa 1/2 Jahr später traten Gefühlsstörungen der Hände und Paresen der Hände und Arme auf, nach elektrotherap. Behandlung durch einen Nervenarzt erfolgte 1/2 Jahr später völlige Heilung. Seit dem 1. Anfall habe der Harn immer eine rote Farbe gehabt, so dass „die ganzen 3 Jahre hindurch das Hemd regelmässig rote Flecken aufwies“, allerdings war die Farbe heller als bei dem letzten Anfall. Der 2. Anfall begann Mitte Februar 1918 mit Frost- und Hitzegefühl, Schluckbeschwerden, heftigen Leibschmerzen, Verstopfung und quälendem Harndrang. In einem Krankenhaus wurde zunächst Meteorismus, Kolik, hartnäckige Obstipation bei dem „sehr morphiumhungrigen“ Patienten festgestellt, eine Kontrastaufnahme liess keine Stenose erkennen. Fieber bestand nicht. Der Harn war braunrot, ohne Blut und Bilirubin; Sediment ohne Besonderheit. Es wurde ausser an Ileus auch an Nephrolithiasis gedacht; eine Probelaparotomie wurde verweigert. Schlafmittel wurden angeblich nie genommen.

16. 3. 18. Aufnahmebefund im Hospital: Aufstossen, Würgen, guter Appetit, nie Erbrechen, sehr fester Stuhl, in den letzten Tagen Knieeschmerzen.

Kein Fieber. Puls 120. Leib weich, nicht aufgetrieben. Starker Druckschmerz im linken Unterbauch (Skybala). Reflexe: Patellar (+), Achilles +, Plantar +, Bauchdecken (+), Kremaster —. Verordnung 0,5 Phanazetin, 0,5 Veronal, 20 gtt. Morph.

17. 3. Urin 1500 (sp. Gew. 1022). 0,5 Luminal, 20 gtt. Morph.

18. 3. Urin 900. E—, Z—. U—. Stuhl nach Einlauf.

20. 3. Oligurie. Letzte 3 Tage je 0,25 Luminal und 20 gtt. Morph. In letzter Nacht beim Ergreifen der Urinflasche aus dem Bett gefallen „und draussen liegen ge-

blieben, weil er nicht mehr zurückkonnte“. Es bestanden Paresen der Arme (besonders im Schultergelenk) und Beine, nirgends völlige Lähmung. Glieder schlaff, keine Sensibilitätsstörung. Reflexe am r. Bein erloschen, links sehr schwach, Kremaster r. Spur, l. —. Augenmuskelparesen (besonders Abduzens), Konvergenz unvollkommen, Blick nach oben gelähmt. Fazialisinnervation der Stirn rechts schwächer. Zunge und Schlucken normal.

21. 3. Fast völlig benommen. Paresen der Extremitäten. Patellarreflexe fehlen. Achilles r. +, l. —. Alle Hautreflexe fehlen. Keine Reaktion bei tiefen Nadelstichen. Linke Lidspalte etwas weiter. Blick nach oben etwas eingeschränkt. Zungenbewegung normal. Faziales o. B. Schlucken etwas erschwert. N. ischiad. etwas dehnungsempfindlich. Blasenentleerung erschwert. Liquor fliesst unter geringem Druck wasserklar ab, Nonne —, keine Zellvermehrung, Nissl 2 Teilstrieche. Leukozyten 10200. Blut frei von Typhusbazillen, negativer Widal. Stuhl frei von Typhus- und Dysenteriebazillen. Temp. bis 37,8°. Laudopan 0,02.

22. 3. Somnolent, doch klarer. Beine fast völlig schlaff gelähmt; Reflexe fehlen. Linke Lidspalte weiter. Schlucken gut. Spitz und stumpf überall gut unterschieden. Leibschmerz, etwas Meteorismus. Harndrang, Ischurie. Laudopan 0,06.

23. 3. Somnolent. Schmerzen in Leib und Füßen. Motilität etwas besser, nur ganz schwache Armbewegungen, Reflexe völlig erloschen. Schlucken normal. Hartnäckige Obstipation. Gesicht blass, Haut sonst normal. Laudopan 0,04.

24. 3. Hämoglobin 70%. Pleurapunktion. O<sub>2</sub>-Inhalation. Exitus.

Der Urin war während der ganzen Beobachtung dunkelschwarzrot, in dünner Schicht wie Portwein. E —, Z —. Alle Blutproben negativ. „Die genauere Analyse des Harns ergab, dass der rote Farbstoff Hp. war.“ Diagnose: Encephalo myelitis disseminata acuta. Akute idiopathische Hämatorporphyrie.

Die von mir 1920 als 2. Fall beschriebene Patientin war vom 3. 12. 20 bis 19. 3. 21 wieder in Behandlung der Leipziger medizinischen Klinik wegen eines neuen Anfalles.

Nach Ablauf des letzten Anfalles (Mai 1920) hatte Pat. nur im September über Leibschmerzen nach stärkeren körperlichen Anstrengungen (viel laufen) zu klagen, sonst bis November 1920 Wohlbefinden mit regelmässigem Stuhlgang. Mitte November psychische Erregungszustände.

Der neue Anfall begann am 28. 11. nachmittags mit heftigen diffusen Leibschmerzen, besonders im linken Hypochondrium („nach dem Herzen gehend“). Die zunächst als prämenstruelle Beschwerden gedeuteten Schmerzen steigerten sich in den folgenden Tagen wieder zu unerträglicher Heftigkeit. Letzter Stuhl am 28. 11. normal. Am 29. XI. Aufstossen, Erbrechen, heftige Leibschmerzen. Seitdem Oligurie und keine Nahrungsaufnahme. In folgenden Tagen öfters Erbrechen („jeder Schluck Wasser kam heraus“). Ziehende Schmerzen in den „schweren Beinen“. Belladonnazäpfchen am 30. 11. ohne Wirkung. Am 1. 12. Eintritt der Menstruation, Urin dunkelrotbraun, nach Einlauf einige harte Kotknollen.

3. 12. Aufnahme. Dunkelbraune Pigmentation. Leib etwas eingezogen. Druck auf Abdomen wirkt nicht besonders schmerzverstärkend. Keine abnormen Resistenzen, keine Darmsteifungen. Blase nicht gefüllt. Menstruation. Nervensystem ohne Befund (keine Paresen). Zunge feucht, wenig belegt. Kein Urin, nach Einlauf kein Stuhl. Trinkt etwas Wasser und Tee. Morphin ohne Wirkung.

4. 12. Dysurie, Tenesmus, nachts in mehreren Portionen 650 ccm schwärzlich-rotbraunen Urin gelassen. Kein Stuhl. Befund am Abdomen unverändert. Nervensystem: Pupillen unter Morphinwirkung eng, gleichweit, reagieren. Gaumen- und Würdreflex vorhanden. Armreflexe, Patellar- und Achillesreflexe vorhanden, normaler Plantarreflex, Bauchdeckenreflexe fehlen. Ausser geringer Hyperalgesie am ganzen Abdomen normale Sensibilität (Nadel, Pinsel). Früh einmal Gallebrechen ohne Speisebeimengungen, nach Eintrocknen (0,4 g Trockengewicht) lassen sich 0,05 mg Hp. extrahieren.

5. 12. Schmerzen unverändert. Urin (angeblich herausgepresst) 550 ccm, schwärzlich-rotbraun. Kein Stuhl.

6. 12. Befinden früh unverändert. Nimmt etwas mehr Flüssigkeit zu sich (Tee, Milch). Abends 51 g kleinknolliger, harter Stuhl.

7. 12. Nach Einlauf 150 g Stuhl weicherer Konsistenz. Während bisher fast keine festere Nahrung genommen wurde, wird die volle Bariummahlzeit ohne Erbrechen verzehrt. Verlauf der Röntgenuntersuchung s. u.

8. 12. In letzter Nacht sehr unruhig, Traum von Schiessen und Morden. Nachts gegen 3 Uhr aufgestanden, angezogen, geht aufgereggt auf der Station umher und will diese verlassen. Weiss früh von diesen Vorgängen nichts. Tagsüber ruhig, keine Leibscherzen mehr, angeblich aber Schmerzen beim Aufrichten. Ruktus (Luftschlucken). Hat abends noch Wahnvorstellung, dass eine ihr unbekante Person eine Beschwerde wegen einer von ihr vor vielen Jahren begangenen Handlung an ihre Schulbehörde schicken werde, dass sie entlassen würde; hört Stimmen, die über sie sprechen.

Röntgenbefund (Prof. Assmann): Tiefstehende Angelhakenform des Magens. Isolierter Fleck oberhalb der Kardia und auffällig starke, vollständige Füllung des Duodenums, welches eine E-förmig gebogene Schlinge im vertikalen Abschnitte bildet. Duodenum auch auffällig breit; es zeigt deutliche Kerckringsche Faltenzeichnung. Schnelle Füllung der oberen Dünndarmschlingen. Nach 3 Stunden ziemlich geringer Rest im Magen, dagegen noch reichliche Füllung im Bulbus duodeni und der Pars inferior duodeni. Mässige Füllung mit starker Kerckringscher Faltenbildung in der Pars verticalis. Die zusammenhängende Füllung der oberen Dünndarmschlingen ist nicht viel weiter fortgeschritten als bei der 1. Untersuchung. Nach 8 Stunden noch ganz geringer Rest am unteren Magenpole und im wesentlichen dieselbe Füllung des Duodenums, wie nach 3 Stunden, nur etwas weniger stark. Die Hauptmasse des Breies noch im Dünndarm, besonders in den obersten Jejunumschlingen, die zusammenhängend prall gefüllt sind und eine deutliche Fiederzeichnung zeigen. Nur ganz lockerer Wandbeslag, keine nennenswerte Füllung im Kolon asc. Nach 24 Stunden Magen und Dünndarm leer. Auffällig grosse Gasblase an der oberen Krümmung des Duodenums, ganzes Kolon ziemlich zusammenhängend gefüllt; deutliche Haustrenzeichnung. Dickdarmanband nicht verbreitert, eher schmal. Als Abweichung vom normalen Befunde fällt besonders die dauernde, breite, ganze oder fast vollständige Füllung des Duodenums auf, ferner die in den ersten 8 Stunden dauernd bestehende Füllung der oberen Dünndarmschlingen und eine sehr beträchtliche Verlangsamung der Passage des Dünndarmes auf, aus welchem nach 8 Stunden nur ganz geringe Mengen entleert sind. Abends wieder starker Erregungszustand, 0,2 Luminal und im Erregungszustand Skopolamin 0,5 mg. Puls 140.

9. 12. War nachts sehr unruhig, wollte fortlaufen; männliche Wache vor der Tür nötig. Inkohärenz. Mordgeschichten als Traum erkannt, Akoasmen, Visionen (Insekten, Vögel, „Schleier wie im Theater“), „50 Trupps Studenten zu Vieren wollten ins Zimmer dringen.“ Nachmittags geschlafen. Abends kein Schmerz, aber Mattigkeit und Gefühl, dass jemand hinter ihr stehe. Colon transv. als harter knolliger Querwulst (unterhalb Nabel verlaufend) fühlbar. Incontinentia urinae (merkt nichts davon), abends auch Stuhl ins Bett.

10. 12. Nachts meist geschlafen, ist ruhiger. Wahnvorstellungen bestehen noch. Incontinentia urinae et alvi. Schwere der Beine, kann stehen und mit Unterstützung einige Schritte gehen. Im Liegen können Beine nicht gestreckt gehoben werden (Parese?); keine Peroneusparalyse. Reflexe auslösbar ausser Bauchdeckenreflexe. Pupillen normal. Sensibilität normal bis auf geringe Hyperästhesie und Hyperalgesie im Peroneusgebiet beiderseits.

Früh breiiger Bariumstuhl mit harten Knollen und blutigem Schleim, ebenso mittags, nachts Diarrhöe.

11. 12. Keine Paresen, Reflexe normal. Beine bis 30° gehoben. Diarrhöe.

12. 12. Inkontinenz, Diarrhöe. Im Stuhl schleimig-eitrige Fetzen. Psyche unverändert. Wahnideen bestehen noch.

14. 12. Chloralhydrat. Seit 14. 12. kein Bettnässen, seit 16. 12. Tachykardien.

18. 12. Liegt seit gestern mit im Knie gebeugten Beinen und aufgestellten Füßen im Bett; keine Kraft in Beinen, kann sich im Bett nicht aufrichten. Geblähtes Cökum, suprasymphysärer Druckschmerz. Weichteile der Oberschenkel und oberer Teil der Tibiaknochen druckempfindlich. Minimale Ödeme über den Schienbeinen. Berührungs- und Schmerzempfindung normal. Stuhl geformt, keine Inkontinenz, seit zwei Tagen öfters Harndrang und Dysurie. Von Unrichtigkeit ihrer Wahnvorstellung (betr. Schule) noch nicht völlig überzeugt. Sonst psychisch normal. Täglich 1,0 Adalin.

23. 12. An Unterlippe zwei schmerzlose, symmetrische, linsengrosse, leicht blutende Epitheldefekte, mikroskopisch spärliche Streptokokken. Stuhl knollig, regelmässig.

24. 12. „Stechen, Brennen und Krampfen in den Knien, manchmal in den Oberschenkeln und die Schienbeine hinunter.“ Fühlt bei Gehversuchen etwas mehr Kraft. Heben der gestreckten Beine immer noch nur in geringem Grade möglich. Keine Kopfschmerzen. Verlangt täglich Schlafmittel. Stuhl knollig, etwa 100 g. Tags öfters Harndrang ohne Entleerung.

• 25. 12. Klagt über Parästhesien an unteren Extremitäten, besonders nach dem Baden. Normale Hautsensibilität.

Es fallen außer einer lipomatösen seitlichen Wölbung der Trochantergegend starke lipomatöse Polster an der Innenseite der Knie auf. Umfang Oberschenkel (24 cm über unteren Patellarrand) beiderseits 45 cm, Unterschenkel (15 cm unterhalb) 29 cm. Subkutangewebe an Oberschenkeln, Unterschenkeln und auch Oberarmen druckempfindlich, das Zellgewebe über der Tibia etwas pastös. Abends Frostgefühl, nachts 2 Uhr starke Schmerzen in Beinen.

26. 12. Früh einmal Erbrechen. Durchfall. Übelkeit, Schwindel, stärkere Schmerzen in Knien. Nachmittags stärkere Leibschmerzen, Brechreiz, Anorexie, Fieber.

27. 12. Leibschmerz. 28. 12. Urin wieder schwärzlich braun. Keine besonderen Klagen. 29. 12.—3. 1. 21 täglich etwas dickbreitiger Stuhl, am 2. 1. mit Schleim. 10. I. Letzte 4 Tage Azetonurie (bei Chloralhydrat 2,0, das bei anderen Patienten keine Azetonurie verursachte). Schmerzen in Beinen, Gewichtsabnahme auf 47,5 kg.

11. 1. Schmerzen unterhalb Nabel. Weint oft. Schlaflosigkeit, Appetit schlecht. Gang langsam, schleppend, mit gebeugtem Rücken. Bisher täglich Somnagoga (Adalin, Luminal, Chloralhydrat, Kodein oder Morphin in geringen Mengen), doch wirkt jetzt auch Ag. laurocerasi gtt. X. 12. 1. In letzten 14 Tagen 5mal Erbrechen. 29. 1. Zunehmende Kräftigung, guter Appetit, ausser Bett, keine Schmerzen. Gang noch in gebeugter Haltung. Blutbefund 5,256 000 E., 90% Hb., 5300 L. 8. 2. Erythrozytenresistenz 0,45 bis 0,32% NaCl. (Bestimmt an 3 mal ausgewaschenen Erythrozyten unter Lichtabschluss.)

20. 2. Weitere Kräftigung, guter Appetit. In letzter Zeit elektrische Bäder, Fichtennadelbäder, Fön. 14. 3. Gewichtszunahme auf 50,3 kg. Menstruation im Januar ausgefallen, im Februar und März regelmässig.

19. 3. Gesichtspigmentierung etwas heller, keine Pigmentflecke. Längere Zeit im Freien bei starker Sonne ohne Erythem. Stimmung gut. Abneigung gegen Fett, sonst guter Appetit. Regelmässiger Stuhl. Puls 72, regulär, etwas debil, mit starken respiratorischen Schwankungen, nach längerem Gehen Puls 80. Subkutangewebe an Stamm und Armen nicht, an Oberschenkel etwas, an Unterschenkel stärker druckempfindlich. Abdomen ohne Druckschmerz, unter rechtem Rippenbogen im Inspirium eine vorn und hinten palpable, nicht druckempfindliche Resistenz fühlbar. Kein Tremor. Bauchdeckenreflexe oben vorhanden, unten fehlend. Entlassung.

Die Urinuntersuchung ergab mit Zunahme des Hp.-Gehaltes Oligurie. Die Reaktion war stets sauer. Die Hp.-werte schwankten in den ersten Tagen zwischen 6—8 mg pro Liter, Mitte Dezember Abnahme des Hp.-gehaltes und hellere Urinfarbe. Am 23. 12. wieder schwärzlichrotbraune Farbe und höherer Hp.-gehalt (5 mg/1000), dann wieder Abnahme. Januar war die Farbe meist dunkelgelb, der Hp.-gehalt 0,7—0,2 mg/l. Die Urobilinogenreaktion war in der ersten Zeit meist positiv, in den ersten Tagen auch die Legalsche Azetonprobe. Albuminurie bestand nicht. Die Hp.-menge nahm durch Stehenlassen des Urins etwas zu, so zeigte eine Portion der ersten Tage nativ eine Konzentration 3,2 mg:1000, nach 24 Stunden (auch unter Zusatz von HCl) 7,2 mg:1000.

Der Stuhl war meist spastisch, oft mit schleimig-blutigen Beimengungen. Die erste kleine Portion (51 g) vom 6. 12. enthielt 1,3 mg gereinigtes Enterohp. (= 11,8 mg auf 100 g Trockensubstanz. Aus 49 g Stuhl (trocken 14,15 g) vom 31. 12. wurden 1,17 mg Hp. gewonnen, entsprechend 8,3 mg:100 g Trockensubstanz. Am 17. I. finden sich in 29,2 g Stuhl (trocken 4,6) 2,49 mg Hp., während im Urin desselben Tages nur 0,6 mg festgestellt werden. Eine Untersuchung der Urin- und Stuhlmenge von 3 Tagen (3.—5. 2.) ergab in den 232 g Stuhl (trocken 55 g) 6,04 mg Hp., im Urin 1,05 mg, also im Stuhl ziemlich die 6fache Menge.

Im Sommer erholte Patientin sich gut, geringe Gewichtszunahme, Schlaf gut, doch tritt nach längerem Gehen bald Mattigkeit auf. Nach häufiger Besonnung gleichmässige Zunahme der Pigmentierung ohne Fleckenbildung im Gesicht. Panniculus nicht druckempfindlich. Beim Essen bald Gefühl der Völle, oft Blähungen; Stuhl fast immer spastisch. Der Urin hatte zeitweilig, besonders bei stärkerer Nervosität und Schmerzen im

rechten Hypogastrium, wieder dunkelrotbraune Farbe, im stärkeren Grade Anfang Oktober 1921. Eine Urinprobe vom 14. 10. 21 zeigte nur geringe Mengen Hp. (0,15  $\mu$ : 1000) und eine Spur Urobilinogen. Der röntgenologische Befund wurde eingehender in Assmanns Lehrbuch (247) behandelt unter Beigabe mehrerer guter Abbildungen.

Die akute genuine Hämatoporphyrurie ist also eine besondere, klinisch feststellbare Krankheit, welche sich auf der Grundlage eines Porphyrismus entwickelt.

Meine beiden 1920 beschriebenen Patienten erwiesen sich auch in der anfallsfreien Zeit als Porphyriker. Für das Bestehen einer (pathologischen) Hpurie auch in der anfallsfreien Zeit spricht ausser meinen Beobachtungen auch die Anamnese eines Falles von Snapper (Nr. 18), bei welchem der Urin schon  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Anfall eine dunklere Farbe gehabt habe. Die Hp.-ausscheidung kann allerdings auch zeitweilig unter die pathologische Grenze sinken, wie ich bei einer Patientin beobachtete. Auch die Vermehrung von Urofuszin und „Urobilin“ erreicht meist nur solche Grade, dass sie bei blosser Inspektion leicht übersehen und besonders von Laien nicht beachtet wird.

In einem meiner Fälle nahmen die nervösen Beschwerden zuzeiten der Dunklerfärbung des Urins zu.

Die Anwesenheit einer neuropathischen, resp. psychopathischen Komponente lässt sich in mindestens 35 % der Fälle annehmen; allein 4mal waren Psychosen vorhanden. Schlaflosigkeit, leichte psychische Erregbarkeit, die verschiedenen kleinen Leiden des Neurasthenikers und hysterisches Wesen sind besonders zu nennen.

Auf Hautpigmentationen ist wohl meist nicht genau geachtet worden. Ich habe sie in zwei Fällen als auffallendes Symptom notiert, bei einem Fall traten besonders im Gesicht grosse, unregelmässige, braune Flecken auf. Brown und Williams (251) erwähnen auch dunkle Haut mit stärkerer Pigmentation an Gesicht und Abdomen.

Dass eine Vermehrung des Enterohp. im Kot in der anfallsfreien Zeit besteht, habe ich ebenfalls nachgewiesen.

Für eine primäre konstitutionelle Veranlagung spricht ferner die Heredität, welche allerdings erst einmal, und zwar von Barker und Estes (249) beobachtet wurde. Wegen der Wichtigkeit der Beobachtung sei sie hier angeführt. Der Vater der Patientin hatte Morbus Basedow, die Mutter und ebenso die Grossmutter mütterlicherseits hatte Anfälle von Nausea, Erbrechen, epigastrischem Schmerz und Obstipation mit Veränderung der Urinfarbe während des Anfalles. Eine 18jährige Schwester starb 4 Jahre früher nach 9 Monate langer Krankenhausbehandlung an ähnlichen Erscheinungen. Bei einer 22jährigen Schwester, die mit Schmerzen im rechten Hypogastrium, Darmstörungen und Ausscheidung eines portweinfarbigem Urins erkrankte, ergab die Autopsie — ebenso wie beim Hauptfall — Dilatation von Magen und Duodenum. Eine dritte Schwester habe ähnliche Krankheitserscheinungen gehabt. Ich habe a. a. O. bereits betont, dass sich hier die Heredität eher auf den Porphyrismus, und nicht auf die Krankheitsanfälle bezieht, „für welche wohl bei allen Familienmitgliedern ein gleiches unbekanntes ätiologisches Moment anzunehmen ist.“ Bemerkenswert ist, dass diese Geschwister alle im gleichen Alter (18—22 Jahre) an akuter Hämatoporphyrurie meist

letal erkrankten, aber nicht zu gleicher Zeit, da mindestens 4 Jahre zwischen den einzelnen Erkrankungen liegen.

In meinen Fällen habe ich mehrere Familienmitglieder auf Hpurie untersucht mit negativem Erfolg.

Von anderen konstitutionellen Anomalien wurde Status lymphaticus [Barker und Estes (249)] erwähnt. Persistierender Thymus fand sich in Bostroems (250) Fall.

Eine Prädisposition nach Alter und Geschlecht lässt sich aus der geringen Zahl bisher bekannter Fälle nicht ableiten. Immerhin sei erwähnt, dass 61% der Fälle Frauen zwischen 17 und 47 Jahren betrafen.

**Krankheitsverlauf.** Die Kranken kommen zur Beobachtung im akuten Anfall mit äusserst heftigen Schmerzen, die oft nicht genauer lokalisiert, mehrmals aber als suprasymphysärer oder epigastrischer Schmerz angegeben werden; auch Schmerzen im rechten Hypochondrium [Bachlechner (248), Grund (256)] und der linken Nierengegend [Snapper (266)] werden beobachtet. Die erste Diagnose wird oft auf Appendizitis, Cholelithiasis, Nephrolithiasis, auch Ileus gestellt.

Der hypogastrische Schmerz kann nach Kreuz und Oberschenkeln [Schulte (265)], der epigastrische Schmerz nach den Schulterblättern ausstrahlen (eigene Beobachtung).

Bei der Palpation lässt sich Druckschmerz in der Regio epigastrica, aber auch an anderen, oft wechselnden Stellen konstatieren. Snapper (266) erwähnt Druckschmerz in der Nabelgegend.

Trotz der Schwere des Krankheitsbildes fällt bei der Palpation die Schlawheit der Bauchmuskulatur auf, welche differentialdiagnostisch von Bedeutung ist. Ferner ist das auch bei der Bleikolik feststellbare Symptom wichtig, dass man besonders bei psychischer Ablenkung selbst bei den heftigsten Schmerzen leicht und tief eindrücken kann. Dieser Umstand spricht schon dafür, dass die Schmerzen wahrscheinlich durch Darmspasmen ausgelöst werden.

Bei der Inspektion und Palpation ist besonders auch auf Kontraktion von Darmschlingen und die Dauer dieses Phänomens zu achten. Ich habe niemals Darmsteifungen beobachtet. Snapper sah einmal (Nr. 19) rechts über dem Nabel eine schmerzhaft, unregelmässige Schwellung, eventuell von einer kontrahierten Darmschlinge herrührend, die am folgenden Tage verschwunden war.

Erbrechen tritt fast immer (90%) und oft mit Gallebeimengungen auf. In dem gallehaltigen Mageninhalt wurde Hp. nachgewiesen [Snapper, Günther (36)].

Ferner findet sich noch als Hauptsymptom hartnäckige Stuhlverhaltung, auf die später noch eingegangen werden soll.

Die typische Trias: Darmkoliken, Erbrechen, Stuhlverhaltung ist in 64% der Fälle angegeben und wahrscheinlich in den meisten Fällen vorhanden.

Schüttelfrost wurde selten angegeben, öfters aber Fieber (50%), welches jedoch gewöhnlich keine hohen Grade erreicht.

Wenn wir jetzt auf die genauere Untersuchung des Magendarmkanales eingehen, so ist zunächst das Verhalten des Magens zu erörtern.

Die sekretorische Magenfunktion wurde normal gefunden (Snapper, Günther), oder einmal eine Hyperazidität von 80 Ges. Acid. [Stockton (267)] notiert. Die Magenentleerung kann behindert sein. Snapper erwähnt eine Röntgenuntersuchung, bei der allerdings nicht erwähnt wird, ob sie während des Anfalles stattfand; diese ergab normale Form und Entleerung des Magens. Calvert (252) erwähnt Hämatemesis.

Ich fand bei einem Fall (21 jähr. ♂) im Anfall grosse Magenblase, kein Magenplätschern. Die Röntgenuntersuchung ergab während der Bariummahlzeit sehr grosse Magenblase, Querlagerung des Magens, der Pylorus reicht auffallend weit nach rechts und scheint atonisch zu sein; Kontrastbrei ( $\text{BaSO}_4$ ) nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden auf ca.  $\frac{1}{3}$  entleert. In der anfallsfreien Zeit zeigt der Magen röntgenologisch normale Gestalt und deutliche Pylorusabschnürung; die Entleerung erfolgt in weniger als  $4\frac{1}{2}$  Stunden.

Bei dem 2. Falle (40jähr. ♀) wurde durch die Röntgenographie des Magens im Anfall folgendes festgestellt: Magen nach der Mahlzeit in Angelhakenform bis etwa zur Interspinallinie reichend, durch die vom tiefliegenden Colon transversum hoch aufsteigende und stark gefüllte Linealflexur median gedrängt und eingebuchtet; lebhaftige Magenperistaltik, gute Abschnürung des Pylorus, deutlich sichtbarer Bulbus duodeni. Nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden Magen halb entleert, nach 6 Stunden immer noch schmale Füllung des Magens, der durch das stark gasgefüllte Colon zusammengedrängt wird; nach 23 Stunden leer. In der anfallsfreien Zeit zeigt der etwas atonische Magen gute Peristaltik und Pylorusabschnürung; nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden geringer Rest, nach 7 Stunden leer. Röntgenbefund beim nächsten Anfall s. S. 704.

Wichtig ist nun der Fall Barker-Estes (249), welcher bei der Operation und auch Sektion eine auffallende Erweiterung des Magens und Duodenums ergab (Ileum kontrahiert).

Diese beobachteten Erscheinungen sind alle als sekundäre aufzufassen.

Die wichtigste Gegend bei der Untersuchung der akuten Hämato- porphyrie ist das untere Duodenum und der Anfangsteil des Ileums.

Hier sind wieder die Röntgenbefunde meiner Fälle zu erwähnen. Beim 1. Fall nach der Aufnahme der Mahlzeit schon starke Füllung des Duodenums, („Brei sammelt sich bereits nach dem 1. Bissen im Duodenum an“), Duodenum und obere Dünndarmschlingen kurze Zeit nach der Mahlzeit stark gestaut, der Brei ist nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden im wesentlichen in den prallgefüllten oberen Dünndarmschlingen angesammelt, noch nach 26 Stunden starker Breirest im Duodenum und oberen Dünndarmschlingen, nach 50 Stunden im Bulbus duodeni ein horizontal eingestelltes Flüssigkeitsniveau mit grosser Luftblase. Die Untersuchung des 2. Falles ergibt ziemlich starke und schnell eintretende Füllung des Duodenums bis zu dem stark gasgefüllten Colon transversum, welches die Passage zu hindern scheint; Kerckringsche Falten sehr deutlich erkennbar, nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden Duodenum in derselben Ausdehnung breit gefüllt, auch nach 6 Stunden „auffällig breite Füllung



des Duodenums“, nach 23 Stunden Duodenum und Dünndarm leer. In der anfallsfreien Zeit keine auffällige Füllung des Duodenums.

Die Passagehinderung ist ebenso, wie die Kolikschmerzen, auf Darmspasmen zu beziehen, welche besonders an unterem Duodenum und oberem Ileum lokalisiert zu sein scheinen. Die Kontraktionen können sich auch auf grössere Darmteile erstrecken. In dem Sektionsfall von Barker-Estes (249) kontrahierte das kontrahierte und leere Ileum zu dem stark dilatierten Magen und Duodenum. Einen ähnlichen Befund bei einer hp-sensibilisierten Maus habe ich S. 673 beschrieben. In Grunds Fall fiel bei einer wegen Appendizitisverdacht vorgenommenen Operation auf, dass die Därme „durchweg kontrahiert auf dem Hintergrunde des Bauches liegen“.

Das Kolon kann leer sein (Barker-Estes) oder eine atonische Obstipation mit starker Gasfüllung aufweisen. In meinem 1. Fall mit Colon meteorismus zu Beginn der Röntgenuntersuchung zeigten das Colon ascend. und der grössere Teil des Transversum nach 26 Stunden starke Füllung bei starker Gasblähung der Lienalflexur, nach 50 Stunden, ausserdem zahlreiche abgegrenzte Kontrastflecke in dem kontrahierten Descendens, nach 100 Stunden noch Rest im Cökum und starke Gasfüllung der Lienalflexur. Im anfallsfreien Stadium ergibt die Röntgenuntersuchung mit Darneinlauf normale Verhältnisse. Im 2. Fall fällt schon zu Beginn der Untersuchung die Gasblähung der Lienalflexur auf, nach 23 Stunden und 30 Stunden nur das Ascendens gefüllt, nach 48 Stunden starker Schatten im Ascendens und Anfangsteil des Transversum, nach 96 Stunden zusammenhängende Füllung von Ascendens und Transversum und Gas in Lienalflexur. Auch hier im anfallsfreien Stadium normaler Befund.

Die Darmspasmen und atonische Obstipation vom Ascendenstypus haben eine hartnäckige Stuhlverhaltung zur Folge, welche 1 Woche (Snapper) oder 10 Tage (eigene Beobachtung) dauern kann. Die Darmschleimhaut gerät in Mitleidenschaft, es findet sich blutiger Schleim im Kot (mehrere Fälle), es werden okkulte Darmblutungen (Snapper), aber auch blutige Diarrhöe (Ascoli) beobachtet.

An den inneren Organen sonst keine Besonderheiten. Das endokrine System zeigt speziell keine regelmässigen Veränderungen; 2 mal wurde geringe Schilddrüsenvergrösserung erwähnt (Snapper, Günther), einmal akute Schwellung der Thyreoidea (Barker-Estes). Leberfunktionsprüfungen ergaben normalen Befund (Snapper).

Die Blutuntersuchung ergibt nie Anzeichen von gesteigertem Hämoglobinabbau. Das normal gefärbte Serum ist frei von Hämatin und Hp. (Günther, Snapper), bei Untersuchung der klinisch möglichen Mengen. Snapper fand einmal wenig Bilirubin, vermehrten Cholestearingehalt (2,75:1000 statt 1,4—1,8) und während des Anfalles Vermehrung des gelben Luteinfarbstoffes. Die Wassermannreaktion war immer (8 Fälle) negativ.

Zytologisch fand sich 8 mal (36%) normaler Blutbefund, 3 mal Oligozythämie [Calvert (252), Ascoli (246), Löffler (257)], die wohl durch stärkere Darmblutungen, speziell in Calverts Falle durch Hämatemesis bedingt war.

Andererseits fand sich aber Erythrozytose in 4 Fällen, und zwar 5,5 [Günther (36)], 5,9 [Brown (251)] und 2mal über 7 Millionen [Campbell (253), Günther (36)]. Diese ist nach meinen Beobachtungen zwar während des Anfalles (ev. durch Wassermangel) am höchsten, aber auch nach dem Abklingen des Anfalles und in der anfallsfreien Zeit nachweisbar. Bei einem meiner Fälle war eine leichte zyanotische Gesichtsfärbung ausgeprägt; diese wurde auch von Ranking (264) und Grund (256) erwähnt.

Morphologisch verhalten die Blutzellen sich normal, keine Vermehrung der punktierten Erythrozyten [Snapper (266), Günther (36)]. Die Resistenz der Erythrozyten wurde einmal etwas vermindert gefunden (Snapper); ich fand sie normal. Leukozytenverhältnis normal.

Das Nervensystem braucht an der Erkrankung nicht immer beteiligt zu sein; auf seine Störungen wird später noch eingegangen.

Das Urogenitalsystem wird teils nervös-reflektorisch, teils durch toxische Reizung (Enterotoxine?) in Mitleidenschaft gezogen. Blasenstenismus wird mehrmals erwähnt, Pollakisurie einmal, und Ischurie kann auch in neurologisch nicht stärker komplizierten Fällen (Ranking, Calvert) vorkommen.

Das Hauptinteresse für den Diagnostiker hat der Urin. Die Urinmenge ist im Anfall vielleicht auch wegen reflektorischer Störungen gewöhnlich vermindert. Oligurie wurde in 12 Fällen festgestellt.

Geringe Albuminurie (32%) und Zylindrurie (36%) werden als Erscheinungen von toxischer Nierenreizung beobachtet. Das Fehlen von Eiweiss wird in 12 Fällen erwähnt, Glykosurie ist nie vorhanden.

Der Urin ist stets sauer und oft sehr stark sauer. Die Gesamtazidität entsprach in einem Falle etwa 1‰ HCl, die H-Ionenkonzentration nach Friedenthal-Salm betrug  $10^{-4.9}$ .

Die Farbe des Urins wird im Anfall als rotbraun, portwein-, malagafarbig usw. beschrieben. Die starke Dunkelrotfärbung des Urins erfolgt meist mit Beginn oder in den ersten Tagen des akuten Anfalles, in einem Falle wurde sie erst 7 Tage nach Beginn des Anfalles bemerkt. Im Verlaufe des Anfalles nimmt die Farbe nach anfänglichen quantitativen Schwankungen allmählich ab bis zu scheinbar normalem Verhalten. Wenn die Farbe schon heller geworden ist, lässt sich doch oft ein Nachdunkeln beobachten, welches auf Urobilinogen, Leuko-Hp., eventuell auch Urofuszin zu beziehen ist. Das Nachdunkeln erfolgt auch ohne Belichtung und ohne Luftzutritt, auch bei längerem Verweilen in der Blase (Schulte (265)). Urobilinvermehrung wird 10 mal erwähnt, ein braunes Pigment (wohl Urofuszin) ausserdem 5 mal. Das Auftreten einer Azetonurie in der Hungerperiode des akuten Anfalles ist nicht verwunderlich (vergl. meine Beobachtungen S. 705). Azetonurie fanden Barker-Estes mit gleichzeitigem Rückgang des Hp.-gehaltes in einem nervösen Anfall. Snapper schliesst aus der stark positiven Glykuronsäurereaktion des Urins auf normale Leberfunktion.

Hämoglobin oder Hämatin fehlen stets im Urin, auch Bilirubin wurde nie festgestellt.

Uro-Hämatoporphyrin ist in allen Fällen nachgewiesen. Auf der Höhe des Anfalles erfährt die Hp.-ausscheidung zweifellos eine Steigerung.

Der Verlauf der quantitativen Ausscheidung eines Falles von der 3. Erkrankungswoche ab findet sich in einem Diagramm meiner Arbeit 1920 (Arch. kl. Med. 134). Die Hp.-Kurve hat in der 8. Woche den Verlauf, den sie auch in der anfallsfreien Zeit mit zeitweiligen geringen Steigerungen hat.

Bezüglich der spezielleren Verhältnisse sei auf meine frühere Arbeit, sowie die von Löffler (257) verwiesen.

Die Vermehrung des Urobilins ging in meinen Fällen etwa der des Hp. parallel. Der native Urin zeigt gewöhnlich das Wärmespektrum, in dicker Schicht (80 cm) fand ich mit einer besonderen Methode (cf. S. 634) einen Streifen bei 640—630.

Bei längerer Beobachtung fand ich Indikan zuweilen in Spuren. Die Rosenbachsche Probe war mitunter positiv.

Die Stuhluntersuchung ergibt oft spastischen, kleinknolligen Kot mit Beimengungen von blutigem Schleim. Mitunter werden auch Diarrhöen beobachtet [Campbell (253), Thornton (269), Ascoli (246)], in letzteren beiden Fällen mit Blut. Die Untersuchung der Darmbakterienflora [Bachlechner (248), Günther (36)] zeigte mikroskopisch keine Besonderheiten.

Entero-Hämatoporphyrin ist in den, darauf untersuchten Fällen (8) meist vorhanden, nur Schulte (265) konnte den Farbstoff nicht finden und Snapper (266) hatte einmal ein negatives Resultat. Die mit dem Stuhl ausgeschiedenen Hp.-mengen sind sogar gewöhnlich beträchtlicher als die im Urin. In meinen Fällen fand sich stets eine vermehrte Ausscheidung mit dem Stuhl bis zur 6fachen Menge. Löffler gelang es, den Methylester des EnteroHp. darzustellen; dabei wirkte die Beimengung eines braunen Pigmentes störend. Urobilin ist sehr reichlich vorhanden. Die EnteroHp.-menge erfährt auch im Anfall eine Steigerung.

Die akuten Anfälle der Hämatoporphyrurie können sich im Laufe von mehreren Jahren öfters (in 50%) wiederholen; einmal wurden 7 Attacken gezählt [Grund]. 9 Fälle scheinen nach Abschluss der ärztlichen Behandlung in Heilung übergegangen zu sein. Meine Fälle unter diesen haben bis jetzt auch einen günstigen Verlauf.

Leider droht aber diesen Fällen immer eine Gefahr. Die Erfahrung lehrt, dass doch bei öfteren Wiederholungen der Attacken schliesslich ein ungünstiger Ausgang erfolgen kann. Diese ungünstige Wendung tritt in solchen Fällen ein, welche eine stärkere Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems erkennen lassen.

Das Nervensystem kann in geringem Grade auch bei den günstigen Fällen beteiligt sein.

Ich fand bei einem Fall hysterischen Zonen entsprechende, leichte Sensibilitätsstörungen, Extremitätenschmerzen, Schlaflosigkeit, im anderen Fall, der übrigens einer neuropathischen Familie angehört, eine suprasymphysäre hyperalgetische Zone, Schlaflosigkeit, psychische Depressionen mit Neigung zum Weinen, Schlaflosigkeit und im nächsten Anfall auch eine Psychose. Es werden auch epileptiforme Anfälle [Brown] und Delirien erwähnt.

Leichte Polyneuritis-symptome steigerten sich im Schultes Fall zu symmetrischer Radialislähmung. Bachlechners Fall hatte beim ersten Anfall Extremitätenkrämpfe und eine 2 Tage dauernde Amaurose, einige Wochen später Paresen der Hände, bei einem späteren Anfall symmetrische partielle Entartungsreaktion im Radialisgebiet mit Atrophien, Parästhesien im rechten Peronäusgebiet, geringen Patellar- und Fussklonus. Grund fand bei mehreren Anfällen polyneuritische Symptome, beim zweiten symmetrische Lähmung im Radialis- und Ulnarisgebiet mit E.A.R. und Lähmung der Schultermuskulatur mit Atrophie. Diese leichteren nervösen Symptome sind aber meist gewissermassen Nebenerscheinungen der intestinalen Störungen. Lähmung der Arme mit E.A.R., Druckempfindlichkeit der Nervenstämmen und positiven Laségue erwähnt van Straaten (268).

Der auch mögliche letale Verlauf der Krankheit erfolgt unter dem Symptomenbilde der aszendierenden Paralyse. Die Häufigkeit dieses tödlichen Ausgangs würde nach dem vorliegenden Materiale zu 50% zu berechnen sein. Wenn man aber in Erwägung zieht, dass wahrscheinlich der grössere Teil der Fälle nicht richtig symptomatisch erkannt worden ist und speziell die interessanten Krankheitsbilder der aszendierenden Paralyse zur Publikation anregten, kann man wohl annehmen, dass die Mortalität dieses überhaupt sehr seltenen Leidens den angegebenen Prozentsatz bei weitem nicht erreicht.

Es treten unter Zunahme der polyneuritischen Symptome Lähmungen der Extremitäten, oft erst der Beine, Lähmung der Sphinkteren, des Schluckmechanismus, der Stimmbänder [Grund, Löffler] Fazialisparese [Grund, Löffler, Bostroem], Abduzensparese und Ptoxis [Bostroem (250)], Optikusneuritis [Stockton (267), Cheyne-Stokes-Amung, Zwerchfelllähmung ein.

Die Sehnenreflexe erlöschen, Babinskis Phänomen ist nicht [Löffler, Snapper], oder einseitig (Snappers 2. Fall) vorhanden. Die Muskulatur ist hypotonisch [Löffler].

Die Pupillenreflexe sind normal [Ascoli], zweimal wird Mydriasis erwähnt [Campbell, Stockton], einmal [Campbell] Nystagmus, der während der epileptiformen Anfälle mit klonischen Zuckungen der Gesichts- und Nackenmuskulatur unter Verengerung der Pupillen verschwand.

Zu Beginn der Nervenerkrankung können Neuralgien ohne Sensibilitätsstörungen bestehen [Snapper]; auch zur Zeit ausgedehnter Lähmungen brauchen keine Sensibilitätsstörungen [Löffler] vorhanden zu sein.

Von psychischen Störungen wird schreckhaftes Wesen [Stockton], Manie [Campbell] und Delirium [Ascoli] genannt. Die psychotisch erblich belastete Patientin Bostroems zeigte melancholisch-hypochochondrisches Wesen und Halluzinationen.

Die aszendierende Paralyse kann in wenigen Tagen zum Tode führen, und wenn der Verlauf der ganzen Hämatoporphyrinerkrankung ein sehr stürmischer ist und die Paralysesymptome sehr bald eintreten, so kann die ganze Erkrankung bis zum Exitus sich im Laufe einer Woche abspielen.

In Ascolis (246) letalem Falle scheint sogar die Dauer der ganzen Krankheit nur 4 Tage betragen zu haben.

Nach Angaben verschiedener Autoren beträgt die Gesamtdauer des akuten letalen Anfalles, resp. (in Klammern angegeben) des letalen Verlaufes seit Beginn der nervösen Erscheinungen nach Tagen: 9 (resp. 6) Grund; 13 (4) Campbell; 21 Bostroem; ca. 24 (10) Stockton; ca. 25 Ranking. Andere Fälle haben einen protrahierteren Verlauf mit geringen Remissionen. Löfflers Fall endete nach etwa 6 Wochen.

Die Lumbalpunktion ergab keine Abweichung von der Norm [Bostroem, van Straaten, Löffler].

Die **pathologische Anatomie** hat auf Grund der sieben Sektionsfälle keine eindeutigen Resultate gefördert.

Die Bauchorgane zeigten Hyperämie [Löffler (257)]. Magen-erosionen [Barker (249)] und eitrig-schleimhautbeläge des Kolons [Grund (256)] wurden gefunden. Der Pylorus durchgängig, im Duodenum wenig galliger Inhalt (Löffler).

Die Leber zeigte Fettinfiltration [Löffler], fettige Degeneration [Barker], Siderosis mit feinem, verteiltem Eisenpigment und teilweise besonders an Gallenwege gebundenem Formalinpigment [Grund], keine Siderosis [Snapper], violette Färbung [Snapper]. Die Galle war in Löfflers Fall „dunkel“.

Die Nieren waren fettig degeneriert [Barker], hyperämisch [Campbell], die Glomeruluskapillaren stark injiziert [Löffler]. Nieren, Nebennieren und Leber fand Pol [Bostroem (250)] mikroskopisch normal. Grunds Fall hatte Schrumpfnieren.

Wichtig ist nun der Sektionsbefund Hedingers bei Löfflers (257) Fall. Es fand sich in den geraden Kanälchen, hauptsächlich in den dünnen Schenkeln der Henleschen Schleifen (zum Teil in den Epithelien, teils im Lumen), ein braunrotes, körniges, teilweise scholliges Pigment. Eine Pigmentation der Nieren erwähnt auch Barker (249), eine violette Färbung Snapper (266).

Dieser Befund ergibt eine interessante Parallele zum Porphyrismus, welcher sehr selten bei gesunden Schlachttieren gefunden wird. Es fand Colberg (zit. Schmey) ein gelbbraunes körniges Pigment in den Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen, Schmey (240) ein nach Farbe und Form gleichartiges Pigment in den Epithelien und dem Lumen der Sammelröhren der Nieren.

Das Pankreas war normal [Snapper] oder angeblich fettig degeneriert [Barker], auch die Nebennieren waren normal [Snapper] oder zeigten Degeneration der Rindeneithelien [Campbell].

An der Milz wurde normaler Befund [Löffler, Bostroem], Siderosis [Grund] und violette Färbung [Snapper] angegeben.

Kolloidstruma erwähnt Barker. Das Herz war in Grunds Fall hypertrophisch, in Barkers Fall angeblich auch fettig degeneriert.

Das Nervensystem wurde besonders anatomisch untersucht, da alle Fälle unter dem Bilde der ascendierenden Paralyse verliefen.

Das Rückenmark zeigte normalen Befund [Snapper-Brouwer (266)], nur leichte Hyperämie [Löffler], akutes Ödem des Halsmarkes [Grund].

In Bostroems (250) Fall fanden sich „umfangreiche Erkrankungen der Ganglienzellen, namentlich in den Vorderhörnern in der ganzen Ausdehnung des Rückenmarks, während entzündliche Erscheinungen fehlten“. Die geschwollenen Ganglienzellen zeigten homogenes Zentrum und einen peripheren Saum aus körnigen Massen; einzelne waren kaum färbbar. Die Ganglienzellen der Hinterhörner waren normal. Es fand sich ferner eine Degeneration von Spinalganglienzellen (Blähung, homogenes Plasma), eine „schwere akute Zellerkrankung im Sinne von Nissl“, Vermehrung und Wucherung der Kapselzellen. An den Gefässen fanden sich keine entzündlichen Erscheinungen.

Die Nerven boten in Löfflers Fall ausser leichter Hyperämie keinen abnormen Befund. Snapper erwähnt Degenerationserscheinungen, Grund Neuritis des Nerv. radialis, ulnaris und in geringerem Grade des Nerv. medianus, mit Atrophie der entsprechenden Skelettmuskeln.

Markhyperplasie der Knochen wurde von Barker beschrieben.

Über Hämatoporphyrinablagerungen in verschiedenen Geweben liegen keine Untersuchungen vor. Löffler erwähnt leichte Braunfärbung der Rippenknorpel. Eine Hämatoporphyrinpigmentation der Knorpel ist hier kaum zu erwarten, dagegen muss auf Knochenpigmentationen geachtet werden.

**Ätiologie.** Wir sind zu der Erkenntnis gelangt, dass die akute Hämatoporphyrinose auf der Basis des konstitutionellen Porphyrismus entsteht, dessen Wesen noch genauer zu erforschen ist. Wenn wir von dieser Tatsache ausgehen, bleibt immer noch zu erklären übrig, welche Momente die akute Erkrankung auslösen.

Es steht fest, dass im akuten Anfall im Harn und Kot eine beträchtliche Steigerung der Hämatoporphyrine ausser derjenigen des Urobilins und ev. Urofuszins eintritt. Ist nun diese Steigerung ein sekundäres Symptom des Krankheitszustandes oder wird der Anfall durch toxische Wirkung des in vermehrten Mengen vorhandenen Hämatoporphyrins bedingt?

Dass eine toxische Wirkung der Hämatoporphyrine auf den Darm möglich ist, wurde im vorigen Abschnitt (S. 673) eingehend erörtert. Mein Befund an der sensibilisierten Maus (S. 673) zeigt, dass auch gleichsinnige Motilitätsstörungen des Darmes, wie im Anfall der Hämatoporphyrinose, mit gleichzeitiger Schädigung des Nervensystems (Paresen, tetanische Krämpfe) auftreten können. Diese Möglichkeit besteht also, wenn auch beim Menschen kein direkter Beweis vorliegt. Es ist andererseits daran zu erinnern, dass beim Menschen grössere Gaben Hp. per os keine krankhaften Störungen verursacht haben. Ausserdem habe ich (36) darauf hingewiesen, dass auch gegen die Annahme einer toxischen Wirkung des Hp. Bedenken auftauchen, „wenn man die kongenitale Form der Hämatoporphyrinose in Betracht zieht, bei welcher ja bei hoher Konzentration des Enterohämatoporphyrins keine derartigen Erscheinungen auftreten“.

Die Erfahrung, dass hier keine „toxischen“ Darmerscheinungen auftreten, ist aber genau so rätselhaft wie die andere, dass bei der

akuten Hämatorporphyrie keine Photosensibilisierung trotz des zweifellosen Kreisens von Hämatorporphyrin im Organismus eintritt.

Dies ergibt sich aus den anamnestischen Erhebungen und Belichtungsversuchen mit Sonnenlicht und ultravioletter künstlicher Bestrahlung [Bachlechner (248), Günther (36), Snapper (266)]. Wenn es sich herausstellen sollte, dass in peripheren Geweben eine Ablagerung von Hp. stattfindet, so ist dann jedenfalls das Pigment nicht in sensibilisationsfähiger Form vorhanden (vgl. S. 674).

Die Belichtung hat natürlich auch keinen Einfluss auf die Hp.-bildung. Bachlechner setzte seinen Patienten 48 Stunden in einen Dunkelraum, ohne eine Veränderung der Hp.-ausscheidung zu finden. Dass aber das bei akuter Hämatorporphyrie gefundene Hp. sensibilisierungsfähig ist, wurde sowohl von Grund (256) als von mir an Mäusen erwiesen. Auch gegen Röntgenstrahlen besteht keine Überempfindlichkeit.

Die Entstehung der akuten Hämatorporphyrie erklärt sich Snapper (266) durch krankhafte Entartung der retroperitonealen Nervenflechte und sekundäre abnorme Funktion der Leberzellen, so dass ein Teil des Hb. (anstatt zu Bilirubin) zu Hp. umgeformt und als solches ausgeschieden wird; eine weitere Folge seien Koliken nach Art der Nebennierenkoliken und hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut.

Die Theorien über Hp.-genese wurden oben eingehend besprochen. Eine Entstehung durch gesteigerten und veränderten Hämoglobinabbau an anderen Stellen des Körpers, besonders durch gesteigerten Erythrozytenzerfall, erscheint auch speziell bei Betrachtung dieses Krankheitsbildes unwahrscheinlich. Anämie wurde nur selten und jedenfalls als sekundäre Erscheinung bei Blutungen beobachtet.

In Calverts (252) Fall wurde während des Bestehens der Hpurie ein Rückgang der wohl durch Hämatemesis bedingten Anämie beobachtet. Ausserdem wurde sogar in 4 Fällen eine Erythrozytose gefunden, die nicht nur durch Wasserverlust im Anfall bedingt ist. In meinen Fällen besteht auch in der anfallsfreien Zeit eine Vermehrung der Erythrozyten über die Norm; Zeichen von vermehrter Regeneration der Blutzellen waren nicht vorhanden. Übrigens habe ich auch bei primärer Hyperglobulie (s Tabellen) keine pathologische Hp.-vermehrung gefunden.

Bezüglich der toxischen Genese kommt ausser der hypothetischen Wirkung von Enterotoxinen besonders der Einfluss exogen zugeführter Gifte in Frage, auf die besonders im folgenden Abschnitt und bei der Differentialdiagnose hingewiesen wird. Wenn wir alle Möglichkeiten, besonders Blei, Schlafmittel etc. ausschalten, so kommen wir eben zu der Diagnose der kryptogenetischen, genuinen Form der akuten Hämatorporphyrie. Zuweilen können wir das Bedenken doch nicht unterdrücken, dass ein exogen zugeführtes Gift eine Rolle spielt, da ja die Erscheinungen der im Folgenden zu schildernden akuten toxischen Hämatorporphyrie die gleichen sind. Besonders die beiden Fälle von Ranking und Pardington (264) sind in dieser Beziehung verdächtig, da die beiden Fräuleins in einem Hause wohnten und etwa zur gleichen Zeit erkrankten. Ich habe bereits 1911 betont, dass hier eine Vergiftung oder Infektionskrankheit als auslösende Ursache mit ziemlicher Sicherheit angenommen

werden kann. Eine eigenartige Duplizität der Fälle ist es nur, dass gerade zwei Neuropathen (die eine mit nervösen Reizerscheinungen, die andere mit Demenz) und Porphyriker in demselben Hause wohnten. Es ist daher noch nach einem unbekanntem Toxin zu suchen, welches vielleicht eine Rolle spielen kann.

Eine ebenso grosse Unsicherheit, wie bezüglich der Entstehung der Hp.-vermehrung, besteht bezüglich der anderen pathologischen Erscheinungen der Hämatoporphyrurie.

Wenn wir uns die Darmspasmen durch Enterotoxine und eventuell durch Hp. verursacht vorstellen, so bleiben wir bei diesem Glauben, bis wir etwas Besseres dafür finden. Krankhafte Entartung der retroperitonealen Nervengeflechte [Snapper (266)] und im allgemeinen „Toxämie“ [Barker-Estes (249)] befriedigt den ätiologischen Forscherdrang auch nicht mehr. Die Erklärung, dass — wie aus der Anamnese oft wahrscheinlich — die spastischen Erregungszustände des Darmes durch psychischen Schock (Ärger, Schreck) ausgelöst werden könnten, habe ich früher ziemlich abgelehnt unter Hinweis darauf, dass viel eher ein koordinierter Parallelismus zwischen gesteigerter Erregbarkeit des Darmes und der Psyche anzunehmen sei.

Die ausserordentlich heftigen Schmerzen der akuten Hämatoporphyrurie sind durch Darmspasmen bedingt. Durch die bei Koprostase sich bildenden Enterotoxine kann wohl eine toxische Nierenschädigung erfolgen.

Ein primärer pathologischer Zustand des Nervensystems liess sich auch nicht mit Sicherheit nachweisen, da die pharmakologische Prüfung keine sehr deutlichen Ausschläge gegeben hat; immerhin ist eine gesteigerte Erregbarkeit von Teilen des Vagussystems denkbar. Man vergleiche die Prüfungsergebnisse meiner beiden Fälle (l. c. 36, S. 263, 275).

Bezüglich der Entstehung der ascendierenden Paralysen kann man auch nur die Bildung endogener Toxine vermuten, welche eine besondere Affinität zum Nervensystem haben.

Die Sexualfunktion scheint bei weiblichen Patienten als konditionelles Moment eine Rolle zu spielen. In Monros (260) atypischem Falle traten die Urinsymptome zuerst vor dem 1. Partus auf, Bostroems (250) Patientin erkrankte nach dem 3. Partus. Bei meiner Patienten erfolgte der letzte Anfall einige Tage vor der Menstruation, so dass sie selbst zunächst an Menstruationsbeschwerden dachte.

Die stärkere Pigmentierung der Kranken wurde als Symptom des Porphyrismus isoliert. Ich erinnerte bereits a. a. O. daran, dass sich in der grossen konstitutionellen Gruppe der Neuropathen ausser den Porphyrikern unter anderem auch viele chronische Obstipanten befinden, welche nach eigenen Erfahrungen öfters eine Neigung zu stärkerer Pigmentierung erkennen lassen und wohl in der Mehrzahl dunkelhaarig sind. Dabei wies ich auf eine Behauptung von Laue hin, dass diese bei schwerer chronischer, durch Autointoxikation bedingter Obstipation bestehende Pigmentation nach Beseitigung der Motilitätsstörung des Darmes verschwinde.

Die Differentialdiagnose der genuinen ac. Hämatoporphyrurie wird im Zusammenhang mit der toxischen Form besprochen.



Es sollen hier nur einige atypische Fälle und ihre Beziehung zur genuinen akuten Hämatorporphyrie näher erörtert werden.

Es sind Fälle von Hp.-ausscheidung im Urin bei paroxysmaler Hämoglobinurie beschrieben worden. Wenn es sich um nicht ganz einwandfreie Untersuchungen handelte, könnte man an eine Verwechslung mit Methb. oder Hämatin denken; auch Uroerythrin wurde in der anfallsfreien Zeit der Hämoglobinurie festgestellt [Riva (92)]. Für das Vorkommen einer Hpurie im Intervall einer paroxysmalen Hburie ist aber Garrod (26) Gewährsmann; nur ist nicht genau ersichtlich, ob es sich um eine über die normalen Grenzen gehende pathologische Vermehrung handelt. Es ist aber möglich, dass hier ebenso wie in einem Hpurie-Falle Monros (261) (von mir 1911 als Nr. 14 referiert) die konstitutionelle Anomalie des Porphyrismus vorliegt, die durch zeitweilige Anfälle von Kältehäoglobinurie kompliziert ist. In Monros Fall trat ausserdem mitunter Glykosurie auf. Bei einer sicher festgestellten Kältehäoglobinurie [Querner (263)] mit positiver Wassermannreaktion wurde auf der Höhe des Anfalles ausser Hb. und Ht. angeblich auch Hp. festgestellt; auch hier ist nichts näheres über die Art der Feststellung und den Grad der Hpurie bekannt. Ganz eigenartig ist eine Beobachtung von Pal (261 a), die bis jetzt nicht wieder von anderer Seite bestätigt worden ist, über eine Hpurie bei einem Patienten, der früher Malaria und Lues hatte, der an keiner Kälteburie litt, wohl aber an einer Affektion, die man als paroxysmale Kältehämatoporphyrinurie bezeichnen müsste; die Feststellung des Hp. ohne nähere Angaben („in reichlicher Menge“) erfolgte im Institute E. Ludwigs. Bei der Seltenheit beider Zustände wäre die Kombination von Porphyrismus und Kältehäoglobinurie eine bedeutsame Tatsache. Auch auf Beziehungen zur „Marschhäoglobinurie und zur Myoglobininurie des Menschen und der Zugtiere, die ich Virch. Arch. 230 näher erörtert habe, ist fernerhin zu achten. Bei letzteren Formen können auch Schmerzen auftreten, die aber mit denen der akuten Hämatorporphyrie keinerlei Ähnlichkeit haben. Eine genaue Rubrizierung der fraglichen Hpurie-Fälle ist vorläufig nicht möglich.

Ferner gibt es Beobachtungen, welche die Frage nahelegen, ob Beziehungen zwischen akuter Hämatorporphyrie und periodischem, mit Azetonämie verbundenem Erbrechen der Kinder bestehen. Dieses mit allgemeinen neuropathischen Symptomen (hysterisches Syndrom Fischls) verbundene Leiden zeigt typische Anfälle hartnäckiger Obstipation (Hecker). Ein unter den Hpyrie-Fällen (1911) als Nr. 9 angeführter, von Monro (259) nur kurz beschriebener Fall (7 jähr. ♂) ist möglicherweise eine Kombination von periodischer Azetonämie und akuter Hpyrie. Übrigens war auch bei dem typischen Falle akuter Hämatorporphyrie von Barker-Este (249) Azetonämie vorhanden. Bei fünf daraufhin untersuchten Fällen wurde allerdings Azetonurie vermisst. Ich habe meine Fälle häufig auf Azetonurie untersucht mit negativem Ergebnis.

Als **Therapie** sind bis jetzt keine sicher begründeten aussichtsreichen Massnahmen zu empfehlen. Opium und Morphinum sind die einzigen lindernden Mittel, Atropin versagt im Anfall. Alkalitherapie muss vorläufig versucht werden.

Die richtige Diagnosestellung verhindert einen unnötigen chirurgischen Eingriff. Bei häufigen schweren Rezidiven könnte man vielleicht versuchen, durch partielle Vagusresektion analog dem Vorgehen von Bircher bei schweren nervösen Magenaffektionen eine Besserung zu erzielen.

In weiteren Fällen kann versucht werden, durch Lagerung des Patienten besonders in Rechtslage oder Bauch- und Knieellenbogenlage eine Besserung der abdominalen Beschwerden zu erzielen.

### Literatur.

245. Abderhalden, E., Fall von Porphyrinurie. Zeitschr. f. phys. Chem. 1919. 116. p. 178.
246. Ascoli, V. R., Accadem. med. di Roma. Sedut. ord. 22. 12. 1907. Il Policlinico 1908. III. p. 84.
247. Assmann, H., Röntgen-Diagnostik. Leipzig 1921.
248. Bachlechner, Über Hämatoporphyrinurie. Diss. Erlangen 1914.
249. Barker, Lewellis (Baltimore) and Estes, Family hpuria and its assoc. with chron. gastro-duoden. dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis. Journ. amer. med. assoc. 1912. 59. p. 718. (Die angekündigte ausführliche Publikation ist nach brieflicher Mitteilung unterblieben).
250. Bostroem, A. (Nervenklin. Rostock), Über toxisch bedingte aufsteigende Lähmung mit Hämatoporphyrinurie. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psychiat. (Alzheimer-Lewandowsky) 1920. 56. p. 181—212.
251. Brown, Langdon und Williams, Recurrent haematop. with toxic sympt. not due to sulphonal. Lancet 1909. I. 1105.
252. Calvert, J., Case of haematoporphyrinuria not due to sulphonal. Transact. clin. soc. Lond. 1901. 34. p. 41 und Lancet 1900. II. p. 1807.
253. Campbell, Keith, Case of Hpurie. Journ. of mental science 1898. 44. p. 305.
254. Copeman, S. M., Path. soc. Lond. ref. Lancet 1891. I. p. 196.
255. Dana, C. L., The metabolic changes in hpuria. Amer. Journ. med. science 1911. 141. p. 247. ref. Zentralbl. f. Stoffwechselk. 1911. p. 420.
256. Grund, G., Über Hämatoporphyrinurie mit Polyneuritis. Zentralbl. f. inn. Med. 1919. 116. p. 178.  
Günther, H., l. c. Nr. 33 und 36.
257. Löffler, W., Über Porphyrinurie mit akut. aufsteigender Paralyse. Korrespond.-Blatt schweiz. Ärzte 1919. Nr. 49. p. 1871.
258. Derselbe, Über die bei akuter Porph. im Harn und Kot auftretenden Porphyrine. Biochem. Zeitschr. 1919. 98. p. 105.
259. Monro, T. K., On hpurie not due to sulphonal. Quart. Journ. of med. 1907. I. 49.
260. Derselbe, Further case not due to sulphonal. Ibid. 1910. 4. p. 33.
261. Derselbe and Borland, Hpurie not due to dongs etc. Glasgow med. Journ. Febr. 1911.
- 261a. Pal, J., Paroxysmale Hpurie. Zentralbl. f. inn. Med. 1903. 24. p. 601.
262. Parsons, A. R., Fatal case of portwine-colored urine. R. Acad. of Ireland 26. 3. 09. Lancet 1909. I. 1112.
263. Querner, Paroxysm. Hpurie. Ärztl. Ver. Hamburg 18. 12. 1917. Deutsch. med. Wochenschr. 1918. p. 447.
264. Ranking and Pardington, Two cases of Hp. in the urine. Lancet 1890. II. 607.
265. Schulte, Über Hpurie. Arch. f. klin. Med. 1897. 58. p. 313.
266. Snapper, J., Kolieken met porphyrinurie. Tijdschr. Geneesk. 1920. p. 1233.
267. Stockton, C. H., Case of acute asc. Paralysis, showing hpuria. Amer. Journ. med. assoc. (Philad.) 1900. 120. p. 36.
268. van Straaten, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1920. II. 2539. (ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1921. p. 210).
269. Thornton, Lestock, Case of hpuria not due to sulphonal. Lancet 1904. II. p. 888.

## b) Haematoporphyrria acuta toxica.

Die toxische Hämatorporphyrie ist von der genuinen Form zu trennen, weil bei dieser Form ein bekanntes kombinatorisches oder auslösendes Moment hinzukommt. Es wird nochmals ausdrücklich hervorgehoben, dass die Bezeichnung „toxica“ nicht im Sinne einer bestimmten Ursache gebraucht wird, sondern lediglich die bereits angegebene Beziehung andeuten soll. Abgesehen von dieser Beziehung ist das Symptomenbild im allgemeinen dasselbe, wie bei der genuinen akuten Hämatorporphyrie, so dass im Text vielfach kurze Hinweise auf erstere Form genügen. Als toxische Momente kommen hauptsächlich chronischer Gebrauch von Sulfonal, Trional, Veronal, ferner Saturnismus und Typhusinfektion in Frage.

## α) Haematoporphyrria ac. tox. sulfonalica.

Die Sulfonalhämatorporphyrie zeichnet sich durch die grösste Kasuistik aus, da sie seit den ersten Hinweisen durch Stokvis [(323) 1889], Hammarsten (290), Salkowski [(317) 1891] u. a. bis jetzt 66 Fälle umfasst.

Die mir nicht zugänglichen Fälle von Petit und Westermarck sind nicht mitgerechnet. Der Fall Hedins (295) gehört nach brieflicher Mitteilung des Autors hierher; die Patientin hatte Sulfonal genommen, hatte Hp., Leuko-hp., Urobilin, sowie Leukozyten und granulirte Zylinder im Harn und starb bald darauf. Weitere klinische Daten sind über den Fall nicht bekannt. Der Fall von Tailley (325) hatte keine Hpurie.

Eine Prädisposition des weiblichen Geschlechtes ist in demselben Grade, wie bei einer früheren Bearbeitung zu erkennen, denn es finden sich nur 8,3% Männer. Ich habe es bereits früher für unwahrscheinlich erklärt, dass die Zahl der Sulfonal brauchenden Frauen diejenige der Männer im Verhältnis 12:1 übertrifft. Es wurde auch vergleichsweise bei der Trionaltherapie durch Beyer (332) beobachtet, dass verschiedene (nicht zur Hämatorporphyrie gehörige) unangenehme Erscheinungen bei Frauen nach weit geringeren Trionalmengen auftreten als bei Männern. Ich habe früher auf analoge Verhältnisse der sexuellen Disposition bei der Hepatitis hingewiesen; an akuter parenchymatöser Hepatitis und an toxischer akuter Hämatorporphyrie erkranken häufiger Frauen, an chronischer Hepatitis und (soweit sich aus der geringen Zahl der Fälle schliessen lässt) an kongenitaler Hämatorporphyrie mehr Männer. Dieser Vergleich soll aber keine Beziehungen der Hämatorporphyrie zur Leberinsuffizienz präjudizieren. Eine „besondere Disposition“, die ich bereits 1911 speziell bei der Sulfonalhpyrie angenommen habe, besteht also in erhöhtem Masse beim weiblichen Geschlecht.

Da der Sulfonalgebrauch (der jetzt übrigens aus der Mode gekommen ist) in früheren Lebensjahren selten sein dürfte, ist die Bevorzugung der späteren Jahrzehnte begreiflich. Die Altersverteilung ist nach den betreffenden Angaben folgende:

Lebensdekade	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
Zahl der Patienten	0	4	11	5	9	3	1

Das Maximum liegt also vermutlich in den mittleren Lebensjahren.

Die Erkrankung tritt nur nach längerem Gebrauche des Mittels auf. Gewöhnlich wurden ja Tagesdosen von 1 g gegeben. Selten

finden sich Angaben, dass schwere Erscheinungen schon nach einer Gesamtdosis von 10—20 g aufgetreten seien [Hearder (294), Erbslöh (282), Pförtner (311), Alexander (270)]. Die allgemeine Erfahrung zeigt, dass erst nach chronischem Sulfonalismus, oft erst nach mehreren Jahren, die Hpurie erscheint. Es seien mehrere Einzelberechnungen genannt, welche sich auf die Gesamtsulfonalmenge in Grammen, resp. (in Klammern) die Anzahl der Tage beziehen: Bresslauer 480 (192), 450 (209), 449 (282), Quincke > 740 (740), Herting 388 (402), Bampton < 360 (360), Hotchkis ca. 200 (150). Der Fall von Schumm-Hauptmann (293) hatte 20 Jahre lang viel Sulfonal genommen.

Der **Krankheitsverlauf** entspricht völlig dem oben beschriebenen der akuten genuinen Hpyrie.

In 29 Fällen finden sich genauere klinische Angaben. Der Anfall beginnt plötzlich mit äusserst heftigen Darmspasmen.

Die typische Trias: Darmkolik, Erbrechen, Stuhlverhaltung findet sich 14 mal angegeben.

Der abdominale Schmerz ist diffus oder wird z. B. in Bampton's Fall in das linke Hypogastrium lokalisiert.

„Ekelempfindung süsslicher Art“ während des Anfalls erwähnt Kober (303).

Schüttelfrost wurde niemals angegeben, das Bestehen von Fieber 3 mal, das Fehlen 4 mal.

Besondere Organveränderungen wurden im Kolikstadium nicht gefunden.

Ein Hinweis auf Porphyrimus sind Hautpigmentationen. In Müllers (308) Fall, der einem Morbus Addison glich und zur Heilung kam, waren die Pigmentationen über den ganzen Körper, besonders Stirn, Gesicht, aber auch auf die Schleimhaut der Wangen und des Gaumens verbreitet. Bresslauer (277) erwähnt punktförmige Hauthämorhagien, Alexander (270) Blasenbildung an verschiedenen Körperteilen.

Blutuntersuchungen wurden selten vorgenommen. Taylor (324) und Schumm (105) geben subnormalen Befund an (ca. 4 Mill. Erythroz.); Stokvis (323) erwähnt „Anämie“. Im Blutserum konnte Schumm kein Hp. finden. Taylors Angabe, aus dem Blutplasma post mortem Hp. gewonnen zu haben, ist nicht einwandfrei.

Das grösste Interesse beansprucht auch hier die Untersuchung des Harns.

Die Farbe ist rötlich, rotbraun, „portweinartig“, bis schwärzlich. Im Falle Hertings (297) wurde der rotbraune Urin nach 48 Std. fast schwarz, 10 Tage nach dem Aussetzen des Sulfonals ziegelrot.

Wenigstens 5 mal bestand beträchtliche Oligurie, die saure Reaktion des Harns wird 10 mal erwähnt. [Waldo (328) erwähnt einen sellerieartigen Geruch.]

Quincke (313) und Kober (303) konstatierten eine Vermehrung der Sulfate, Taylor (324) eine solche der organischen Sulfate; Bampton (271) erwähnt reichlich Kalziumoxalate und Phosphate. Albuminurie und Zylindrurie wurde mehrmals gefunden. In Kobers Fall enthielten die Zylinder ein rotbraunes Pigment. Erythrozyten wurden nur 2 mal nachgewiesen. Auf Urobilinurie wurde klinisch wenig geachtet. Schumm (105) beobachtete in einem Harn reichlich Urofuscin.

Urohämatorporphyrin wurde nach den gewöhnlichen Methoden nachgewiesen. Schumm beobachtete bei mehreren Harnen von Sulfonalhpyrie, dass das Ausfällen des Farbstoffs nach Garrod nur schwer gelingt. H. Fischer glaubt, dass der von Hammarsten isolierte kristallisierte Farbstoff der Äthylester des Urohp. gewesen sei und schliesst, dass das „Urinporphyrin“ der Sulfonalhpyrie identisch mit dem der Hämatorporphyria congenita sei.

Hammarsten (290) fand in 4 Fällen das gleichzeitige Vorhandensein von Hp., Urobilin, einem gelben Pigment und einem Farbstoff, der wohl als Urofuszin anzusprechen ist. Auch Salkowski (317) fand in 2 Harnen einen als Zinkniederschlag gewonnenen gelben Farbstoff, der in ammoniakalischer Lösung die Streifen wohl (umgerechnet) bei 533—527 / 506—496 zeigte.

Die sensibilisierende Wirkung des Farbstoffs wurde in Pförtners Fall durch Lichtwitz (311) nachzuweisen versucht. Bezüglich der Wirkung auf Erythrozyten gilt das S. 665 Gesagte. Weisse Mäuse sollen nach Injektion von 0,5 ccm Harn unter Belichtung Reizerscheinungen (Jucken, Rötung von Ohren und Schwanz usw.) gezeigt haben, so dass ausgeschlossen wurde, dass es sich anstatt Hp. um Mesoporphyrin handeln könne.

Der Stuhl kann spastisch sein, aber auch Diarrhöen [Kast (301), Wien (330)] kommen vor. Eine Untersuchung auf Hp. fand nur 2 mal statt. Während Schulte (319) kein Hp. nachweisen konnte, gelang Schumm (105) der Nachweis in dem hämatinfreien Kot durch Lösung in verdünntem schwefelsaurem Alkohol oder Salmiak spektroskopisch.

Fast regelmässig werden die typischen Hämatorporphyriefälle mit intestinalen Störungen eingeleitet. Hertwig und Hotchkis geben allerdings an, je einen Fall ohne Voraussagen von Intestinalstörungen gesehen zu haben.

Das Vorkommen von mehreren Hämatorporphyrieattacken ist wahrscheinlich, wenn ich auch keine Aufzeichnungen darüber finden konnte.

Ein günstiger Ausgang, resp. Besserung wurde nur 4 mal berichtet, die Mehrzahl der publizierten Fälle endete tödlich, so dass der Eintritt einer Sulfonalhpyrie eine sehr ernste Prognose hat.

Nach den Angaben über den Ausgang der Fälle müsste man den hohen Satz von 91% Mortalität berechnen; wenn man auch die übrigen Fälle, bei denen Angaben darüber fehlen, und 3 wohl sicher letale mit berücksichtigt, ergeben sich mindestens 66,5%.

Die Gefährdung des Lebens erfolgt mit der stärkeren Beteiligung des Nervensystems.

Salkowskis Fall mit partieller Lähmung der Vorderarmextensoren scheint günstig verlaufen zu sein.

Sonst endeten aber die Fälle, in denen Lähmungen (einschliesslich Paresen, 3 mal) oder nur Ischurie angegeben war, tödlich. Letale Paralyse bestand mindestens 16 mal, das typische Bild der aszendierenden Paralyse wurde 6 mal beschrieben.

Aszendierende Paralyse ist also auch hier, wie bei der genuinen Form, die finale Erscheinung.

Von neurologischen Einzelsymptomen seien genannt:

- Pupillendifferenz (Bresslauer, Erbslöh), Ptosis (Bresslauer)
- Abduzensparese (Erbslöh),
- Zähneknirschen mit Salivation (Schaeffer),
- Sprachstörungen (Schaeffer, Gulland),
- Ataxie (Schaeffer, Kober, Gianelli), Muskelkrämpfe (Rein-
- fuss),
- fehlende Sehnenreflexe (Erbslöh),
- heftige Beinschmerzen (Bresslauer), Parästhesien (Schaeffer),
- lanzinierende Beinschmerzen und von den Beinen sich über Peri-
- neum auf den ganzen Körper ausbreitende Anästhesie (Bam-
- pton), totale Analgesie (Erbslöh),
- zerebrale Erscheinungen (Waldo), Hemiplegie (Cushing), De-
- lirien (Gianelli).

Die Motilitätsstörungen beginnen gewöhnlich als Paresen an den Beinen. Die Lähmungen nehmen zu, verbreiten sich auch auf die oberen Extremitäten, schliesslich treten auch Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion, des Schluck- und Atemmechanismus ein.

Bampton stellte zunächst Paralyse der Beine fest, die Lähmungen und Anästhesien verbreiteten sich schnell aufwärts, „until the patient lay a helpless log, literally paralysed from head to foot“. In Taylors Fall bestand zunächst allgemeine Schwäche und Ischurie, dann Steifigkeit der Arme, Paraplegien, Sphinkterparalyse, nach 24 Std. Lähmung der Arme, dann der Schluckmuskeln. Auch Alexanders Fall endete mit Schluck- und Atmungslähmung.

Der zeitliche Verlauf vom Beginn des Hämatoporphyrin-anfalles bis zum Exitus kann ziemlich kurz sein; er betrug 4 (Marthen), 7 (Bampton) Tage, in Sterns Fall seit Beginn der Hpyrie 10 Tage.

### Ätiologie.

1. Der exakte Beweis, dass überhaupt eine Sulfonalintoxikation vorliegt, kann durch den chemischen Nachweis des Sulfonals im Harn erbracht werden. Dies ergibt sich aus den Versuchen von Jollis (1891), Jaffé und Schmith [zit. Morro (307)] an Tieren und u. a. Neissers Beobachtungen am Menschen. Goldstein (387) fand das Sulfonal bei Eigenversuchen noch 3 Tage lang nach der Aufnahme im Harn. Auch Morro (307) stellte eine postponierende, kumulierende Wirkung des Sulfonals und Tetronals fest, indem diese Substanzen nicht ganz im Organismus zerstört, sondern z. T. unverändert, von Tag zu Tag in grösseren Mengen und innerhalb von 3 Tagen völlig im Harn ausgeschieden werden.

Die objektive Feststellung ist mitunter erwünscht, da erfahrungsgemäss Patienten den Gebrauch von Schlafmitteln zuweilen zu verheimlichen suchen. Taylor (324) berichtet von einer hysterischen Patientin, die mehrere Monate lang den Gebrauch von 1,0 Sulfonal pro die dem Arzt verheimlichte; bei Bampton's (271) Patientin wurde auch erst später entdeckt, dass sie 12 Monate lang täglich grössere Dosen Sulfonal und gelegentlich Trional genommen hatte.

In manchen Fällen von Hämatoporphyrin ist übrigens auch nach Blei zu forschen. (Salkowski mit negativem Befund.)

Einige Fälle sind durch den Gebrauch von Trional, meist in geringeren Dosen (Bampton, Cushing, Rogers, Wien) kompliziert. Gulland (289) stellte bei Sulfonalhpyrie Sulfonal im Harn fest.

2. Die den Anfall der Hämatorporphyrie begünstigende Wirkung des Sulfonals wird fast nur bei chronischem Gebrauche von Sulfonal, bei Sulfonalismus, beobachtet.

Bei akuter Sulfonalvergiftung, selbst mit sehr hohen Dosen, wurde niemals Hpyrie festgestellt; so nach 100 (Neisser), 50 (Hoppe-Seyler), 31 (Knaggs) 30 (Bolle), 25 (Hirsch) Gramm aus Suicidabsichten.

Aber auch bei chronischem Sulfonalgebrauch ist die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung sehr gering, wenn man die sehr grosse Zahl der in einer gewissen Zeitperiode mit Sulfonal behandelten Patienten mit der doch recht kleinen Zahl der Hpyriefälle vergleicht.

Der grösste Teil der Sulfonalpatienten bekam jedenfalls keine Hämatorporphyrie. So wurden 580 g in 9 $\frac{1}{2}$  Monaten (Vorster), oder 893 g in 971 Tagen (Herting) ohne Schaden vertragen. Tailley (325) erwähnt eine Frau, die 10 Jahre lang täglich 0,6—1,3 g Sulfonal nahm, ohne Hpyrie zu bekommen. Herting (297) erwähnt 34 Fälle, bei denen innerhalb 205 Tagen etwa 224 g Sulfonal durchschnittlich gegeben wurden und von denen nur 5 nicht näher beschriebene Fälle einen „rotbraunen“ Urin zeigten. Diese Farbe kann ja auch bei Urobilinurie durch Sulfonalintoxikation [Hoppe-Seyler (297a), Hascovec (292)] auftreten. Garrod (26) fand bei 10 Sulfonal nehmenden Geisteskranken Hp. in denselben Mengen, wie bei anderen Kranken (einmal habe sogar eine leichte Hpyrie nach Sulfonalgebrauch aufgehört).

Ehrlichs Angaben beziehen sich nicht auf 64 Fälle, wie dies in der Dissertation selbst fälschlich steht, sondern auf nur 9 Fälle (bei denen in Summa 64 Harnuntersuchungen gemacht wurden). Von diesen Fällen ist hier höchstens einer zu verwerten, der wegen Chorea etwa 6 Wochen lang täglich 0,5 Sulfonal erhielt und in den letzten 14 Tagen im dauernd kontrollierten Harn nie Hp. ausschied. Die übrigen 8 Fälle hatten nur ganz kurze Zeit kleine Dosen erhalten. Das Untersuchungsergebnis selbst ist zweifelhaft, wie schon aus einer Bemerkung hervorgeht: „Weder die Ausdehnung noch die relative Intensität der Absorptionsstreifen sind genauer bekannt, so dass ich nicht wusste, an welcher Stelle zuerst ein Absorptionsstreifen hätte auftreten müssen.“

Es tauchten daher Bedenken auf, ob das Sulfonal wirklich als ätiologischer Faktor in Betracht kommt.

Stokvis (323), Hammarsten (290) und Bonanni (273) verhielten sich u. a. skeptisch. Auch Morro (307) spricht sich gegen die Auffassung aus, dass die Vergiftungserscheinungen durch kumulierende Wirkung des Sulfonals hervorgerufen werden.

Eine klinische Beobachtung scheint für Sulfonalwirkung zu sprechen. Pollitz (312) gibt nämlich an, dass bei einem chronischen Sulfonalisten sich allmählich Rotfärbung des Urins einstellte, die aber nach Aussetzen des Sulfonals wieder verschwand; nach Wiederaufnahme der Sulfonaltherapie setzten wieder die stürmischsten, zum Tode führenden Symptome (Erbrechen, Obstipation, Ischurie usw.) ein.

3. Zur theoretischen Begründung der Sulfonalwirkung könnte der mögliche Vorgang dienen, dass eine SO<sub>2</sub>-Abspaltung bei Mitteln der Sulfonalgruppe eintrete. Es ist daran zu erinnern, dass auch die Vergiftung mit schwefliger Säure ähnliche klinische Symptome, wie man sie bei der akuten Hämatorporphyrie sieht, hervorrufen kann, nämlich

Erbrechen, Blutungen in Magen-Darmkanal und Schädigungen des Zentralnervensystems (Lähmungen). Ferner besteht nach Experimenten von Zeyneks die Möglichkeit einer direkten Abspaltung von Hp. aus Hämoglobin durch  $\text{SO}_2$  unter Belichtung. Doch fällt diese Theorie durch die klinischen und experimentellen Erfahrungen. (Auf den Grad der Blutalkaleszenz könnte fernerhin bei Sulfonalhypurie geachtet werden.) Nach Schmidts Versuchen entsteht bei der Spaltung des Sulfonals im Organismus Äthylsulfosäure.

4. Experimentell-pharmakologische Untersuchungen sind zur weiteren Klärung heranzuziehen.

Die Tierexperimente ergeben, soweit ihre Versuchsanordnung mit chronisch verabreichten minimalen Sulfonaldosen einen Vergleich zulässt, bisher kein eindeutiges Resultat.

Eine Übersicht über den Eintritt von Hpurie bei sulfonalvergifteten Tieren folgt:

Hpurie bei Kaninchen (Stokvis, Neubauer, Perutz, Snäpper, Grynfellt-Lafont).

„ „ Hunden (Stokvis, Syllaba).

Keine Hpurie bei Kaninchen (Vanderlinden, Kast u. W., Bonanni, Fischer).

„ „ „ Hunden (Kast, Neubauer, Bonanni).

„ „ „ Katzen (Neubauer).

Kalb fleisch untersuchte den Kot von sulfonalvergifteten Hühnern mit negativem Erfolg. Snäpper betont, dass bei Kaninchen auch nach starken Giftdosen nur geringe Hpurie auftritt. (Perutz will angeblich bei Sulfonalkaninchen auch Hp. im Blut nachgewiesen haben.) Die experimentelle Hpurie tritt nach Stokvis (1896) bei Kaninchen nicht ein, wenn Sulfonal mit einhüllenden Mitteln (Milch mit gekochter Stärke) gegeben wird. Syllaba erzielte bei 6 Hunden durch tägliche Sulfonalgaben von 0,25—2,5 g nach mehreren Wochen eine chronische Hpurie von 32—67 Tagen Dauer, Urobilinurie und eine terminale, 1 bis 10 Tage ante mortem erscheinende Bilirubinurie. Das Blut enthielt zuweilen Poikilozyten und Mikrozyten, zeigte aber nie eine Anämie; nie war im Serum Hp., Hb. oder Urobilin nachweisbar. Bei allen Tieren fanden sich Ataxie, Paraparese der Extremitäten, Tremor, chronische Krämpfe, terminales Koma. Die Leber zeigte Degeneration, in der Galle war Urobilin und Hp. („Hématoporphyrinocholie“) in höherer Konzentration als im Urin. Die Hpurie wird als hepatogen gedeutet. Auch Experimente von Dietrich mit Kaninchen, die 2—3 Wochen lang 10—20 g Sulfonal erhielten, ergaben Störungen des Nervensystems (taumelndes Hüpfen, tonische und klonische Krämpfe, Nystagmus, Benommenheit).

Lafont u. Portes (303 a) konnten zwar bei Kaninchen durch intermittierende Darreichung von Sulfonal Krisen mit Hp.-urie erzeugen, die bei späteren Darreichungsperioden immer rascher auftraten, nicht aber bei Mäusen und Meerschweinchen. Binda (136 a) fand bei 6 Kaninchen starke Kachexie ohne Hp.-urie; die Organe der Tiere konnten in vitro zugesetztes Hp. in gleicher Weise zerstören, wie die normaler Tiere.

Also auch die Tierexperimente können nicht als endgültiger Beweis für die Entstehung der Hpurie durch Sulfonal dienen.

Einen zerstörenden Einfluss des Sulfonals auf das Blut nahm Bonanni (275) in Übereinstimmung mit Vanderlinden und de Buck (327) an auf Grund des Befundes von punktierten Erythrozyten im peripheren (Ohr) und viszeralem Blut (Ven. portae, splenica) und punktierten Erythroblasten des Knochenmarkes von chronisch sulfonal-



vergifteten Hunden und Kaninchen. Kalbfleisch (300) fand bei Hühnern (Sulfonal, Trional) keine Veränderungen der Erythrozyten und keine Verminderung der Erythrozytenzahl bei schweren letalen Vergiftungen.

Der Ansicht von Stokvis (323), dass Hämaturie sekundär infolge der Darmblutungen auftreten könne, die durch Sulfonal hervorgerufen werden, wurde von Kast (301) widersprochen, da die Blutungen nicht nur bei 25% der Sulfonalkaninchen, sondern auch bei anderen Kaninchen zu finden waren.

Wir kommen also zu der Überzeugung, dass zur Entstehung einer Hämaturie auch bei Sulfonalismus eine besondere Disposition vorhanden sein muss, über die wir nichts näheres aussagen können.

**Pathologische Anatomie.** Auf Grund von 16 Sektionsbefunden an Menschen ergibt sich folgendes:

Die Leber zeigte einmal Hyperämie, 6 mal fettige Degeneration, 3 mal Siderosis. Taylor (324) beschreibt tiefgrüne Farbe, Hyperchromatose, Pyknosis; viele Zellen enthielten ein grünliches Pigment, welches keine Eisenreaktion gab. Eppinger (281) sah in einem Falle viel Eisenpigment in den Leberzellen, wenig in den Kupferzellen.

Versuche von Grynfeldt und Lafont (288), die nach Referat sich auf ein Kaninchen und eine Kontrolle beschränkten, ergaben, nachdem 4 Monate lang jede 2. Woche täglich 0,2—0,25 Sulfonal gereicht worden und jedesmal Hämaturie aufgetreten war, nach Tötung des Tieres in einem Anfall von Hämaturie geringe Zellveränderungen der makroskopisch unveränderten Leber. Bei normaler Läppchenzeichnung fand sich stärkere radiäre Anordnung der Bälkchen mit weitklaffenden Kapillaren dazwischen. Die Zellen erschienen bei normalem Kern dichter und stärker granuliert. Keine Siderosis, normaler Glykogengehalt. Nur selten nekrotische Zellen.

Die Milz war 1 mal vergrößert, 1 mal fettig degeneriert, enthielt in Taylors Fall ebenfalls grünliches Pigment; ausserdem pigmentierte Lymphdrüsen.

Die Nieren waren mehrmals wohl infolge toxischer Wirkung erkrankt. Es fand sich 4 mal „toxische Nephritis“, in 6 weiteren Fällen ebenfalls entzündliche Veränderungen. Zweimal normaler Befund.

Fettige Degeneration des Herzmuskels wurde 5 mal erwähnt.

Der Magen-Darmkanal war in Taylors Fall normal. Schultes Fall hatte Echymosen im Ileum.

Gehirn und Rückenmark waren in Taylors Fall normal. Erbslöh (282) fand parenchymatöse Degeneration der Markscheiden und Achsenzylinder der peripheren Nerven, Helweg (296) Degeneration der Nervenzellen in Vorder- und Hinterhörnern besonders des Lumbalmarkes. (In Schultes Fall war der Liquor hämolytisch.)

Zum Vergleich seien die Befunde bei experimentell vergifteten Tieren angeführt.

Die Leber von Kaninchen war vergrößert, dunkelbraun, schwarz mit Zelldegeneration [Dietrich (279)], zeigte Dilatation der Zentralvenen [Bonanni (276)].

Die Nieren von Hunden und Kaninchen zeigten bei Sulfonal-fütterung (bis zum Exitus) ausser Glomerulushämorrhagien keine Veränderungen (Kast). Dietrich (279) sah bei Kaninchen Hyperämie, Rindentrübung, Blutungen in geraden Harnkanälchen. Bonanni (276) fand bei Hunden und Kaninchen fettige Degeneration der Nierenkanälchen. Auch Fränkel (283) sah Verfettung der Harnkanälchen.

Wenn im Darmkanal bei Kaninchen auch sonst öfters Blutungen gefunden werden, so fand doch Kast bei 25% der Sulfonalkaninchen Blutungen; ähnlich Dietrich. Bonanni sah bei Hunden und Kaninchen Hyperämie der Darmschleimhaut. Bei akut und chronisch vergifteten Hühnern fand Kalbfleisch schwere Enteritis mit Schleimhautblutungen (300).

Veränderungen des Nervensystems bemerkt Bonanni (276), nämlich bei Hunden und Kaninchen Veränderungen der Pyramidenzellen der motorischen Region der Hirnrinde und Hyperämie des Kleinhirns.

Die Therapie ist wenig aussichtsreich. Aussetzen der Sulfonalgaben ist selbstverständlich. Wegen Verdacht einer Säurewirkung gab Müller täglich 5—8 g Natriumbikarbonat. Er beobachtete danach ein Verschwinden der anormalen Urinfärbung und nach Aussetzen der Alkali-therapie ein Wiedererscheinen der dunklen Färbung, die aber 4 Monate später auch ohne Alkali-therapie sistierte. Durch grosse Dosen Natr. bicarb. erzielte Fränkel (283) angeblich Besserung, respektive Rückgang der Hpurie. Bei Bampton (271) versagte diese Therapie.

Übrigens wurde die Annahme, dass durch das aus dem Sulfonal sich abspaltende Diäthylsulfon, welches nach Neubauer (81) ebenso, wie das Dimethylsulfon dimethylmethan Hpurie verursachen soll, eine Säurewirkung zustande käme, durch die Versuche von Mayer (306) entkräftet, welcher bei Kaninchen auch nach sehr hohen Dosen von Trional kein Absinken der Blutalkaleszenz beobachtete. Neubauer (81) fand ferner, dass die Zufuhr von Natronbikarbonat zur Bindung etwa bei Sulfonal entstehender Säuren in Mengen, dass der Urin alkalisch wurde, eine Hpurie nicht verhinderte; ausserdem rief das äthylsulfonsaure Natrium keine Hpurie hervor. Die angeblichen Erfolge der Alkali-therapie können also nicht in diesem Sinne gedeutet werden.

### Literatur.

270. Alexander, Case of sulphonal pois. Journ. of med. sc. 1902. 48. p. 755.
271. Bampton, A. H., Toxic cumulative effect of sulphonal and trional. Brit. med. Journ. 1899. II. 1249.
272. Bolle, Sulfonalvergiftung. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 07. ref. Jahrb. f. Neurol. u. Psych. 1907. 11. p. 560.
273. Bonanni, A., Sull'ematomporfirinuria ed intossicazione per solfonale. Boll. Acad. di Roma 1907/08. v. 34. Nr. 8.
274. Derselbe, Accad. Med. di Roma. 22. 12. 07. Il Policlinico 1908. 3. p. 84.
275. Derselbe, Gli eritrociti punteggiati nell' intoss. cron. per solfonale. Boll. R. acad. med. di Roma 1908. 34. p. 12.
276. Derselbe, Le alterazioni istolog. degli organi e del sangue nell' intoss. cron. per solfonale. Ibid. 1909. 35. p. 16.
277. Bresslauer, Wien. med. Blätter 1891. (cit. n. Kast.)
278. Cushing, H. B., Case of hpurie. Montreal med. Journ. 1911. 39. Nr. 9. ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1911. p. 769.
279. Dietrich, Über chronische Sulfonalvergiftung. Therap. Monatsh. 1900. p. 222.
280. Ehrlich, Hugo, Beiträge zur Frage . . Gebrauch von Sulfonal. Diss. Freiburg 1898.
281. Eppinger, H., Die hepato-lien. Erkrankung. Enzykl. f. klin. Med. Springer 1920. p. 492.
282. Erbslöh, W., Zur Path. u. path. Anat. d. tox. Polyneur. nach Sulfonalgebrauch. Zeitschr. f. klin. Med. 1903. 23. p. 197.
283. Fränkel, Zur Kasuistik der Sulfonalwirkung. Psych. Ver. Berl. 02. ref. Jahrb. f. Neur. u. Psych. 1902. p. 873.

284. Friedenreich, To tilfælde af dødelig Sulfonalforgift. Hosp. Tid. 1892. ref. Neurol. Zentralbl. 1892. p. 790.  
Garrod, l. c. 1893, 1896.
285. Geill, Hospit. Tid. 1891. (ref. n. Kast).
286. Gianelli, Rif. med. 1894. ref. n. Schmidts Jahrb. 1896. 249. p. 130.
287. Goldstein, Deutsch. med. Wochenschr. 1892. p. 983.
288. Grynfellt et Lafont (Montpellier), Sur la porphyrinurie expérimentale. Compt. rend. séanc. soc. biol. 1921. 85. p. 292. Ref. Kongr. Zentralbl. 20. p. 61.
289. Gulland, Sulphonal poison. Scott. med. surg. Journ. 1899. 4. Nr. 3. u. Lancet. 1898. II. 1638.
290. Hammarsten, O., Über Hp. im Harn. Skand. Arch. f. Phys. 1892. 3. p. 319; n. Malys Jahrb. f. Tierchem. 1891. 21. p. 423.
291. Harley, Vaughan, Two fatal cases usw. Brit. med. Journ. 1890. II. 1169.
292. Hascovek, Urobilinurie und Hpurie bei Nervenkrankheiten. Ver. böhm. Ärzte, Prag 1898. ref. Jahrb. f. Neurol. u. Psych. 1898. II. 544.
293. Hauptmann, Jahrb. Hamb. Staatskr.-Anst. 1911. 16. Berichte. p. 88.
294. Hearder, F. P., Sulphonal poison. usw. Lancet 1896. II. 1372.
295. Hedin, S. G., Ett Fall af hpurie. Hygiea. 1892.
296. Helweg, K., En kort meddelse om Rygmaroslid. ved Sulfonalforgift. Hosp. Tid. 1892.
297. Herting, Über Sulfonal usw. vergiftung. Zeitschr. f. Psychiat. 1894.
- 297a. Hoppe-Seyler u. Ritter, Zur Kenntnis der akuten Sulfonalvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 355.
298. Hotchkis, R., Case of hp. Brit. med. Journ. 1898. II. 685.
299. Jolles, Internat. klin. Rundschau. 1891. Nr. 49. 50.
300. Kalbfleisch, W., Sulfonalvergiftung an Hühnern usw. Diss. München 1912.
301. Kast, A., Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. 31. p. 69.
302. Kast und Weiss, Zur Kenntnis der Hpurie. Berl. klin. Wochenschr. 1896. p. 621.
303. Kober, Über Sulfonalvergiftung. Zentralbl. f. klin. Med. 1892. p. 185.
- 303a. Lafont et Portes, Essai de porphyrinurie expériment. C. rend. soc. biol. 1921. 85. p. 293. Ref. Ber. ges. Physiol. 10. p. 524.
304. Lépine, Semaine méd. 1893. (nil novi).
305. Marthen, Zur Anatomie der Sulfonalvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1895. p. 422.
306. Mayser, Zustandekommen der hypnotischen Wirkung der Disulfone. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. p. 135.
307. Morro, W., Zur Wirkung des Sulfonals, Trionals, Tetronals. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. p. 672.
308. Müller, Fr., Über Hpurie und deren Behandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1894. p. 252.  
Nakarai, l. c.  
Neubauer, l. c.
309. Oswald, L. A., Hpuria following admin. of sulf. Glasg. med. Journ. 1895. ref. Neurol. Zentralbl. 1895. p. 840.
310. \*Petit, Medic. News. 1889.
311. Pfortner, Letale Sulfonalhpurie. Deutsch. med. Wochenschr. 1914. p. 1563.
312. Pollitz, Fall von Sulfonalvergiftung. Vierteljahrsschr. gericht. Med. 1897. 15. H. 2.
313. Quincke, Eigentümlicher Farbstoff im Harn Sulfonalvergifteter? Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 889.
314. Reinfuss, Wien. med. Blätter 1891. Nr. 26.
315. Richmond, Case of sulfon. poison. Brit. med. Journ. 1897. p. 1337. (Fall Gulland).
316. Rogers, A. W., Case of fatal hpuria foll. prolonged use of trional and sulfonal. Journ. amer. med. assoc. 1912. p. 1510.  
Rosenfeld, l. c.
317. Salkowski, Vorkommen und Nachweis von Hp. im Harn. Zeitschr. f. phys. Chem. 1891. 15. p. 286.
318. Schäffer, E., Zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. Therap. Monatsh. 1893. p. 57.  
Schmitz, l. c.

319. Schulte, Über Hp. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897. 58. p. 313.  
Schumm, l. c. (1912).
320. Smith, P., Case . . . sulphonal . . . Brit. med. Journ. 1900. Jan.
321. Derselbe, St. Thomas Hosp. Reports 1891.
322. Stern, R., Nierenveränderung bei Sulfonalvergiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. p. 221.
323. Stokvis, Over twee zeldzame Kleurstoffen . . . ref. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1889. p. 902.
324. Taylor and Sailer, Fatal case of sulfonal pois. Contrib. Pepper Labor. clin. med. (Philad.) 1900. p. 120.
325. Tailley, Prolonged use . . . of sulphonal. Amer. Jour. med. sc. 1908. 134. p. 581.
326. Tyson, Hpurie. Philad. med. Journ. 1902. p. 832. ref. Maly Jahrb. 1902.
327. \*Vanderlinden und Buck, Arch. f. Pharmacodynam. 1895. I. 431.
328. Waldo, H., Fatal case of hpuria. Brit. med. Journ. 1901. I. 1473.
329. \*Westermark, Hygiea. v. 54. p. 156. (Casuist.)
330. Wien, O., Über einen Fall letaler subakuter Sulfonalvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1898. p. 863.

### β) Hämatoporphyrin ac. tox. trionalica.

Der chronische Gebrauch von Trional kann zu einem gleichen Krankheitsbild führen wie der des Sulfonals. Auch hier sind keine Fälle von akuter Vergiftung bekannt geworden, bei denen Hpurie aufgetreten wäre. Der Fall von Thomas (342) ist ätiologisch nicht ganz sicher; Hpurie soll schon 3 Tage nach 3mal 1,0 Trional p. d. aufgetreten sein. Der unter genuiner Hpurie aufgeführte Fall von Dana (255) soll die Erscheinungen 8 Tage nach einmaliger Dosis 1,0 Trional gezeigt haben. Ein weiterer Fall [Oyden (380)] soll erst später (S. 741) erörtert werden, der kein Sulfonal und nur 2 mal 0,6 Trional erhalten hatte; hier hatte die letal verlaufende Hämatoporphyrin wohl schon vor der Trionalgabe begonnen, da die neurologischen Symptome schon vorher ausgeprägt waren. Das Trional wird nach Morro (307) im Organismus leichter und vollständiger als das Sulfonal und Tetronal zerlegt und hat daher eine geringere kumulierende Wirkung. Ob freilich die Krankheitserscheinungen sich durch Kumulation erklären lassen, ist nach Morro fraglich. Auch hier sind chronische Intoxikationen ohne Hpurie bekannt [Hecker, Gierling, cit. Vogel (343)].

Genauere systematische Untersuchungen werden vielleicht eine grössere Zahl von Fällen ergeben, welche nur einzelne der auch bei akuter Hämatoporphyrin bekannten Symptome aufweisen. Hierfür spricht u. a. eine Bemerkung Beyers (332), dass unter 60 selbst beobachteten Fällen zwar keine dauernden Schädigungen auftraten, wohl aber Zyanose, Erbrechen, gastrische Erscheinungen und zuweilen zerebrale Störungen.

Für die Prädisposition des weiblichen Geschlechts (9 von 11 Fällen) sprechen auch Beyers (332) Erfahrungen, dass Frauen nach weit geringeren Mengen unangenehme Nebenerscheinungen zeigen, als Männer.

Unter den vorher geschilderten Sulfonalfällen befinden sich mehrere, welche auch zuweilen Trional einnahmen, aber in Mengen, welche zu denen des Sulfonals unbedeutend waren, so dass die schliesslich erfolgenden Vergiftungserscheinungen mit grösster Wahrscheinlichkeit nur auf das Sulfonal zurückzuführen waren. v. Jaksch (318) erwähnt auch Hpurie nach Tetronal. v. Muralt's Patient nahm ausserdem viel Veronal.

Das klinische Bild der Trionalhpurie auf Grund der 11 bekannten Fälle gleicht dem der Sulfonalhpurie. Auch hier steht zunächst die Trias:

Obstipation, Erbrechen, Leibschmerzen im Vordergrund. Es werden auch Diarrhöen beobachtet oder der Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhöe; Reinicke (338) sah fleischwasserfarbigen geruchlosen Stuhl. Ferner Albuminurie, Oligurie, Ischurie, Areflexie. Schliesslich trat auch hier eine aufsteigende Paralyse ein, deren Prognose sehr ernst ist (50% mindestens gestorben). Thomas referiert Krämpfe und Halluzinationen, v. Muralt (336) sah in einem günstig verlaufenden Falle halluzinatorische Psychose, dann epileptiforme Krämpfe. In 2 Fällen aber, wo schon ausgedehnte Paresen bestanden [Vogel (343), v. Noorden (337)], erfolgte Besserung. v. Noordens Fall ist als toxische Polyneuritis anzusprechen.

Der Verlauf des von v. Noorden genauer beobachteten Falles ist besonders erwähnenswert. Bei der etwa 20 Jahre lang dem Trionalabusus ergebenden Patientin soll der Urin zuweilen (von November bis Dezember) dunkelrot gewesen sein. Die Trionalhpurie scheint also längere Zeit bestanden zu haben, bis schliesslich durch wesentliche Beteiligung des Nervensystems ein bedrohlicher Zustand erreicht wurde. Nach prodromalem Schwächegefühl traten 4 Monate später unter Fieber Herzschwäche, Oligurie, Ischurie, doppelseitige Medianus- und Ulnarisparese mit Atrophie und partieller E.A.R., an beiden Handballen, Fazialisparese, Sprach- und Schluckstörungen, heftige Schmerzen in Armen und Händen, Parästhesien im Radialisgebiet, „undeutliches Empfinden“ an den Fingerspitzen, Hände- und Zungentremor auf. Der hp-haltige Urin war dunkelkirschrot (Oligurie). Die Blutuntersuchung ergab  $3,02 \cdot 10^6$  rote, 5700 weisse Zellen, 45% Lymphozyten, 68% Hb. Acht Tage nach Ansetzen des Trionals verlor der Urin seine rote Farbe, die Polyneuritis bildete sich nach 6 Wochen fast völlig zurück bis auf Atrophie am 1. und 5. Finger.

Die spektroskopische Untersuchung des Urins durch Schumm ergab ein dem Falle von kongenitaler Hämatorporphyrie Günthers entsprechendes Hp., sowie einen Farbstoff mit breiter diffuser Absorption im Grün und Anfang Blau.

Hpurie ist mehrfach einwandfrei nachgewiesen worden. Ellinger und Riesser (333) stellten in ihrem Falle nach Isolierung des Farbstoffs die Übereinstimmung mit dem „Urinprophyrin“ Fischers fest, nur war der Schmelzpunkt (255–257°) etwas verschieden; auch die mikroanalytische Untersuchung durch Lieb ergab Übereinstimmung. Das Urohp. wirkte sensibilisierend auf Mäuse.

In Schultzes (341) Fall war die Reaktion des Urins auf sulfonal-ähnliche Körper nach Vulpius positiv; ausserdem zeigten im Sediment die Plattenepithelien braunrot gefärbte Kerne. Azetonurie fand Thomas (342).

Ätiologisch ergeben sich keine anderen Verhältnisse als bei der Sulfonalhpurie. Ein Versuch Rosenfelds (339), durch Zusatz von 0,3% Trionallösung zu Pferdeblut Hp. zu erhalten, fiel natürlich negativ aus. Rosenfeld stellte durch Versuche an 5 Kaninchen fest, dass 1,0 Trional nach Hungern und Unterernährung Intoxikationserscheinungen (Darmblutungen, Lähmungen) verursachte, während dieselbe Dose vor dem Hungern gut vertragen wurde; Hpurie trat nicht auf. Tierexperimente von Neubauer (300) und Kalbfleisch (81) hatten dieselben Ergebnisse wie beim Sulfonal.

Pathologische Anatomie. Durch 4 Sektionen wurden (ausser Pneumonie und Lungenödem) nur Hirnödem [Ruedy (340)] und Nephritis [Geill (334), Ruedy (340), Ponfick bei Fall Thomas (342)] festgestellt. Normales Gehirn erwähnt Thomas (342), normalen Befund an Nieren und (makroskopisch) am Zentralnervensystem Rosenfeld (339).

Therapeutische Massnahmen wie oben. Geills (334) Fall führt trotz Aussetzen des Trionals 8 Tage später zu Hpurie und schliesslich zum Exitus. Der Nutzen der Alkalitherapie wird, wie bereits erwähnt, durch die Trionalversuche Maysers (306) in Frage gestellt; doch müssten dabei auch die Verhältnisse im Gewebe berücksichtigt werden.

### Literatur.

331. Beyer, E., Über Trional. Arch. f. Psychiat. 1893. 25. p. 589.
332. Derselbe, Zur Frage der Trionalvergiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. p. 6.
333. Ellinger und Riesser, Zur Kenntnis des im Harn nach Trionalvergiftung auftretenden Porphyrins. Zeitschr. f. phys. Chem. 1916. 98. p. 1.
334. Geill, Fall von chron. Trionalvergiftung. Therap. Monatsh. 1897. 11. p. 399.
335. Hart, S., Multiple neurit. and hpurie foll. prolonged. ingest. of Trional. Amer. Journ. med. sc. 1901. (Zentralbl. f. inn. Med. 1901. p. 548) u. Postgraduate 1901 (Jahrb. f. Neurol. 1901. V. 400).
336. v. Muralt, Fall von akuter Psychose bei chronischer Trional-Veronal-Vergiftung. Zeitschr. f. ges. Neur. u. Psych. 1914. 22. p. 122.
337. v. Noorden, Chron. Trionalvergiftung. Ärztl. Ver. Frankfurt 20. 3. 16. Münch. med. Wochenschr. 1916. p. 683 u. Therap. Monatsh. 1916. 30. p. 426.
338. Reinicke, C., Fall chron. Trionalvergiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1895. p. 211.
339. Rosenfeld, M., Zur Trionalvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 547.
340. Ruedy, R. E., Hpuria with report of a case foll. the use of trional. Amer. Journ. of insanity. 1899. p. 327. ref. Virch. Jahresber. 1899. I. p. 373.
341. Schultze, E., Hämatop. im Harn nach Trional. Deutsch. med. Wochenschr. 1894. p. 152.
342. Thomas, Trionalismus. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 2065.
343. Vogel, Karl, Fall chron. Trionalvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1899. p. 875.
344. Weber, W., Hpurie nach Trional. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. II. p. 11.

#### γ) Haematoporphyrina acuta (tox.) typhosa. (?)

Wenn auch die klinischen Hinweise sehr mangelhafte sind, muss doch mit der Existenz dieser Krankheitsform gerechnet werden.

Bezüglich der älteren Angaben über das Vorkommen von (pathologischer) Hpurie, verweise ich auf die im 1. Abschnitt geäusserten Bedenken. Es ist hier noch auf einzelne literarische Angaben einzugehen.

Das angebliche Vorkommen von Hpurie bei Typhus wurde schon 1889 von Mac Munn (176) berichtet. Sobernheim (349) beschreibt später „eine Art chronischer“ Hpurie, deren Dauer nicht näher zu bestimmen war, bei einem 13jährigen Knaben, der an Typhus (mit Hämatom des Musc. rect. abdom.) erkrankt war. Die Hpurie hat in diesem Falle wahrscheinlich schon vor dem Typhus bestanden; aus dem Urin wurde ein Farbstoff gewonnen, der aus der saueren alkoholischen Lösung mit Äther extrahierbar und aus dem Kalziumniederschlag gewonnen fast völlig mit Äther und Chloroform extrahierbar war (auf diese auffälligen Erscheinungen habe bereits Salkowski (99) hingewiesen), der aber sonst die gewöhnlichen Hp.-Reaktionen gab. Nebelthau (225) wies bei einem Typhusfalle einen mit Essigsäure ausfällbaren, spektroskopisch dem Hp. gleichen Farbstoff nach. Parmentier (186) fand angeblich reichlich Hp.-ausscheidung mit starker Urobilinurie bei Abdominaltyphus. Eine genauere Mitteilung gibt neuerdings Arnold (345) über einen Fall.

Typhus 3. Woche bei einem 49jährigen Musiker. Hohes, kontinuierliches Fieber, Roseola, Meteorismus, Debilitas cordis, Ödeme, Zyanose der Lippen, Lungenemphysem,

flüssig brauner Stuhl, 2mal Darmblutungen. Kein Sulfonal oder Trional. Nervensymptome nicht erwähnt. Harn immer klar, sauer, hohes spezifisches Gewicht, dunkelbraun, 0,1—0,2% Albumen, mässig Urobilin, viel Indikan, Diazo +. Der Urin zeigt das Wärmespektrum, Urohp. wird nach Garrod isoliert. Sektion ergibt Ileotyphus, abgesackte Peritonitis, parenchymatöse Degeneration der inneren Organe, besonders der Leber.

Auf Grund dieser Angaben habe ich schon seit vielen Jahren auf das Vorkommen von Hpurie bei Typhus geachtet. Ich habe bereits a. a. O. (1920), berichtet, dass die spektroskopischen Untersuchungen einer grossen Zahl von Fällen keine pathologische Vermehrung ergeben hat.

An mehreren schweren sicheren Fällen (11) wurden die in den Tabellen (S. 682) angegebenen quantitativen Bestimmungen vorgenommen, welche auch keine Hp.-Steigerung ergaben. Es ist also sicher, dass Hpurie kein einfaches Symptom einer Typhuserkrankung ist.

Wenn also Hpurie auftritt, muss es sich um besondere Verhältnisse handeln. Es kommt wieder die konstitutionelle Grundlage des Porphyrismus in Frage. Auf die Möglichkeit, dass z. B. in Sobernheims (349) Fall schon vor der Typhuserkrankung Porphyrismus bestand, habe ich früher hingewiesen.

Es ist nun wahrscheinlich, dass bei Porphyrikern unter dem Einfluss einer Typhusinfektion eine akute Hämato porphyrie zum Ausbruch kommen kann.

Einen Hinweis darauf geben ältere klinische Erfahrungen, dass manche Typhusfälle unter dem Bilde einer akuten, allerdings gewöhnlich mehr protrahierten Landry'schen Paralyse verlaufen können (Landry, Leudet, Curschmann, Kümmel, Pitres et Vaillard, ref. Remak (347)).

Korsakoff (379) sah 2mal dunkelroten Urin bei mit Polyneuritis komplizierten Typhusinfektionen.

Ein einziger Fall (Krh. Stettin) mit unvollständigen klinischen Angaben [Heinecke (346)] scheint eine Hämato porphyrie typhosa zu sein.

24jähriges Mädchen, früher nie krank, seit 14 Tagen Kopfschmerz, dann Stuhlverstopfung und Fieber, Leibschmerz, geformter Stuhl, Roseolen fehlen. Milz nicht palpabel. Diazo +. Vidal +. Therapie Bäder, Pyramidon, am 9., 12., '25. VII. je 0,5 Veronal.

26. 7. Amaurose bei normalem ophthalmoskopischem Befund. Urin dunkelrot, frisch etwas heller. Im Sediment keine Formelemente. Chemischer Befund ungenau. Hp. spektroskopisch nachgewiesen (?). Kein Ikterus. Leber nicht vergrössert. Lumbalpunktion o. B.

29. 7. Kein Fieber. Geringe Leibschmerzen, sehr starke Schmerzen in Beinen, „die sie ohne allergrösste Schmerzen nicht bewegen kann“. Sehfähigkeit besser. Urin: Hp. + +, Urobilin +, Blut —, im Sediment einzelne Leukozyten.

1. 8. Leibschmerzen. Normale Sehschärfe. Hpurie geringer.

5. 8. Temperatur 38°. Schluckbeschwerden. Schmerzen in Magengegend. Hpurie: geringer. Urobilinogen + +.

12. 8. Temperatur 36,2°. Herzschwäche. Exitus.

Sektion: Anämie, braune Atrophie Herz und Leber, eitrige Bronchitis. Typhöse Darmulzera. Cholecystitis purulenta, Cholelithiasis. Geringer Milztumor. Stauungsniere, Hirnödeme.

Besonders genauere neurologische Daten fehlen leider in dieser Dissertation. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass es sich um eine aufsteigende Paralyse bei Hämato porphyrie gehandelt hat. Neben einer Einwirkung des Typhustoxins sind in diesem Falle noch die geringen Veronalgaben

zu berücksichtigen; auf diese letztere Frage wird später noch eingegangen.

Die Existenzberechtigung der Diagnose: Hämatoporphyrinurie acuta typhosa muss also noch durch weitere klinische Erfahrungen gesichert werden. Sie kann sicher nur sehr selten gestellt werden.

Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass zwischen Typhusinfektion und Hämatoporphyrinbildung keine direkten kausalen Beziehungen bestehen.

### Literatur.

345. Arnold, Vinz., Hpurie bei Abdominaltyphus. Zeitschr. f. phys. Chem. 1912. 82. p. 172.  
 346. Heinecke, E., Über toxische Hpurie und Amaurose (Krh. Stettin, Prof. Neisser). Diss. Göttingen 1912.  
 347. Remak, in Nothnagels Handb. 1900. XI. 3. p. 442.  
 348. Nebelthau, E., Beitrag zur Lehre vom Hp des Harns. Zeitschr. f. phys. Chem. 1899. 27. p. 324.  
 349. Sobernheim, S., Beitrag zur Lehre der Hpurie. Deutsch. med. Wochenschr. 1892. p. 566.

#### d) Über die ätiologische Bedeutung des Saturnismus.

Die Bleivergiftung ist diejenige Krankheit, bei der das Vorkommen einer Hpurie relativ am häufigsten behauptet und in der Literatur erwähnt wird.

Es handelt sich um die Feststellung, ob bei manchen, zur klinischen Beobachtung kommenden Fällen von Saturnismus die Hp.-ausscheidung im Urin derart gesteigert ist, dass nach der oben gegebenen Definition (pathologische) Hpurie angenommen werden kann, resp. dass das Hp. im nativen Urin schon durch seine Farbe, Fluoreszenz oder spektroskopisch nachweisbare Lichtabsorption nachweisbar ist.

Wenn in früheren Publikationen von pathologischer Steigerung der Hp.-ausscheidung bei Saturnismus gesprochen wird, so lässt sich die Gültigkeit der approximativen Bestimmungen manchmal bezweifeln, da eine exakte Grenze zwischen Normalem und Pathologischem sich hier ohne eine allgemein angenommene Definition und Bestimmungsmethode nicht setzen lässt.

Jedenfalls ist schon vor längerer Zeit auf Hpurie bei chronischer Bleiintoxikation hingewiesen worden, zuerst wohl von Binnendijk (350) (ca. 1883), dann von Garrod (25). Klinische Serienuntersuchungen von Keyzer (219) und von Nakarai (224) ergaben, dass unter den Fällen mit gesteigerter Hpurie hauptsächlich Bleiintoxikationen sich befanden. Keyzers 89 „positive“ Befunde unter 127 Patienten betrafen meist Blei-krankte; unter Nakarais 10 positiven (von 144) Fällen waren 6 Blei-intoxikationen. Deroide und Lecompt (351) konnten bei 9 Bleivergiftungen und 3 von 4 Arbeiten einer Bleiweissfabrik ohne Vergiftungserscheinungen „Urohämatoporphyrin“ nach Sallet darstellen. Schümm (110) konnte in 3 Fällen Uroh., kein Hämatin nachweisen.

Götzl (355) bezeichnet die Hpurie als „wesentliches objektives Symptom“. Unter 65 Fällen waren 34% „positiv“, wenn man die als positiv bezeichneten, chemisch-spektroskopisch aber negativen Fälle mit Dichroismus abrechnet, und zwar 16 von 22 mittelschweren und



6 von 7 schweren Fällen. Nach seinen Schätzungen geht die Hp.-menge der Häufung und Schwere der anderen Symptome nicht parallel.

Schoenfeld (359) versuchte eine approximative Methode bei 20 Bleikranken. Da aber keine genauen spektroskopischen Messungen vorgenommen wurden (nicht eingestellte Skala) und in einzelnen Fällen lediglich ein Absorptionsstreifen „im Blau“ gefunden und auf Hp. bezogen wurde, erscheint es zweifelhaft, ob die angegebenen relativen Zahlen den tatsächlichen Hp.-werten entsprechen. Die gewonnenen Zahlen standen in keinem Verhältnis zur Schwere des Falles.

Meine besonders 1914 und später gemachten Beobachtungen, welche für keinen monogenetischen Zusammenhang der Bleiintoxikation mit der Hämatorporphyrie sprechen, habe ich bereits a. a. O. (152. p. 186 und 36 p. 291) kurz erwähnt; ich werde später noch näher darauf eingehen.

Serienuntersuchungen von Hedw. Langecker (61), welche allerdings nur auf dem Fluoreszenzphänomen basieren, ergaben in einem Vergiftungsfall mit Bleibefund im Urin nur wenig Hp.

Die Häufigkeit der Urobilinurie und Urobilinämie bei Bleikranken veranlasste übrigens Eppinger und Arnstein (353) zu einem Hinweis auf den Pigmentreichtum des Integumentes (Bronzezirrhose) solcher Fälle.

Manche Autoren erklären die Hpurie nicht nur als ein diagnostisches Merkmal einer Bleierkrankung, sondern messen ihr auch als „Frühsymptom“ Bedeutung bei [van Emden (352), Teleki, Sternberg (360)].

Zunächst wollen wir annehmen, dass Hp.-vermehrung bei Saturnismus wirklich regelmässig oder oft vorkomme und weiter fragen, ob dieses Symptom vor anderen als diagnostisches Merkmal einen Vorzug hat.

Für die Diagnose wird seit der ersten Beschreibung von P. Ehrlich (1885) und dem Nachweis bei Bleiintoxikationen durch Grawitz von vielen Autoren mit besonderer Vorliebe der Befund von punktierten Erythrocyten (basophile Körnung) verwendet. Als Grenze setzte P. Schmidt (358) das Verhältnis von 100 (später 500) Punktierten zu einer Million Erythrozyten.

Der ätiologische Zusammenhang ergab sich schon durch Tierexperimente mit chronischer, nicht akuter Bleiintoxikation [Sabrazès]. Nebenbei sei erwähnt, dass nach Tierexperimenten von Bonanni (275) auch bei Sulfonalvergiftung punktierte Erythrozyten und Erythroblasten auftreten. Dass bei der chronischen Bleiintoxikation des Menschen eine Häufung der punktierten Erythrozyten vorkommen kann, ist sicher. Sie ist nach Naegeli (357) am deutlichsten zu Beginn der Bleikolik und tritt ferner als Regenerationssymptom in um so stärkerem Grade auf, je erheblicher die Bleianämie war. Es besteht aber nach Naegeli kein Parallelismus zur Schwere des Falles. Es muss auch betont werden, dass selbstverständlich auch bei anderen (Krankheits-) Zuständen sich selbst höhere Werte finden können. Gerade in schweren Fällen von Bleiintoxikation können die punktierten Erythrozyten ganz aus dem peripheren Blute verschwinden —, nach Naegeli ein Zeichen mangelhafter Regeneration. So wurde u. a. bei einem Bleifall mit dem Ein-

tritt einer Nephritis das fast völlige Verschwinden der Punktierten festgestellt [Schoenfeld (359)].

Diese Methode hat allerdings vor der wesentlich komplizierteren Untersuchung auf Hp. den Vorzug der Einfachheit, wenn auch die Technik erst gelernt sein muss.

Götzl (355) gibt nun der diagnostischen Untersuchung auf Hp. den Vorzug und glaubt, dass dem Befunde der punktierten Erythrozyten „nicht annähernd jene Bedeutung zukommt, wie der Hpurie“.

Zwischen der Zahl der punktierten Erythrozyten und dem Grade der Hp.-ausscheidung besteht kein Parallelismus. Dies kann man schon aus den Ergebnissen Götzls schliessen. Meine Untersuchungen aus dem Jahre 1913/14, die ich bereits a. a. O. (1919) kurz erwähnte und auf die ich im folgenden noch zurückkommen werde, ergaben ebenfalls keine quantitativen Beziehungen. Ich wies auch l. c. darauf hin, dass in Fällen hochgradig gesteigerter Hp.-ausscheidung bei kongenitaler Hämatoporphyrinurie keine Vermehrung der punktierten Erythrozyten gefunden wird.

Aus den bisherigen Erörterungen ergibt sich, dass weder die Hpurie, noch die Erythrozytenpunktierung als Gradmesser der Schwere des Falles in Frage kommt. Beide Symptome sind nicht eindeutig und nur im Rahmen des ganzen klinischen Bildes als bedeutsame positive Merkmale zu verwenden. Auch die Bleimengen im Harn gehen ja der Schwere nicht parallel [Naegeli (357)].

Tierexperimentelle Untersuchungen über Hp.-bildung durch Bleiintoxikation fielen im positiven Sinne aus. Nach Feststellungen von Erlensmeyer (354) treten die Intoxikationserscheinungen erst auf, wenn der chronisch fließende Bleistrom eine gewisse Dichte erreicht und dann eine gewisse Zeit lang eingewirkt hat. Erlensmeyer berechnet bei Katzen, denen Bleikarbonat subkutan gegeben wurde, den Durchschnittswert des Bleistromes auf 1 mg pro die und pro 1000 g Versuchsmittelgewicht; mit dieser Durchschnittsdichte musste der Strom dann 50–60 Tage lang wirken (eine nachweisbare Bleiretention fand nicht statt). Bei Kaninchen verursachte nach Stokvis (118) Plumbum aceticum Hpurie und chronische intestinale Schleimhautblutungen. Götzl (355) erzielte bei weissen Kaninchen durch subkutane, etwa 4 Wochen lange Injektion von täglich 0,5 ccm 1%ig essigsäurem Bleiäthyl in 3 von 7 Fällen eine stärkere „Hpurie“.

Meine Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf eine Reihe von Bleikolikern, bei denen u. a. besonders die Blut- und Urinsymptome verfolgt wurden. Durch Vermittlung von Prof. P. Schmidt hatte ich besonders Gelegenheit, eine grössere Zahl von Vergiftungsfällen durch die Naunhofer Wasserleitung (vor Kriegsausbruch) zu untersuchen. Eine Beziehung der Symptome zur Schwere der Krankheitserscheinungen war nicht erkennbar.

Folgende Tabelle gibt eine Reihe quantitativer Resultate. Es sind das Bestehen von Bleikolik, Bleisaum, Erythrozytenzahl, Zahl der Punktierten auf 1 Million Erythrozyten, Hämoglobin nach Sahli, Farbindex, Menge des aus jedesmal 1 Liter nach Garrod gewonnenen Hp. sowie eventuell der aus dem Urin gewonnenen Bleimengen verzeichnet.

N.	S.	A.	Kolik	Saum	Lähmung	Blut				mg Hp. : 1000 g		
						10 <sup>e</sup> E.	Punktierte	Hb. %	F.J.			
Ja.	♂	28	+	++	—		5600	55		0,03	Spur Blei im Urin Bl. Dr. 113 mmHg.	
Dö.		25	+	++	—	3,41	3000	63	0,93	0,5		
Li.			+	+	—		2200			0,02	Hyperleuko- zytose. 39 mg Pb. im Urin von 2 Tagen (+ 0,15 Hp. nach Saillet)	
Bu.	♀	27	+	+	—	3,32	1500	54	0,82	0,09		
Pr.	♀	46	++	++	—	4,24	1000	50	0,59	0,08		
Rü.	♂	44	+	++	—	3,6	700	55	0,76	0,06	Spur Blei im Urin	
Li.			+	(+)	—		300			0,08		
U.		34	+	+	—	4,38	250	50	0,57	0,3	Spur Blei im Urin  Bl. Dr. 125 Bl. Dr. 147	
Gr.		58	+	+	—	4,59	200	74	0,81	0,01		
He.		18	+	+	—	3,79	3800	60	0,79	0,01		
Brä.		39	+	+	—	4,34	1250	80	0,93	0,005		
Ko.		45	—	+	—	5,36	0	75	0,7	0,006		
Ho.		38	+	(+)	—		0			0,00		
Ber.		54	—	+	—	3,4	15000	65	0,96	+		
Kl.		20	—	+	—	3,97	12000	62	0,78	+		
Klep.	♂	18	—	—	—					0,00		Arthrit. urica Ikterus, Urobilin- urie

Diese Tabelle lässt also geringe Steigerungen der Hp.-ausscheidung in einzelnen Fällen, jedoch keine pathologische Vermehrung im Sinne der Definition erkennen. Ein Parallelismus mit einem der übrigen Symptome ist nicht erkennbar.

Mit diesen Erfahrungen wird man nicht geneigt sein, ein häufigeres Vorkommen der Hämatorporphyrie beim Saturnismus anzunehmen. Dass aber an das Vorkommen zu denken ist, ergibt schon das Symptomenbild der akuten Hämatorporphyrie, welches mit dem der Bleiintoxikation viel Verwandtes hat.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die äusserst heftigen Darmspasmen der Hämatorporphyrie sehr an Bleikolik erinnern. Bei letzterer wurden bereits 1794 von Ebell abwechselnde Verengerungen und Erweiterungen des Darmes beschrieben. Auch die Lokalisation dieser Spasmen scheint den Befunden oft zu entsprechen, wie ich sie bei der akuten Hämatorporphyrie beschrieben habe. Nach Tierexperimenten von Oliver soll vornehmlich der Dünndarm betroffen sein, denn bei letaler Bleiwirkung fanden sich hochgradige Spasmen an verschiedenen Stellen des Dünndarmes. Auch bei der Operation eines an Bleikolik Leidenden wegen Ileusverdacht fand Murphy ein 22 cm langes Darmstück eng und steif kontrahiert, sowie Dilatation des oberhalb gelegenen Darmes. Die oralwärts gelegene Dilatation wurde ebenfalls bei Hämatorporphyrie beobachtet.

Der neurologische Befund einer Polyneuritis, besonders nur einer Radialislähmung bei genuiner Hämatorporphyrie verlangt direkt den differentialdiagnostischen Ausschluss einer Bleiintoxikation. So wurde u. a. in den Fällen von Salkowski (317) und Schulte (319) der anamnestiche Ausschluss einer Bleiintoxikation besonders erwähnt. Auch die Urinuntersuchung auf Blei kommt zuweilen in Frage.

Auf die Beziehungen des sensibilisationsfähigen Hp. auf diese Symptome braucht nicht noch einmal eingegangen zu werden. Eppinger und Arnstein (353) denken sogar daran, dass das bei Bleiintoxikation oft vermehrt vorhandene und doch auch Fluoreszenzerscheinungen gebende Urobilin bei der Bleipolyneuritis eventuell eine ätiologische Bedeutung im Sinne der Photosensibilisierung haben könne.

Welche Beziehungen des Saturnismus bestehen nun zum Porphyrismus? Neurasthenische Symptome, Neigung zu Obstipation, auch zu Hautpigmentierung findet sich bei beiden Anomalien. Ob nun der Porphyrismus etwa sekundär durch toxische Wirkung (wie z. B. der Merkurialismus, Saturnismus) erworben werden kann, oder ob bei primären Porphyriern durch Bleivergiftung eine Hämatorporphyrie ausgelöst werden kann, entzieht sich noch der Beurteilung.

Auch bei der chronischen Bleivergiftung spielt ja eine gewisse Disposition eine Rolle, indem nach der Statistik nur etwa 2,5% der Bleigefährdeten erkranken, ferner nach Wohlsleys Statistik Frauen (12,4% ♀ gegen 4,9% ♂ unter 4703 Fällen) und das Alter zwischen 25 und 40 Jahren prädisponiert sind. Findet nun auch hier gewissermassen eine Auslese von Porphyriern statt?

Zunächst ist festzustellen, welche sicheren Beobachtungen über akute Hämatorporphyrien bei Saturnismus vorliegen. Diese sind im Verhältnis zu den Beobachtungen bei dem doch zweifellos seltenen Sulfonalismus sehr gering. Es ist nur ein Fall von Eppinger-Arnstein (353) und einer von mir bekannt. Ersterer Fall sei zunächst kurz angeführt.

37jähriger Maler (seit 14. Jahre mit Bleiweissgelatine gearbeitet), hatte bisher nie Bleiintoxikationserscheinungen. Vor 3½ Monat begannen heftige Koliken, Erbrechen Obstipation. Befund: Bleisaum,  $3,5 \cdot 10^8$  E., 55% Hb., 5900 L., punktierte Erythrozyten. Hpurie. Im Serum war Hp. spektroskopisch nicht nachweisbar. Nervenstatus ohne Befund. Im weiteren Verlaufe trat geringer Ikterus, Urobilinurie, Urobilinämie, Vergrößerung und Insuffizienz der Leber (gegen Lävulose und Galaktose, vermehrte Polypeptide) ein. Nach 1 Monat Schwäche, Tremor, für Blei atypische Polyneuritis (keine Extensorenlähmung), Urobilinurie, schliesslich Atrophie und Entartungsreaktion der betroffenen Muskeln; Tachykardie und Stimmbandparese. Die Hpurie war „nicht stark“ und inkonstant. Eppinger und Arnstein erwägen, ob hier eventuell die Leberinsuffizienz für die Genese der ascendierenden Paralyse mehr ausschlaggebend sei als die Bleiintoxikation. Die Leberinsuffizienz sei möglicherweise durch Spasmus der Art. hepatica bedingt.

Diesen Fall kann man als Hämatorporphyrie gelten lassen, ebenso wie meine frühere Beobachtung, die ich l. c. (36. S. 291) beschrieben habe. Es sei hier nur folgendes erwähnt:

22jähr. ♀. Arbeit mit Bleifarben. Bleikolik. Bleisaum. Pseudoanämie. Eosinophilie. Zahlreiche Punktierte. Obstipation. Obligurie, Ischurie, toxische Nephritis, Hpurie. Keine Paresen. Nachuntersuchung nach 7 Jahren: kein Rezidiv, keine Hpurie.

Diese Ausbeute ist also sehr gering. Besonders hervorzuheben ist, dass kein Fall von Bleiintoxikation bekannt wurde, der unter dem Bilde der schweren genuinen akuten Hämatorporphyrie letal verlief. Soweit mir bekannt ist, wurde überhaupt bei Bleiintoxikation kaum ein Fall beschrieben, der mit ascendierender Paralyse zum Tode führte.

Bei dem häufigen Vorkommen des Saturnismus ist dieses fast negative Ergebnis doch sehr beachtenswert. Ich glaubte früher, hieraus schliessen zu können, dass hier nicht so, wie beim Sulfonalismus, die

konstitutionelle Auslese eine Rolle spiele. Da aber Hämatorporphyrie überhaupt sehr selten ist, müssen vor einer endgültigen Entscheidung noch weitere Beobachtungen abgewartet werden.

### Literatur.

350. Binnendijk, J., cit. n. Stokvis (1895).
351. Deroide et Lecompt, Sur la présence d'un pigm. spéc. dans l'urine des saturnins. Compt. rend. hebdom. soc. biol. 1898. 50. p. 396.
352. van Emden, Brüssl. Congr. Gew. Hygien. 1910. Österr. Vierteljahrsschr. f. Gesundheitspflege 1911. II. H. 1 u. 2.
353. Eppinger und Arnstein, Zur Pathogenie der Polyneuritis. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. 74. p. 324.
354. Erlenmeyer, E., Mechanism. der chronischen Bleivergiftung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1913. 14. p. 310.
355. Götzl, A., Beiträge zur Kenntnis der Hpurie bei der Bleivergiftung. Wien. klin. Wochenschr. 1911. p. 1727.
356. Derselbe, Bedeutung der Hpurie für die Diagnose der Bleivergiftung. Wien. Arb. a. d. Geb. d. soz. Med. Wien 1912. H. 2. p. 52.
357. Naegeli, Beiträge zur Kenntnis der Bleivergiftung. Korresp.-Bl. schweiz. Ärzte 1913. p. 1483.
358. Schmidt, P., Zentralbl. Gew. Hyg. 1914. 2. p. 1.
359. Schoenfeld, J., Erfahrungen über den Wert der Blutuntersuchung. Mediz. Klin. 1913. p. 783.
360. Sternberg, M., Brüssl. Congr. Gew. Hyg. 1910. (cit. n. Götzl).
361. Derselbe, Über gewerbliche Bleivergiftung. Amtsarzt 1913. p. 4. ref. Jahresh. (Waldeyer-Posner) 48. p. 694.

e) Über die ätiologische Bedeutung anderer Gifte.

Φ. Veronalwirkung ist in einigen Fällen diskutierbar; hierauf wurde schon hingewiesen (S. 728).

Auch hier kann man, wie bei den anderen Giften, als Regel aufstellen, dass bei akuten Vergiftungen selbst mit hohen letalen Dosen keine Hp.urie beobachtet wird.

Akute Vergiftungen mit Veronal (Diäthylmalonylharnstoff) und Luminal (Phenyläthylmalonylharnstoff) sind häufig beschrieben worden. Die akute Veronalvergiftung führt zu Ataxie, Nystagmus [Sowden (375)] Inkontinenz, Areflexie, Koma. Suicidversuche ergaben, dass' ziemlich hohe Dosen vertragen werden; nach 6,4 g erfolgte in 6 Tagen Heilung (Sowden). Andererseits hatten Dosen von 5,4 g [Macleay (370)] und 25,0 g [Rommel (373)] tödlichen Ausgang.

Zwei eigene Beobachtungen seien hier kurz angeführt.

22jähriger Kaufmann. Suicidversuch mit 20 Veronaltabletten und 10 Adalintabletten Magenspülung erfolgte 1 Stunde später. Aufnahmebefund 17 Stunden später: Bewusstlos Pupillen von wechselnder Weite, träge Lichtreaktion. Sehnenreflexe vorhanden. Bei Hautkneifen Abwehrbewegungen. Schwacher Puls. Digalen, Koffein. Nach 21 Stunden bessere Lichtreaktion, gerötetes Gesicht, Cheyne-Stokes-Atmung. Nach 35 Stunden. Bei Bewusstsein. Taumelnder Gang. Kopfschmerz. Normale Reflexe. Geringe Ataxie der Arme, nicht der Beine. Seitlicher Nystagmus, Flimmerskotom, Akkommodation nicht gestört. Kein Erythem. Spontan Urin entleert 1200, alkalisch, E. —, Z. —, Hb. —, Hp. —, Ind. — Urobilin +. 3. Tag unverändert. 4. Tag geringer Nystagmus, mehr nach rechts; keine Ataxie. Beim Lesen nach kurzer Zeit Flimmern. 5. Tag keine besonderen Klagen.

21jähriger Student. Seit Kriegsverletzung (Kopfschuss) epileptische Anfälle und Veronalismus. In Erregungszustand grössere Menge (ca. 5,0) Veronal genommen. Befund nach ca. 5 Stunden: Koma. Tiefe, schnarchende Atmung. Kräftiger Puls. Incontinentia urinae. Pupillen von wechselnder Weite, Lichtreaktion vorhanden. Extremitäten schlaff.

Patellarreflex —, Achilles +, Plantar (+), Kremaster —, Bauchdecken —, Armperiostreflex (+). Bei Hautkniefen geringe Bewegungsreaktionen. Leib eingezogen. Nach 17 Stunden Pupillen eng, reaktionslos. Herzschwäche. Urin (katheterisiert): hellgelb, amphotere Reaktion, 1000, E. (+), Z. —, Hb. —, U. —, Hp. —. Geringe ödematöse Schwellung am Orificium urethrae. Tod nach 24 Stunden. Temp. 40,3°. Sektion: Gehirngewicht 1750. Thyroidea etwas vergrössert. Geringer Status thymo-lymphaticus.

Das Fehlen einer Hp.-urie bei meinen Veronalvergiftungsfällen und einer Vergiftung mit 10 g Ädalin (Bromdiäthylazetylharnstoff) ist bereits in der Harntabelle S. 688 notiert.

Bei derartigen akuten Vergiftungen ist bisher selten auf Hpurie geachtet worden. Sowden (375) erwähnt Nachdunkeln des Harns und positive Guajakprobe. Rommel (373) sah bei 2maligem Katheterisieren dunkelroten Urin. Nur Maclean (370) untersuchte auf Hp. mit negativem Ergebnis. Bei den Suicidfällen besteht übrigens die Möglichkeit eines vorherigen chronischen Gebrauches des Mittels.

Über das Vorkommen von Hpurie bei Veronalismus und Luminalismus liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor. Einzelbeobachtungen sprechen dafür und dagegen. Das Fehlen von Hp. stellte Glaser (366) bei einem schweren Veronalismus fest.

37jähriger Offizier, Alkoholist, Nikotinst, der seit 3 Jahren regelmässig Veronal nimmt, seit 2 Jahren täglich 3,0! Es traten schliesslich Obstipation und zerebrale Erscheinungen (besonders Störungen des Vestibularis und Cerebellum) auf. Im Urin reichlich Veronal, vermehrte Phosphate und Indikan, kein Hp. Nach Aussetzen des Veronals Heilung.

Für die Möglichkeit einer Hpurie kann wohl der Fall von Martin (371) in Betracht kommen (portweinfarbiger Urin), der Veronalismus in Kombination mit Suicidversuch durch 4,8 g betraf.

Ich beobachtete einen ähnlichen Fall ohne Hp.-urie.

D. B. 34jähr. Polierer. Chronischer Luminalgebrauch wegen Epilepsie seit 5 Jahren. Aufnahme wegen akuter Luminalvergiftung (Suizidversuch mit 3,0 Luminal). Ausserdem schwerer Terpentinsabszess der linken Gesässhälfte mit Erysipel, durch dermatologische Terpichininjektionen wegen Psoriasis entstanden. Schwerer Vergiftungszustand mit fast erloschenen Reflexen, Miosis, Herzschwäche, Trismus, Pendeln der Bulbi. Am folgenden Tag halluzinatorische Psychose. Oligurie. Urin sauer, spez. Gew. 1013, rötlichgelb; einige Leukozyten und granulierten Zylinder. Hp. nicht vermehrt (vgl. Tab. S. 688). Im weiteren Verlauf Pneumonie und epileptische Anfälle. Langsame Rekonvaleszenz.

Durch Tierexperimente wurde nur an Hunden durch grosse Veronalgaben oft eine starke Siderosis der Milz festgestellt [Fahr (365)].

Ausser diesen Formen besteht noch die Möglichkeit einer Veronalidiosynkrasie, auf welche die Beobachtungen von Lehmann-Zinn (369) und Klausner (367) hinweisen.

Im ersteren Falle (34jähr. ♀ mit Adnextumor) wurde am Tage vor und am Morgen des Operationstages je 0,5 Veronal gegeben, welches stark sonnagog wirkte, etwa 24 Stunden nach der Operation (Äthernarkose) war der Urin sauer und tief kirschrot (E. —, Z. —, Bilirubin —). Der Farbstoff zeigte breite Absorption 505—490, schwache in Grün und 3. Streifen bei 406; ergab mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Braunfärbung und liess sich nicht mit Hp. identifizieren.

Klausners Fall zeigt nach 0,5 Veronal Nausea, Störungen des Sensoriums, Erythem an Genitale und Albuminurie 2<sup>0</sup>/<sub>100</sub>.

Der einzige Fall, der als Hämatoporphyrin bei Veronalismus aufgefasst werden könnte, ist eine Beobachtung von Dobrshansky (363). Es deuten allerdings nur die angegebenen Symptome Leibscherzen, Erbrechen, burgunderroter Harn, Urobilinurie, Hpurie darauf hin.

(37jähr. ♀, Dementia praecox, 85 g Veronal in 170 Tagen, Anämie. Heilung.) v. Muralts Trionalfall (vgl. S. 728) hatte in 3 Jahren auch ca. 300 g Veronal genommen.

An die Möglichkeit akuter Hämatorporphyrie bei chronischem Veronalgebrauch ist daher zu denken. Bei kleinen Dosen und kurzer Dauer ist ebenso wie bei akuten Vergiftungen die Auslösung einer Hämatorporphyrie unwahrscheinlich. In diesem Sinne wurden auch die Hämatorporphyriefälle hier beurteilt. Ebenso habe ich in einem meiner genuinen Hämatorporphyriefälle (D. Arch. 134, S. 259) die ätiologische Bedeutung einer 3 Wochen langen täglichen Luminaldosis von 0,15 g als unwesentlich erachtet.

X. Azetanilid (Antifebrin) soll angeblich auch Hypurie verursacht haben. Doch ist hier auf Verwechslungen mit Methämoglobinurie, welche nur in vivo beobachtet wird [Lépine], aufmerksam zu machen. Der einzige Fall, in dem eine Hypurie durch Azetanilidvergiftung behauptet wird, stammt von Brown (362).

37jähriger Mann, erhielt wegen Kopfschmerz in wenigen Stunden 3,9 Gramm Azetanilid. Bald darauf Leibschmerz, Erbrechen, Fieber, allmählich zunehmender „Ikterus“. Urin dunkelrot, Hp. angeblich vorhanden. Nach 4 Tagen Ischurie. Nephritis, hämorrhagische Enteritis, Anämie, ( $1,1 \cdot 10^6$  E., 30% Hb.), Leukozytose. Exitus. Sektion ergab Veränderungen an Niere und Darm.

ψ. Benzolverbindungen sollen auch in Frage kommen, besonders Nitrobenzol.

Bei gewerblichen Chlorbenzolvergiftungen stellte Mohr (372) 3 mal burgunderroten Urin, der Hp. enthielt (kein Bilirubin), und Methämoglobinämie fest.

Auch bei einer Dinitrobenzolvergiftung fand Mohr bordeauxroten, hp.-haltigen Urin. Die Krankheitserscheinungen traten bei allen diesen 4 männlichen Patienten nach mässigem Alkoholgenuss (resorptionsfördernd) plötzlich mit Bewusstlosigkeit auf. Ein Fall von Ross (374) (42jähr. ♂) zeigte blaue Lippen, hochroten Urin, Sehstörungen, Schmerz in den Beinen, Taubheitsgefühl und Asphyxie der Finger, Atrophie der Handmuskeln, Fehlen des Kniephänomens. Erben (364) erwähnt bei Dinitrobenzolvergiftung Hypurie neben Hburie und Urobilinurie. Hierauf bezieht sich wohl auch eine Angabe von Koelsch (368), dass im Urin gelegentlich Hp. nachzuweisen sei.

Eigene Beobachtungen an einer Nitrobenzolvergiftung, die keine pathologische Hp.-steigerung ergab, seien etwas genauer angeführt.

26jähr. ♀. Suicidversuch am 10. 3. 20 früh mit etwa 10,0 Nitrobenzol, danach bald erbrochen. Hochgradige Zyanose.

11. 3. Blut bräunlich. Methämoglobinämie. Urin dunkelgelb, in 15 cm Schicht kein Spektrum. Benzidinprobe negativ.

12. 3. Urin intensiv braungelb. Reaktion amphoter. Fehling —, FeCl<sub>3</sub>-probe —, Bilirubinprobe (Günther) —, Urobilinfluoreszenz —. Spektroskopisch in 1 cm Schicht nichts, 5 cm Schatten ab 560, mit (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S dasselbe. Hp.-Konzentration 0,004 mg : 1000 ccm. Polarisation = 0. Mit NaOH wird ein schwarzes Pigment ausgefällt, welches sich in Säuren, Äther, Alkohol nicht löst.

Blut: Hyperleukozytose. Erythrozyten in H<sub>2</sub>O gelöst geben O<sub>2</sub>Hb-spektrum und schwachen Streifen 640—625. Serum stark gelb gefärbt, ohne sichtbare Hämolyse, zeigt spektroskopisch in 3 cm Schicht Streifen 580/545, mit (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S in 5 cm Schicht

560—550 | 540 =. Der Chloroformextrakt des Serums ist intensiv gelb; der bräunlichgelbe Verdunstungsrückstand gibt mit Günthers Bilirubinprobe sehr deutliche Reaktion.

Wenn man die Haut bei stärkerer seitlich auffallender Beleuchtung spektroskopisch betrachtet (Dermospektroskopie), so findet man nur das Spektrum des reduzierten Hb.

13. 3. Noch starke Zyanose. Expirationsluft riecht noch nach Nitrobenzol-Urin noch dunkelbraun, unverändert.

16. 3. Urin 1600 (1012) hellbraun. Benzidinprobe schwach +.

17. 3. Urin 2000 (1008), dunkelbraun. Guajak +, Benzidin +. Urobilinogen +. Kein Bilirubin. Spektroskopisch (15 cm) inaktiv.

18. 3. Serum nach Absetzen der Erythrozyten gelbbraun. Spektrum des Serums (und ebenso nach Zusatz von  $\text{NH}_3$ ) in 1 cm Schicht 640—610 | 588—570 | 550—530 | 510 =; mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  562—552 | (534—525) | 510 =. Es ist also im Serum ausser dem methämoglobinähnlichen Körper ziemlich viel Hämatin enthalten.

Urin 1000. Benzidinprobe +. Hp-Konzentration 0,1 mg:1000 ccm. Ein dunkelbraunes, durch NaOH ausgefälltes Pigment löst sich nach dem Auswaschen mit verdünnter HCl in schwach alkalischem Wasser mit rötlich brauner Farbe ohne Spektrum (in 3 cm), nach  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Zusatz starkes Hchgspektrum. Der Urin enthält also viel Hämatin.

27. 3. Urin nach mehrtägigem Stehen spektroskopisch beobachtet: 635—620 | 600 =, nach  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  in 1 cm: 565—552 | (535—525).

1. 4. Urin dunkelbernstein. Guajak +. Urobilin —. Blut  $2,1 \cdot 10^6$  E., 55% Hb.

9. 4.  $2,8 \cdot 10^6$  E. · 75% Hb. Zunehmende Leukopenie.

10. 4. Urin von normaler Farbe, spektroskopisch inaktiv.

24. 4.  $3,74 \cdot 10^6$  E. 71% Hb. 56% Lymphozyten. Gebessert entlassen.

Die in diesem Abschnitt (ε) angeführten Vergiftungen lassen also keine gesetzmässigen Beziehungen zur Hämatoporphyrurie erkennen.

Ferner sei auf die S. 680 u. 687 erwähnten Fälle angeblicher Hpurie bei toxischen Schädigungen verwiesen.

### Literatur.

362. Brown, Fatal case of acetanilid poison. Amer. Journ. med. sc. 1901. 122. p. 770.  
 363. Dobrschansky, Einiges über Malonal. Wien. med. Presse. 1906. p. 2144.  
 364. Erben, Handb. Vergiftung. Wien 1910. II. 320.  
 365. Fahr, Ärtzl. Ver. Hamb. Münch. med. Wochenschr. 1909. p. 948.  
 366. Glaser, O., Über chron. Veronalismus. Wien. klin. Wochenschr. 1914. p. 1400.  
 367. Klausner, E., Albuminurie nach Veronal. Wien. klin. u. therap. Wochenschr. 1911. Nr. 10.  
 368. Koelsch, F., Giftigkeit der aromatischen Nitroverbindungen. Münch. med. Wochenschrift 1917. p. 965.  
 369. Lehmann und Zinn, Über einen neuen pathol. Harnfarbstoff. Berl. klin. Wochenschrift 1910. p. 2244.  
 370. Maclean, J. C., Fatal case of prolonged tox. coma. Lancet 1912 (März).  
 371. Martin, Case of veronal poison. Brit. med. Journ. 1910. p. 457.  
 372. Mohr, L., Über Blutveränderung bei Vergiftung mit Benzolkörpern. Deutsch. med. Wochenschr. 1902. p. 73.  
 373. Rommel, Veronal-Niere. Charité Annal. 1912. 36. p. 62.  
 374. Ross, J. und Bury, On periph. neuritis. 1893. p. 198. ref. n. Remak.  
 375. Sowden, Case of veronal poison. Brit. med. Journ. 1910. p. 140.

### c) Differentialdiagnose der akuten Hämatoporphyrurie.

Bei Kenntnis des Krankheitsbildes und Verlaufes der akuten Hämatoporphyrurie bietet die Differentialdiagnose gegen andere Krankheiten keine Schwierigkeiten.

Die speziellere Diagnose einer „genuinen“ oder „toxischen“ Form ergibt sich aus den bisherigen Ausführungen. In jedem Falle ist die Möglichkeit einer exogenen toxischen Schädigung genau zu prüfen. Ver-



heimlichung des Schlafmittelabusus kommt vor. Vorläufig muss immer noch auf Zeichen von Bleiintoxikation geachtet werden, besonders aber kommen Sulfonalismus, Trionalismus, die jetzt seltener vorkommen, in Frage. Ferner muss in allen Fällen, wo die therapeutische, gewerbliche usw. Einwirkung eines Giftes (resp. Medikamentes) anamnestisch oder chemisch festgestellt wurde, zunächst danach geforscht werden, ob schon vor dieser Einwirkung vielleicht Zeichen von Porphyrismus bestanden haben. Zur weiteren Klärung der Ätiologie muss von allen Möglichkeiten exogener Einwirkung Kenntnis genommen werden.

Ein immerhin nicht wahrscheinlicher, direkter, ätiologischer Zusammenhang mit Infektionskrankheiten muss weiterhin in Erwägung gezogen werden, besonders hinsichtlich des behaupteten Einflusses einer Typhusinfektion. Ganz vereinzelt steht ein bereits S. 728 erwähnter Hämatorporphyriefall Ogdons (380), der mit der Diagnose Diphtherie versehen wurde; er sei kurz berichtet.

38jähr. „hysterische“ Frau, die seit 12 Jahren herzkrank war, wurde wegen Diphtherie in das Boston City Hospital eingeliefert. Es traten im weiteren Verlaufe Symptome von „Neuritis“ auf. Erst jetzt wurde wegen Schlaflosigkeit und „nervous condition“ 2mal 0,6 Trional gegeben. Der Tod erfolgte nach 2 Tagen. Erst 36 Stunden ante mortem wurde eine rötlichbraune Farbe des Urins und Hp.-urie festgestellt (spez. Gew. 1025, Spur Eiweiss, Epithelien und braune granulierte Zylinder, vereinzelt Erythrozyten, aber chemisch kein Hb.). Hp. wurde spektroskopisch identifiziert. Sektion verweigert. Jedenfalls handelt es sich um eine akute Hämatorporphyrie.

Aber nicht nur die Unterscheidung der mehr vom ätiologischen Standpunkte aus klassifizierten Unterarten der Hpyrie kommt differentialdiagnostisch in Frage, es kann sich auch um die Frage handeln, ob selbst bei dem klar erkannten Zustande einer Hämatorporphyrie noch eine Komplikation mit einer ernsten, eventuell lebensbedrohenden Krankheit vorliegt. Die Erfahrung zeigt, dass hier diagnostische Schwierigkeiten bestehen können.

Besonders die abdominalen Erscheinungen haben praktisches, differentialdiagnostisches Interesse.

Wenn die äusserst heftig und plötzlich einsetzenden Schmerzen vornehmlich in der Ileozökalgegend eventuell bei einseitig vermehrter Muskelspannung lokalisiert sind, ist eine Appendizitis in den Bereich diagnostischer Erwägung gerückt. Der Chirurg muss unbedingt das Krankheitsbild der akuten Hämatorporphyrie kennen, damit der Patient vor einem unnötigen und während des Zustandes der Hämatorporphyrie jedenfalls schädlichen operativen Eingriff geschützt ist. Wie die Anamnese der Fälle von Snapper (266) und Grund (256) ergibt, mussten die Patienten bei einem früheren Anfall wegen Verdacht einer Appendizitis eine Operation erdulden, die allerdings glücklich verlief. Barker-Estes (249) operierten wegen einer Resistenz im rechten Abdomen und wohl der bedrohlichen Allgemeinerscheinungen. Auch in Bachlechners Fall (248) wurde früher einmal die Diagnose „appendizitische Attaque“ gestellt. Ob die S. 680 erwähnten operierten Fälle von Nikolaysen und Lehmann-Zinn hierher gehören, lässt sich nicht mehr entscheiden.

Bei genauerer Untersuchung erscheinen die Schmerzen der Hämatorporphyrie mehr durch Koliken, Darmspasmen bedingt; bei eventueller Oberflächenhyperästhesie wird stärkerer Palpationsdruck ebenso, wie bei Bleikolik, oft nicht sehr schmerzhaft empfunden.

Je nach der Lokalisation der Spasmen kann aber auch eine Nephrolithiasis [Grund, Snapper], Cholelithiasis, Magenaffektionen vorgetauscht werden. v. Strümpell (383) hat auf die Möglichkeit dieser Fehldiagnosen in der Leipziger mediz. Gesellschaft, Juni 1920, besonders eindringlich hingewiesen.

Bei einem äusserst heftigen Einsetzen von Schmerzen in der Oberbauchgegend wird man auch an eine Form der akuten Pankreatitis denken, welche mit Cholezystitis, Erbrechen, Dünndarmspasmen und selbst Ileuserscheinungen einhergehen kann. Die Ähnlichkeit des bioptischen Darmbefundes bei dieser Affektion mit dem der akuten Hämatorporphyrie ist besonders hervorzuheben, da auch hier in einem Falle von Prader (331) (mit chronischer Obstipation und Pigmentflecken im Gesicht) Kontraktion und Blässe des ganzen Dünndarmes und starke Blähung des Colon ascendens beobachtet wurde.

Auch die besondere Lokalisation eines Paratyphus (mit Cholezystitis, beginnender Cholangitis usw.) könnte vielleicht in dieses Gebiet fallen.

Bei Schmerzlokalisierung in der Oberbauchgegend muss man auch an einen akuten Schub einer Nebennierenkrankung denken, welcher auch mit Erbrechen und Obstipation auftreten und mit psychischen Störungen verbunden sein kann; die Pigmentierungen zeigen aber oft gewisse Charakteristika, auf die v. Strümpell (l. c. 383 II) hingewiesen hat.

Dass bei Hämatorporphyrie der Verdacht eines Ileus entstehen kann, zeigen mein erster Fall (1920, S. 261) und Bampton's Sulfonalfall. Wenn man zunächst an eine Darmkompression denkt, so kommt speziell bei den Befunden von Barker-Estes (249) und von mir (36) der arterio-mesenteriale Duodenalverschluss in Frage, welcher übrigens wohl auch durch eine akute Pankreatitis (an die eben gedacht wurde) begünstigt werden kann. Dieser plötzlich einsetzende, schwere Ileuszustand infolge Kompression des unteren Duodenum durch die Radix mesenterii verläuft zunächst mit gesteigerter Peristaltik des oralen Darmteiles, welche aber allmählich dem Symptom der sekundären Magendilatation und Überdehnung des Pylorusringes (infolge starker frustaner Magenkontraktionen) weicht. Übrigens soll auch nach primärer Magendilatation Duodenalverschluss vorkommen. Nebenbei sei erwähnt, dass zu akuter Pankreatitis mehr fette, zu arterio-mesenterialem Ileus mehr magere Personen neigen. Die Erfahrungen eines günstigen therapeutischen Einflusses durch besondere Lagerung der Patienten bei arterio-mesenterialem Duodenalverschluss (Rechtslage, Knieellenbogenlage), die man bei Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse leicht verstehen kann, können auch bei der akuten Hämatorporphyrie verwendet werden. Einen entsprechenden therapeutischen Versuch habe ich bereits S. 718 vorgeschlagen.

Duodenalstauung bei offenem Pylorus kommt noch bei einer weiteren konstitutionellen Anomalie vor, welche zu einer Abknickung am Übergang des Duodenum ins Jejunum führen kann. Das gewöhnlich retroperitoneal gelegene Duodenum tritt bei diesen Fällen schon rechts von der Wirbelsäule unter dem Colon hindurch mit eigenem Peritoneum in die Bauchhöhle, eventuell mit längerer Schlingenbildung nach unten; an der Jejunalflexur bleibt es aber durch feste Ligamente fixiert, so dass

hier eine Abknickung erfolgen kann. Freemann (377) hat 6mal derartige Verhältnisse bei der Laparotomie festgestellt, die als Pylorusverschluss diagnostiziert waren.

Das neuropathische Wesen der Hämatorporphyriepatienten und die übrigen neurologischen Begleitsymptome erwecken aber eher die Ansicht, dass es sich um eine nervöse Darmstörung handelt. Es ist daher auf das etwas dunkle Kapitel der Darmneurosen kurz einzugehen.

Bereits in der älteren Medizin wurden einzelne Fälle lokaler Darmspasmen auf Neurosen zurückgeführt. Man sprach vom „Enterospasmus der Neuropathiker“ [Nothnagel]. Besonders unsicher sind die Grundlagen für den sogenannten hysterischen Pseudoileus. Seitdem ein französischer Arzt eine Hysterika beim 3. Anfall von „Pseudoileus“ (mit Anurie, Blutbrechen, Kotbrechen) sterben sah, wird diese Diagnose zuweilen wieder gestellt. Es sei erwähnt, dass in solchen Fällen bei der Operation, resp. Sektion spastische Kontraktionen des Darmes, besonders des Dünndarmes, an verschiedenen Stellen gefunden wurden.

Wenn wir weiterhin nur unter Berücksichtigung der nervösen Komponente der Darmlösungen der Hämatorporphyrie nach differentialdiagnostisch in Betracht kommenden, neurologisch abgrenzbaren Zuständen uns umsehen, ist die Tetanie zu nennen, bei welcher besonders tetanische Krampfstände des Magens, totaler Spasmus, spastischer Sanduhrmagen und Anfälle von Pylorospasmus mit Hypersekretion und konsekutiver Magendilatation beschrieben werden, bei welchen Erbrechen, nicht aber hartnäckige Stuhlverhaltung, eine Rolle spielen. Spasmus des Blasensphinkter mit Ischurie kann beim Erwachsenen und besonders bei Säuglingstetanie vorkommen. Die Erwähnung der Tetanie ist hier deshalb von Interesse, weil sie den theoretischen Zwiespalt der rein neurogenen oder enterogenen Genese (abgesehen von der inneren Sekretionsstörung) recht hervortreten lässt, indem sich manche Fälle scheinbar auf der Basis eines Magen-Darmleidens entwickeln, andere dagegen die intestinalen Symptome gleichsam im Gefolge haben. Wahrscheinlich ist bei der intestinalen Tetanie ein besonderer Zustand des enteralen Verdauungsmechanismus vorhanden, andererseits muss aber auch eine besondere Verfassung des Nervensystems vorausgesetzt werden, welche sich bei der Manifestation der Krankheit durch besondere neurologische Symptome äussert. Die Diagnose ist daher auch durch den Nachweis dieser allgemeinen neurologischen Tetaniesymptome zu stellen, welche bei der akuten Hämatorporphyrie nach meinen Erfahrungen vermisst werden (vgl. Arch. klin. Med. 134. S. 264, 272, 274).

In die grosse Konstitutionsklasse der Neuropathen gehören, wie v. Strümpell (383) hervorhebt, auch die an gastrischen Krisen leidenden Tabiker, deren asthenischer Habitus andererseits hervorgehoben wird. Der neurologische Allgemeinbefund dürfte hier meist keine Zweifel aufkommen lassen.

Die rein neurologischen Symptome der Hämatorporphyrie fordern auch differentialdiagnostische Erwägungen. Bezüglich der Polyneuritis und ihrer hauptsächlich auf ätiologische Fragen gerichteten Differentialdiagnose sei auf die einschlägige Literatur verwiesen. Hier kommt

wieder besonders Blei in Betracht. Ebenso kann ich auf die allgemeinen neurologischen Erfahrungen über die aszendierende Paralyse hier nicht näher eingehen. Bezüglich der zu den Darmstörungen der Hämatorporphyrie differentialdiagnostisch erwähnten Nervenkrankheiten sei erwähnt, dass bei ihnen ein Ausgang in aszendierende Paralyse kaum in Betracht kommt.

Wir können aber umgekehrt fragen, ob aus der Literatur der Polyneuritiden und aszendierenden Paralyse Fälle bekannt geworden sind, die an akute Hämatorporphyrie erinnern, respektive als solche anzusprechen sind.

Da ergibt sich nun, dass manche nur neurologisch beobachtete und beschriebene Fälle von Polyneuritis wohl hierher gehören, besonders Fälle von Goldflam (378), Korsakoff (379), Rossbach (382) und Brasch (376), in welchen die dunkelrote Farbe des Urins erwähnt wird. Auf Hämatorporphyrin wurde nicht untersucht.

Goldflam berichtet über die akute Erkrankung aller Bewohner eines Hauses nach dem Genusse eines Frühstücks (Kaffee, Semmel, Butter) mit Erbrechen. Eine 30jährige Frau bekam einige Tage später Schwellungen im Gesicht, an Fingern und Knöcheln, steife Finger, Paresen, neuralgische Schmerzen, Hautulzerationen an Händen, Bläschen an der rechten Wange; unter Zunahme der polyneuritischen Symptome stellten sich Paralyse der Unterschenkel und Füße, sowie Atrophien ein. Die 18 Monate lange Beobachtung ergab wechselnde Ödeme an Gesicht, Unterschenkeln und Füßen, atrophische Lähmung der unteren Extremitäten, Parese der Hände, Sensibilitätsstörungen, Druckschmerz der Muskeln, Fehlen der Sehnenreflexe, einmal Rötung des Handrückens. Urin stark sauer, ohne Eiweiss und Zucker; Oligurie mit Ödembildung, bei Zunahme der Diurese Schwinden der Ödeme, „die ersten Portionen sollen blutrot sein.“ Ihre Schwester erkrankte ebenfalls an Ödem, Schmerzen der Füße, steifen Fingern. Ihr 32jähriger Mann erkrankte gleichzeitig an Polyneuritis, Parese der unteren Extremitäten und Fussödem. Er hatte aber schon etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr vorher Magenbeschwerden, oft Erbrechen mit Gesichtsschwellung und dunklem Urin.

Korsakoff sah sechs Polyneuritisfälle mit dunklem Urin, je zwei mit Febris gastrica, Abdominaltyphus und Alkoholismus.

Rossbachs Fall betrifft eine 21jährige Frau mit Magenkatarrh, katarrhalischem Icterus, Polyneuritis. Der Urin war nach Angabe der Patientin schon seit 3 Jahren dunkelbraun. Die Urinuntersuchung ergab: tiefrotbraun, stark sauer, 1024, E. —, Z. —, kein Gallenfarbstoff. Eine Probe behielt noch nach  $\frac{1}{2}$  Jahren dieselbe Farbe (dies ist für Hp.-Harn charakteristisch); es wurde eine Urobilinurie angenommen. Der Fall verlief tödlich.

Brasch sah Polyneuritis bei einer 25jährigen Frau mit dunkelrotem Urin, nach 8 Tagen Besserung mit Verschwinden der Dunkelfärbung des Harns, später „gastrische Krise“ von 9 Tagen Dauer mit Magenschmerz, Erbrechen und 4 Tage langer Ausscheidung von rotem Urin. Urinuntersuchung ergab: sauer, blutig aussehend, an der Luft nachdunkelnd und schliesslich eine tief schwarze Farbe annehmend, frei von Eiweiss, Zucker, Gallenfarbstoff, Erythrozyten; die Rosenbachsche Burgunderreaktion war stets positiv. Die chemische Untersuchung durch Muncck ergab Urobilin. Brasch erwähnt die Gleichartigkeit seines Falles mit einem von Harley beschriebenen (der eine Sulfonalhämatorporphyrie war); er unterliess es aber, bezüglich Hp. genauere Untersuchungen anzustellen. Sulfonal scheint in allen hier erwähnten Fällen nicht gegeben worden zu sein.

Beim Symptomenbild der Landryschen Paralyse muss fernerhin auf Hpurie geachtet werden.

Während also die Einzelsymptome der akuten Hämatorporphyrie gewisse Ähnlichkeit mit anderen bekannten Krankheitszuständen haben, erhält die akute Hämatorporphyrie ihr besonderes, charakteristisches Gepräge durch die in Harn und Kot nachweisbare pathologische Vermehrung von Hämatorporphyrinen.

### Literatur.

376. Brasch, Beiträge zur Lehre von der mult. Neur. Neurol. Zentralbl. 1891. p. 260.  
377. Freemann, L., Congenit. anomal. of duoden. and its surg. signif. Surg. gyn. a. obstet. 1920. 30. p. 454. ref. Congr. Zentralbl. 13. p. 513.  
378. Goldflam, Zur Lehre von der mult. Neur. Zeitschr. f. klin. Med. 1888. 14. p. 374.  
379. Korsakoff, Psychische Störungen kombiniert mit mult. Neurit. Zeitschr. f. Psychiat. u. gericht. Med. 1890. 46. p. 475.  
380. Ogden, J. B., Journ. of Boston Soc. of medic. sciences 1897. p. 11.  
381. Prader, Spast. Ileus b. Pancreat. ac. Med. Klin. 1920. p. 700.  
382. Rossbach, Mult. Neurit. u. Urobilinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1890. 46. p. 409.  
383. v. Strümpell, Lehrbuch 21. Aufl. 1919. II. 529 und Mediz. Gesellsch. Leipzig 29. 6. 1920.

### 3. Haematoporphyrin chronica.

Die Existenz der chronischen Hämatoporphyrin als besondere Krankheitspezies ist immer noch etwas problematisch, wie bereits hervorgehoben wurde. Die bisher ungelöste Frage ist von entscheidender Bedeutung, ob es nur eine angeborene oder auch eine erworbene konstitutionelle Anomalie des Porphyrismus gibt. Im ersteren Falle wäre die Haematoporphyrin chronica nur gewissermassen eine leichteste Form der kongenitalen Hämatoporphyrin. Der Krankheitsverlauf zeigt aber so wesentliche Unterschiede, dass auch eine namentliche Unterscheidung gerechtfertigt ist. Für kongenitale Grundlage spricht die Familiarität des Leidens.

Die chronische Hämatoporphyrin nimmt gewissermassen eine Mittelstellung ein zwischen der akuten und kongenitalen Hämatoporphyrin.

Mit der akuten Hämatoporphyrin hat diese Krankheitsform gemeinsam, dass die Krankheitssymptome im späteren Kindesalter oder erst im mittleren Alter in seltenen oder öfteren Paroxysmen, manchmal nach prodromalen Intestinalstörungen auftreten.

Mit der kongenitalen Hämatoporphyrin besteht die Hauptähnlichkeit, dass durch Lichtsensibilisierung Hauterkrankungen hervorgerufen werden.

Die Erfahrungen über chronische Hämatoporphyrin beziehen sich bis jetzt auf 7 Fälle (5 ♂ und 2 ♀) im Alter von 13 bis 47 Jahren. Hierunter befindet sich ein familiärer Fall (Vater und Sohn) Radaelis (392).

Die Kasuistik dieser Erkrankung findet sich in meinen früheren Arbeiten 1911 und 1919.

Der Krankheitsbeginn wurde frühestens im 1. und spätestens im 45. Lebensjahre beobachtet, meist nach dem 15. Jahre. Prodromale Magen-Darmstörungen wurden in 2 Fällen beobachtet. Möllers (386) Fall (25 jähr. ♂) bekam einige Wochen vor Ausbruch der Hämatoporphyrin Magenkatarrh mit Gelbsucht. Mein Fall hatte mehrere Jahre lang vor Beginn des Leidens eine Magendarmaffektion, über die sich nichts Genaueres mehr feststellen liess. Sonst sind als komplizierende Krankheitssymptome nur Anämie und Morbus Basedow [Cant (384)] und peribronchiale Drüsen und Furunkulose [Radaeli (390)] bekannt.

Die ersten Symptome, welche den Patienten eventuell zum Arzt führen, sind die Hauterscheinungen; wenn man genauer nachforscht,

wird man finden, dass zur Zeit dieser Erkrankung, oder auch schon vorher, zuweilen eine Veränderung der Hautfarbe (Rotfärbung) beobachtet wird.

Der Krankheitsbeginn ist nach Schilderung meines Patienten folgender: Im 45. Lebensjahre bemerkte er im Sommer nach längerem Aufenthalt in der Sonnenstrahlung Hautrötung im Gesicht, Nacken, Halsausschnitt und Handrücken (beim Fischen am Rhein). Am Handrücken und Nacken kam es mitunter zu Blasenbildung (angeblich nur, wenn Wasser auf die betreffenden Hautstellen kam). Die Ohren, Nase und Finger waren nie affiziert. Es stellte sich nun heraus, dass immer zu Zeiten der Hautaffektionen auch eine Rotfärbung des Urins bemerkbar war. „Zur Zeit stärkerer Rotfärbung hatte er Durchfall, Schnupfen und Gesichtsröte.“

Nosologie. Zur Schilderung des Krankheitszustandes soll mit der Haut begonnen werden.

Die Haut lässt ein auf Porphyrismus weisendes, wichtiges Symptom erkennen, nämlich stärkere Pigmentation. Cant (384) erwähnt fleckige Hautpigmentationen. In meinem Falle war eine stark gelbbraune, eigentümliche Gesichtsfarbe mit geringen Schleimhautpigmentierungen an der Unterlippe zu erwähnen. Der Patient bemerkte schon vor Ausbruch der Hämatoporphyrin seit Jahren regelmässig im Sommer eine intensivere Pigmentation der unbedeckten Körperteile, niemals aber Erythema solare.

Die Lichtüberempfindlichkeit der Haut äussert sich in dem typischen Bilde des *Hydroa aestivale*.

Das „Symptom des *Hydroa aestivale*“ habe ich früher (l. c. 1919) eingehend behandelt. Ich muss hier auf diese Bearbeitung verweisen. Unter diesen 92 dermatologisch beschriebenen Hydroafällen ohne Nachweis von Hämaturie befinden sich wahrscheinlich mehrere Hämatoporphyrinfälle. Künftige genauere Untersuchungen des Harns und besonders auch des Kotes werden wohl die geringe Zahl der Hämatoporphyrinfälle etwas vermehren.

Der Anfall tritt hier, und speziell bei der Hämatoporphyrin, einige Stunden nach der Strahlenwirkung auf. Nach einem kurzen Vorstadium mit Wärmegefühl, Jucken, Brennen, Schnupfen, Konjunktivitis erfolgt die Blasenruption, welche entweder nach dem Typus des *Hydroa aestivale vesiculo-bullosum* [Möller (386)], oder des *Hydroa vacciniiforme Radaeli* (391) verläuft.

Die Blasenflüssigkeit kann blutfarbig sein. [„Zuweilen traten im Gesicht Bläschen mit hämorrhagischem Exsudat auf, welche nach einiger Zeit platzten“, Günther (33)]. Cant beschrieb eine rote, alkalische Flüssigkeit.

Die Eruptionen erfolgen an den unbedeckten Körperteilen. Möller fand stecknadelkopf- bis bohngrosse Bläschen (die grössten an Kinn und Ohren) mit klarer Flüssigkeit, auf blasser Basis ohne Halo und ohne Pigmentanomalien und Narben; sie waren an Ohren, Nase, Wangen, Oberlippe, Kinn und Handrücken lokalisiert, während Stirn, Nacken, Hals und Vola frei blieben.

Die Lokalisation der Hauterscheinungen in meinem Falle wurden oben angegeben. An den Wangen fanden sich einige kleine, variola-ähnliche Narben, am Nasenrücken kleine Pigmentflecken, an den Händen bohngrosse, von dunklen Pigmentationen umgebene Narben.

Die Dauer des Anfalles beträgt 48—72 Stunden. Die Anfälle erfolgen meist im Frühjahr oder Sommer, einmal (in Italien) schon im Februar. Der erste Anfall kann, wie bereits erwähnt, erst im späteren Alter eintreten [29 Jahr Radaeli, 45 Jahr Günther], doch auch schon im siebenten [Perutz (387)].

Aus den allgemeinen Erfahrungen über Hydroa und auch nach Tierexperimenten mit Hp.-sensibilisierung wissen wir, dass im Anfall auch Ödembildung erfolgen kann. Auch beim Menschen wurde dies bekanntlich experimentell festgestellt. Auf die Frage des Einflusses des Lichtes auf die Ödembildung bin ich an anderer Stelle (1919, S. 233) näher eingegangen. Bei einem jedenfalls seltenen Befund von starkem Gesichtsoedem durch Sonnenstrahlung muss an Hämatorporphyrie gedacht werden.

Ich habe bereits früher (1911) hervorgehoben, dass nicht jede Haut auf die photodynamische Wirkung des Hp. in gleicher Weise reagieren muss, dass auch Sklerodermiebildung erfolgen kann. Da bei Xeroderma pigmentosum, welches mit Hypertrophie der Epidermis und des kollagenen Gewebes verläuft, der ätiologische Einfluss des Lichtes bekannt ist, liegt auch bei dem in histologischer Beziehung nach Unna verwandten Phänomen der Sklerodermie der Gedanke nahe, dass photodynamische Momente wirksam sein können.

Bei meinem Falle trat nun im Verlaufe der Hämatorporphyrie ausgeprägte Sklerodermie an den unbedeckten Körperteilen ein. Die Krankheit begann im Sommer, im Dezember bildete sich eine sklerodermieartige Verhärtung der Gesichtshaut, im März des folgenden Jahres waren Pigmentationen und Sklerodermie unverändert, es erfolgte aber Ausfall der Zilien und symmetrischer Haarausfall über den Ohren, im Juli war das Skleroderma besonders an den Schläfen und beiden Unterarmen ausgeprägt, im November auch Skleroderma am Handrücken; dagegen waren Augenlider, Lippen und Kinn nicht sklerodermisch verändert. Lesser (385) beobachtete Hpurie bei einem Sklerodermiefall, der vielleicht auch hierher gehört.

Die Augenbindehäute können durch Entzündung beteiligt sein.

Stärkere Verstümmelungen durch Hautnekrosen wurden bei der chronischen Hämatorporphyrie nicht beobachtet.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung ultravioletter Strahlen auf Patienten mit chronischer Hämatorporphyrie zeigten folgendes: Quarzlampenbestrahlung mit 1 Erythemdosis ergab in meinem Falle nur geringe Pigmentation im Bestrahlungsbereich. Perutz (388) fand nach Quarzlampenbestrahlung (Dosis?) stärkere Pigmentierung und Blasenbildung. Es kommt bei diesen Versuchen nicht nur auf das Stadium der Sensibilisierung, in dem sich der Patient gerade befindet, sondern auch auf den Ort der Bestrahlung an.

Von Wichtigkeit ist die von Möller (386) festgestellte Tatsache, dass ultraviolette Strahlen bei Hydroopatienten an vorher nicht affizierten Hautstellen keine anderen Veränderungen als an normaler Haut

hervorrufen, während öftere Strahlenwirkung (wiederholte Besonnung) auf dieselbe Stelle schliesslich zu dem Phänomen der Hydroa führt.

Röntgenstrahlen erzeugten nach Perutz schwache Pigmentierung.

An den übrigen Organen ergaben sich keine besonderen Befunde. Wichtig ist nur, dass in meinem Falle im Sensibilisierungsstadium Darmerscheinungen (Durchfall) vorhanden waren. Prüfung der Leberfunktion [Perutz] ergab normalen Befund. Einmal wurde Lebervergrösserung bei 11jährigem Knaben festgestellt [Radaeli (391)]. Auch die neurologische Untersuchung ergab besonders in meinem Falle nichts Abnormes.

Die Urinuntersuchung hat das Hauptinteresse. Die Reaktion ist, soweit Angaben (4) vorliegen, sauer. Die Farbe wird durch die Ausdrücke: Fleischwasser, Rot, Rum, Portwein gekennzeichnet. Es wurde also in keinem Falle die dunkel-braunschwarze Farbe gefunden, wie sie bei der akuten und kongenitalen Form beobachtet wird. In meinem Falle war der Urin in der anfallsfreien Zeit hellgelb mit schwachem Hp.-spektrum, oder rötlichgelb; die Färbung steigerte sich meist bis zur intensiven Rotfärbung, nur einmal wurde eine dunkelbraune Farbe notiert; die Urobilinmengen waren gewöhnlich nicht vermehrt. Albuminurie wurde in keinem Falle festgestellt. In Möllers (386) Fall enthielt der Urin vielleicht auch Urofuszin.

Hämatoporphyrin wurde in 6 Fällen festgestellt (im 7. Falle bestand mit grösster Wahrscheinlichkeit Hpurie). In meinem Falle war ausserdem Leukoverbindung des Hp. vorhanden; Perutz (388) stellte auch „Porphyrinogen“ fest zu Zeiten, wenn Hp. nicht anwesend war.

Wichtig ist nun, dass jedesmal, wenn die Hautaffektionen auftraten, die Rotfärbung des Urins in meinem Falle auch stärker war. Man kann also annehmen, dass die Sensibilisierung immer zu Zeiten einer noch mehr pathologisch gesteigerten Hp.-bildung erfolgte. Bei meinem Falle wurde auch von H. Fischer (150a) ein Hp. und eine Leukoverbindung im Harn festgestellt. Es ist wohl auch ein Fall von Perutz (387) (7jähr. ♀) hierher zu zählen, der bei Hydroaeruption nur die Leukoverbindung im Harn zeigte.

Wichtig ist ferner, dass auch der Stuhl Hp. enthält. Es gelang H. Fischer (150a), Enterohp. nachzuweisen.

Die Blutuntersuchung ergab 2 mal Eosinophilie von 6% [Radaeli (392)] und einmal Oligozythämie (3,5 · 10<sup>6</sup> E. 88 Hb.). Die Reaktion nach Wassermann war in 3 Fällen negativ.

**Pathologische Anatomie.** Nur in 2 Fällen Radaelis (392) liegt ein histologischer Hautbefund vor, der Nekrose der Epidermis und Kutis, sowie erhebliche Schädigung der elastischen Fasern infolge der Photosensibilisierung ergab.

**Ätiologie.** Es gilt noch meine frühere Auffassung (1911), dass die krankhaften Hauterscheinungen durch die „photodynamische Wirkung des wohl im Gewebe lokal aufgespeicherten Hp.“ hervorgerufen werden. Es kommt also wohl auf die Art und den Grad der Gewebsdeponierung an, ob eine Sensibilisierung erfolgt oder nicht.

Ebenso wie es Fälle gibt, welche bei starker Hpurie keine Sensibilisierung erkennen lassen (akute Hpurie), wäre es auch denkbar,



dass Hp. im Gewebe lokal wirksam ist, ohne dass zur Zeit der Sensibilisierung und Beobachtung vermehrte Mengen im Harn erscheinen.

H. Fischer äussert die Ansicht, dass bei Dermatitis solaris und Hydroa vacciniforme eventuell nur Leukoverbindungen gebildet werden, welche — „wenn dann bei der Belichtung an den dem Lichte zugekehrten Stellen der Farbstoff erzeugt wird“ — photodynamisch wirken, ohne dass Hp. im Urin erscheint, eher im Kot. „Man wird in Zukunft bei Dermatitis solaris, Hydroa, Bleivergiftung usw. ganz besonders auf die Untersuchung der Galle bzw. Stuhles zu achten haben.“ Manche weitere ätiologische Fragen decken sich mit denen im folgenden Abschnitt.

Bezüglich einer äusseren toxischen Genese ergeben sich aus den beobachteten Fällen keine Anhaltspunkte. Cants (384) Patient hatte längere Zeit Sulfonal genommen, es wurde aber festgestellt, dass die im ganzen schon 3 Jahre lang dauernde Rotfärbung des Urins schon vor dem Sulfonalgebrauch bestand. Ausserdem ist ja bei den zahlreichen Fällen von Sulfonalhpurie niemals eine Photosensibilisierung beobachtet worden.

Eine Einwirkung von Blei ist ebenso unwahrscheinlich. Mein Patient war chronischer Alkoholist.

Auch bei dieser Erkrankungsform ist anzunehmen, dass primär eine konstitutionelle Anomalie des Porphyrismus schon (in geringerem Grade) besteht. Bestimmte Unterlagen fehlen hierfür. Nur die erwähnten Neigungen zu Pigmentationen in früheren Jahren sind dafür zu werten und besonders die Beobachtung eines familiären Falles.

Die Therapie entspricht der im folgenden Abschnitte angegebenen.

### Literatur.

384. Cant, ref. Harris 1898. (Nr. 41.)  
Günther, l. c. 1911 u. 1919. (Nr. 33 u. 152.)
385. Lesser, Berl. dermat. Gesellsch. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1906. 43. p. 13.
386. Möller. Einfluss des Lichts auf die Haut. Bibliotheca medica (Neisser). Nägels, Stuttgart 1900.
387. Perutz, A., Fall von Hydroa vacc. mit Porphyrinogenurie. Wien. klin. Wochenschrift 1917. p. 1201.
388. Derselbe, Über Hydroa aest. Arch. f. Derm. 1917. 124. p. 531.
389. Pinkus, Berl. dermat. Gesellsch. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1906. 43. p. 13.
390. Radaeli, F., (Firenze), Caso di hydroa vacc. di Bazin con ematoporfirinuria. Bollett. delle Cliniche. Milano. Okt. 1910. Nr. 10.
391. Derselbe, Gesellsch. f. Dermat. Rom 1910 Dez. ref. Arch. f. Dermat. 1911. 110. p. 298.
392. Derselbe, Contributo allo conoszenza dell' hydroa vacc. Giorn. ital. mal. vener. 1911. 46. p. 93 (c. Mikrophotogr.)

### 4. Haematoporphyrin congenita.

Die kongenitale Hämatoporphyrinurie ist ein auf der Basis eines hochgradigen Porphyrismus entstehendes, in der frühesten Kindheit manifest werdendes und durch wiederholte Photosensibilisierungen zu schweren Schädigungen (Augenleiden, Verstümmelungen) führendes Leiden.

Obwohl nur 13 Fälle dieser Krankheit bisher bekannt geworden sind, ist doch eine klare klinische Umgrenzung dieser Krankheitsform

erfolgt. Seit der ersten klinischen Skizzierung des Krankheitsbildes im Jahre 1911 ist wieder ein interessanter Fall als kongenitale Hämatoporphyrinurie erkannt worden. [E. Fraenkel (397)]. Die einzelnen Fälle sind in den früheren Arbeiten 1911 und 1919 beschrieben. Ausser meinem Falle ist der wichtigste der von Schultz (1874), den ich in der Lepraliteratur fand.

Eine ziemliche Verwirrung entsteht, wenn Fälle ohne Kenntnis oder ohne Hinweis auf frühere, von anderen Autoren erfolgte Bearbeitungen publiziert werden. Auf diese Weise wird die ohnehin stets mangelhafte Statistik gründlich gefälscht. Ich habe bereits a. a. O. (152. p. 184) richtig gestellt, dass der von mir (33) als Fall Gross (Nr. 8) ausgeführte Fall bereits früher von Ehrmann beschrieben wurde. Dieser soll weiterhin Fall Ehrmann genannt werden. Der Kranke (namens Samuel Schranz) kam 25jährig 1897 in Ehrmanns Behandlung (395), dann nochmals 1903 und 1907 (396). Gross (400) sah ihn 1910. Die Augensymptome (schon von Ehrmann erwähnt) wurden 1914 von Lewitus (403) und 1921 von Friede (398) genauer publiziert. Aus allen Publikationen lässt sich über den 1920 nun 48 Jahre alten Patienten folgendes kurz feststellen.

8. Fall Ehrmann (395, 396, 400, 403, 398).

48jähr. Mann bekam seit frühester Kindheit jeden Sommer an den unbedeckten Körperteilen Hauteruptionen mit serösen Blasen, die zu Krusten eintrockneten und unter Narbenbildung heilten. Die Eruptionen traten angeblich zuerst an den Händen, bald aber auch im Gesicht (besonders Nase, Ohren, Wangen) auf; seit dem 35. Jahre gerieten auch die Augen in Mitleidenschaft. Starke Mutilationen der Akra waren bereits 1910 vorhanden. 1912 stärkere Augenauffektion angeblich ohne gleichzeitige Hauteruption. 1914 stärkere Hydroeruption an Gesicht, Händen und rechtem Auge. Damals lochartige Skleraldefekte rechts (zuerst und stärker temporal) und temporales Skleralstaphylom links, Ablassung beider Pupillen, Verminderung des Sehvermögens, chronische Rhinitis. Juni 1921 trat akuter Exophthalmus auf, der im Juli wieder zurückging. Gleichzeitig fanden sich Hydrokrusten an Nacken; Mastoidgegend, Wangen, Mundgegend, behaarter Kopfhaut, Streckseite der Finger und auch an Handtellern. Entzündliche Erscheinungen der rechten temporalen und nasalen Conjunctiva bulbi mit gelblichen, später wieder zurückgehenden Vorwölbungen. Die alten Skleralnekrosen zeigten Ende Juli 1921 deutliche Verkleinerung. (Gebessert entlassen.)

Der Harn wurde 1907 als rötlich und Hp.-haltig beschrieben (396). 1910 war reichlich Hp. vorhanden [Hausmann (158)]. Im Juni 1921 während einer heftigen photodynamischen Haut- und Augenauffektion sei angeblich kein Hp. nachweislich gewesen; nach Rückbildung der Hauteruption und Besserung des Augenleidens aber wurde Mitte Juli eine starke Hp.-urie endlich gefunden, welche Ende Juli wieder nachliess. Eine Untersuchung des Stuhles auf Hp. ist auch jetzt noch nicht erfolgt.

Ein Bruder und eine Schwester hatten angeblich dasselbe Leiden.

Status: Grazierer magerer Mann mit doppelseitigem Kryptorchismus, fehlenden Achselhaaren, spärlichen crines (wohl pubis?). Hochgradige Mutilationen der Akra.

Skleraldefekte rechts, temporales Skleralstaphylom von 1 cm Durchm. links. Ganze Conjunctiva bulbi an Nekrosen adhären und anästhetisch, Hornhautanästhesie und sklerosierende Keratitis. Pigmentblattsynchien. Zentrales und Ringskotom. Xerosebakterien im Konjunktivalsekret. Chron. Rhinitis.

Milz palpabel. Wassermannreaktion des Blutes negativ. Hp.-urie mit stärkeren temporären Intensitätsschwankungen.

Inzwischen ist die Beobachtung an 2 Geschwistern von Hausmann und Arzt (162) mitgeteilt worden. 2 Grosseltern waren Geschwister. Urinuntersuchung der Eltern ergab kein Hp., Wassermannreaktion des Vaters negativ, weitere 8 Kinder hatten anamnestisch keine Hydroa. Der Befund war kurz folgender:

12. Fall. 11jähr. ♂ mit Hydroa aestivale der unbedeckten Körperteile seit mindestens 5 Jahren. Stecknadelkopf- bis walnussgrosse einkammerige Blasen am Handrücken mit serösem, teils hämorrhagischem Inhalt. Narbenbildung. Mutilation der Ohrränder, Nasenspitze und Nasenflügel wie angefressen. Fingernägel bis zur Mitte von der Unterlage abgehoben. An Füßen nach geringem Trauma leicht Blasenbildung!

Starke dunkelbraune Behaarung. Hypertrichose der Stirn mit starker Lanugo. Zilien sehr lang. Deutlicher Haarflaum an Wangen und Oberlippe. Hyperpigmentation an Stirn, Wangen und besonders Händen. Weissliche Narben an der diffus gebräunten Stirn. An Lippen leicht blutende Ulzerationen. Normaler Blutbefund, keine punktierten Erythrozyten. Knochenkern im Multangulum maj. röntgenographisch noch nicht sichtbar.

Die Urinfarbe ist meist nicht verändert, „nur an wenigen Tagen eine schwach rötliche“. Urin zeigt fast an allen Tagen in 5 cm Schicht das Spektrum ca. 585—525/545—530/510 = ; keine Fluoreszenz. Das nach Garrod isolierte Hp. zeigt Streifen etwa 590—580/555—540.

Die Leukoverbindung wurde nicht nachgewiesen. Der Nachweis von Hp. im Kote gelang nicht.

13. Fall. 2jähr. ♂ (Bruder). Hydroaeruptionen an unbedeckten Körperteilen seit 3 Wochen. An Rändern der Aurikeln, dorsaler Grundphalanx von Händen und Füßen meist über linsengrosse, seröse, teils hämorrhagische Blasen, teils eitrige Borken. Zarte Narben an der Stirn, weniger an Wangen, Fingerrücken und Füßen.

Hypertrichosis an Stirn (mit Lanugo), „ungewöhnlich lange“ Augenbrauen, starke Pigmentation der Stirn mit weissen Narben. Abhebung der Nägel in mehr oder weniger beträchtlicher Ausdehnung an Händen und Füßen, Lunula erhalten. Befund von Uriu und Stuhl wie Fall 12.

Belichtungsversuche mit Finsen-Reyn-lampe (16 Amp., 120 V., Quarzdrucklinse, 20—30 Min.) und Kromayerlampe (7 Amp., 110 V., 10 cm Abstand, teils Quarzansatz berührend, 1—2 Min.) ergaben kein Hydroa, sondern eher eine schwächere Erythemreaktion, als Normalfälle. Auch am narbigen Handrücken erfolgte nach Quarzlampenbestrahlung (1 Min.) nur Erythem.

Ein von Minkowski (405) vorgestellter Fall, über den genauere Daten bisher noch nicht publiziert wurden, dürfte wohl auch hierher gehören.

Eine sexuelle Prädisposition lässt sich aus der geringen Zahl der Fälle nicht bestimmen. Immerhin ist beachtenswert, dass 11 von den 13 Fällen männlichen Geschlechts sind. Dies würde mit den Erfahrungen bei den allgemeinen Symptomen des Hydroa aestivale übereinstimmen, welche eine Erkrankung des männlichen Geschlechts in 63,3% ergeben. Dieses geringe Überwiegen des männlichen Geschlechts in bezug auf die Hauterscheinungen lässt sich dadurch zum Teil erklären, dass die Männer der Lichtwirkung oft mehr ausgesetzt sind und sich weniger schützen. Bei der kongenitalen Hämatorporphyrie würde aber diese Erklärung nicht genügen.

Die Erkrankung erfolgt bereits im frühesten Kindesalter. Bei exakter Beobachtung sind bei solchen Fällen vielleicht schon nach der Geburt Zeichen von Porphyrismus erkennbar. Diese können aber der Laienbeobachtung leicht entgehen, weniger leicht die Erscheinungen der Photosensibilisierung, besonders der Blasenbildung. So wurden im Falle Schultz (407) im Alter von  $\frac{1}{4}$  Jahr Hautsymptome beobachtet, die als Blattern ohne Narbenbildung gedeutet wurden. In meinem Falle, namens Petri, der übrigens in der Literatur als „Fall Günther“ oder als „Fall Petri“ genannt wird, bemerkte die Mutter etwa im 20. Lebensmonat sowohl Rotfärbung des Urins, als Blasenbildung im Gesicht („als wenn man sich verbrannt hat“), einige Wochen später auch Blasen an den Händen.

Direkte Heredität wurde nicht beobachtet, aber familiäres Vorkommen bei 2 Brüdern [Anderson (393), Hausmann-Arzt (162)], 3 Geschwistern [Ehrmann (395), davon zwei wohl nur anamnestisch], 2 Vettern [Gagey (399)]. Eine Familienuntersuchung ist daher immer, soweit als möglich, durchzuführen. In meinem Falle konnte ich den Urin von 2 Schwestern untersuchen, der keine Hp.-vermehrung zeigte.

Die in der frühesten Kindheit auftretenden Hauteruptionen können sich jährlich wiederholen. Dies war bei meinem Patienten seit dem 1. Lebensjahre 18 Jahre hindurch der Fall. Es können aber auch bezüglich des Grades der Sensibilisierung längerer Remissionen eintreten, so dass Jahre lang keine besonderen Belästigungen durch das Übel erfolgen. Exakte Untersuchungen über lange Remissionen ohne besonderen Lichtschutz liegen nicht vor. Es ist aber aus der Anamnese des in der Greifswalder Klinik [Mosler (407)] beobachteten „Falles Schultz“ zu erwähnen, dass seit einem Anfall im 1. Lebensjahr bis zum 26. Lebensjahre keine besonderen Krankheitsempfindungen bestanden. Erst dann bildete sich im Sommer ein Blasenausschlag an Nase und Oberlippe, im folgenden Jahre auch an Ohrmuscheln, im 28. Jahre ausserdem an Wangen, beiden Seiten des Nackens und Fingern, sowie die ersten (stärkeren) Narben an der Nase. Der Urin habe aber schon einige Jahre vor Ausbruch des Hautleidens eine Rotweinfarbe gehabt. In meinem Falle begannen die ersten Erscheinungen auch im Gesicht, erst einige Wochen später an den Händen.

Das Stadium zwischen Bestrahlung und Eruption der Blasen ist verschieden lang, je nach dem Grade der Sensibilisierung und der Lichtintensität. So wusste mein Patient, dass er bei starker Sonnenbestrahlung schon nach einigen Minuten Blasen bekam, bei geringerer Strahlungsintensität (im Frühjahr) aber erst nach einigen (1—3) Tagen; sie traten unter einem lästigen Gefühl des Brennens ohne Juckreiz auf. Es bestanden gewöhnlich gleichzeitig etwa zwei Blasen im Gesicht und 2—4 Blasen auf jedem Handrücken. Fieber braucht nicht einzutreten, kam aber besonders bei (schnell eintretender) sekundärer Vereiterung der Blasen bis 40° [Günther (33)] und 41° [Schultz (407)] vor. Im Laufe von mehreren Wochen erfolgt unter geringer oder (besonders bei Vereiterung) stärkerer Narbenbildung Heilung.

Nosologie. Nachdem die erste Orientierung anamnestisch (Photosensibilisierung) Lichtüberempfindlichkeit, bei der Untersuchung Hydroa oder Narbenbildung an unbedeckten Körperteilen, eventuell mit erheblichen Verstümmelungen, sowie eine eigenartige rotbraune bis schwarze Urinfarbe mit Hpurie ergeben hat und somit eine Hämatoporphyrinurie erkannt ist, wird die spezielle Untersuchung sich zunächst auf allgemeine konstitutionelle Merkmale richten.

Als Merkmale des Porphyrismus kommen Neigung zu allgemeiner Hautpigmentierung und neuropathische Konstitution respektive psychopathisches Wesen in Frage. Meinen Patienten muss ich als Neuropathen bezeichnen; auf den neurologischen Befund wird später eingegangen. Auch das andere Merkmal ist zu finden. Mein Patient „ist am ganzen Körper bräunlich pigmentiert“. Vollmer (409) erwähnt blässbräunliche Färbung von Haut und Schleimhäuten. Es wurde ferner mässige Prognathie und mässige Prominenz der Bulbi [Günther (33)]

gefunden. Ferner fiel mir eine starke Behaarung besonders der unteren Hälfte der Unterarme auf, der Schnurrbart war dürrig, der Kinnbart kräftig entwickelt, die Augenbrauen und Zilien (1 cm lang) waren sehr stark entwickelt, ein Konfluieren der Augenbrauen über der Nasenwurzel (Synophris) lässt sich an der Abbildung (l. c. 33 p. 132) erkennen. Ein interessanter Parallelfall ist der von Fraenkel-Hegler (397) 32-jährig ♀ mit konfluierenden Augenbrauen und Vollbart am Kinn („Bartdame“) bei sonst völlig weiblichem Habitus. Das eventuell als lokaler Hermaphroditismus aufzufassende Phänomen wurde von Hegler (397) mit einer ganz erheblichen Vergrößerung des linken Epoochoron bei normalem Verhalten der Ovarien in Zusammenhang gebracht. Bei diesem Falle wurde die Diagnose der kongenitalen Hämatorporphyrie erst post mortem gestellt. Fraenkel (397) konnte noch feststellen, dass Patientin dauernd portweinfarbigem Urin hatte, ausserdem fanden sich an Stirn, Wangen und Streckseite der Hände und Vorderarme stärkere unregelmässige Pigmentflecke auf der schmutziggraubraunen Haut. Die kurzen, zwergartigen Hände sehen „wie abgegriffen“ aus. Die Pigmentierungen sollen „schon seit längeren Jahren aufgetreten sein“. Auch Cappelli und Hausmann-Arzt beobachteten Hypertrichie, letztere besonders starke Lanugo, lange Zilien und Augenbrauen.

Im Falle Ehrmann scheint dagegen Hypogonitismus mit Hypotrichie zu bestehen.

Die speziellere Organuntersuchung richtet sich zunächst auf die Haut.

Die Sensibilisierungserscheinungen treten an den von der Kleidung nicht lichtgeschützten Hautpartien auf. Es ist aber besonders hervorzuheben, dass hier nicht das ganze Gebiet gleich stark affiziert wird, sondern, dass gewisse der Belichtung ebenso ausgesetzte Partien eine grössere Resistenz, respektive geringere Sensibilisierung zeigen.

In meinem Falle waren Stirn, Augenlider, vorderer Teil der Wangen, Unterlippe und Kinn frei von Narben. In Linsers (404) Fall waren ebenfalls Stirn und Kinn nicht betroffen. Auch die zahlreicheren Erfahrungen über das dermatologische Symptom des *Hydroa aestivale* ergeben, dass Stirn und Kinn fast nie beteiligt sind. Die Greiffläche der Hände, die allerdings weniger der Belichtung ausgesetzt wird, ist ebenfalls meist verschont.

Besonders geschädigt werden Wangen, Nase, Ohren und Handrücken, in meinem Falle auch die Hautpartien hinter den Ohren.

Das Lippenrot zeigt niemals Lichtschädigung, „auch an den zuweilen starker Sonnenbestrahlung ausgesetzten Armen traten nie Blasen, auf“ [Günther (33)].

Als Zeichen der Lichtschädigung erscheint zunächst Erythema solare, dann Blasen, die seröse, auch blutigrot gefärbte Flüssigkeit enthalten [bei Fall Schultz (407) saure Reaktion mit reichlich Pigmentzellen von länglicher Form].

Die Blasen erreichen einen Durchmesser von 2—2,5 cm, sie können eintrocknen und ohne, oder mit Umbilikation unter geringer, blatternähnlicher Narbenbildung heilen. Häufig erfolgt aber durch sekundäre Infektion Vereiterung mit tiefergehender Gewebsschädigung und langsamer Heilung unter stärkerer Narbenbildung.

Bei geringer Schädigung (Erythem) erfolgt nur Pigmentierung, die in Form sehr intensiver, unregelmässig begrenzter dunkelbrauner Flecken auftreten kann; auch Depigmentierungen allerdings meist im Narbengebiet, werden beobachtet.

Gelbbraune Pigmentflecke und pigmentfreie Stellen im Gesicht erwähnt Gagey (399), braune Pigmentation des Nackens mit erbsengrossen weissen Flecken Vollmer (409). Die zwischen den Narbengebieten befindlichen normaleren Hautstellen fand ich dunkelbraun pigmentiert, ausserdem eine besonders starke Pigmentation an Infrarorbitalgegend und hinter den Ohren. Hyperpigmentation erwähnen auch Hausmann-Arzt.

Bei der Narbenbildung ist mir besonders die Symmetrie aufgefallen. Sie kann in Form von kleinen, blatternähnlichen Dellen erfolgen oder grössere Flächen einnehmen. In Linsers Fall bildet die Haut zwischen Augenbrauen, Ohren und Mund „eine grosse Narbenmasse“. Die über grössere Flächen geschädigte Haut wird atrophisch, dünn, glatt, glänzend, schuppig, „sklerodaktylieartig gespannt“ [Linser], weisslich, rötlich, „etwas bläulich“ [Vollmer], „etwas verhärtet“ [Günther], mit Gefässektasien [Günther].

Es können durch stärkere Gewebsverluste hochgradige Verstümmelungen entstehen. Die Akra (Nasen, Ohren, Finger) sind besonders stark geschädigt. Mutilationen sind in 7 Fällen angegeben.

Die Nasenspitze und Nasenflügel sind stark atrophisch [Günther], der obere Teil der Nase eingesunken, die Nasenflügel völlig geschwunden [Vollmer], Mutilation der Nasenspitze [Anderson], Nase „zerfallen wie bei Lupus“ [Grohé (407) bei Fall Schultz]. Die Ohren sind verstümmelt [Grohé, Gagey, Anderson, Linser], mit Randdefekten „wie angefressen“ [Gross], gross und steif, mit zahlreichen Narben und atrophischen Ohrläppchen [Günther].

Die Hände werden als atrophisch beschrieben [Grohé (407), Gagey, Vollmer] oder als im Wachstum zurückgeblieben [Vollmer, Günther, Hegler]. Besonders ist die Kürze der Finger aufgefallen [Grohé, Gagey, Linser, Günther], meist bedingt durch Atrophie der Endphalangen oder sogar [in Vollmers und Linsers Fall] durch völliges Fehlen der Endphalangen der Zeigefinger. Es wurde auch Verdickung der Endphalangen [Gagey] und scheinbare Anschwellung [Grohé] beschrieben; in meinem Falle fanden angeblich während der Blaseneruptionen Anschwellungen der Finger statt.

Durch narbige Schrumpfung der gespannten Oberfläche treten Gelenkfixierungen und Gelenkverbiegungen mit Ankylosenbildung ein. „Demi-anchylose“ [Gagey] und rechtwinkelige Ankylose der kleinen Finger [Linser] wurde gefunden. In Vollmers Fall war der rechte Zeigefinger in mässig gebeugter Stellung fast völlig fixiert und die Endphalanx bis auf einen wenige Millimeter langen Stumpf verkürzt. Auch in meinem Falle waren die Endphalangen verkümmert und die Endgelenke teilweise ankylosiert, besonders das Nagelglied des linken Zeigefingers in Flexionsabduktionsstellung. Die allgemeine Atrophie der Hände erstreckte sich in diesem Falle auch auf die Volarseite, deren Haut derb, weisslich und atrophisch war.

Verkümmerung der Nägel [Grohé (407), Vollmer (409), Günther (33)] begleitet die Atrophie der Endphalangen. In meinem Falle waren die Nägel am rechten Zeigefinger und linken kleinen Finger fast ganz geschwunden; ausserdem ergibt hier die Anamnese, dass mehrmals infolge Eiterbildung unter den Nägeln eine Abstossung erfolgt war. Abhebung der Nägel sahen auch Hausmann-Arzt (162).

Auch die Knochen besonders der Finger nehmen an dieser Atrophie der Hände teil, wie die röntgenographische Untersuchung [Linser, Gross, Günther] ergibt.

Diese Veränderungen haben auch wirtschaftliche Bedeutung, indem sie die Arbeitsfähigkeit des Patienten ganz bedeutend herabsetzen.

Die Verstümmelungen können schon im Kindesalter auftreten. Bei einem 5jährigen Patienten Cappellis (394) sind sie noch nicht erwähnt, aber in Gageys (399) Fall waren sie schon im 14. Lebensjahre in hohem Grade vorhanden. Auch in meinem Falle bestehen die Verstümmelungen seit der Kindheit.

Als weitere Hautsymptome werden einmal Cutis marmorata der Unterschenkel und grossfleckige Hauthämorrhagien [Vollmer (409)] erwähnt.

Den nicht mitgezählten Grenzfall von Königstein-Hess kann man vielleicht, wie ich bereits a. a. O. (152, p. 184) ausführte, als durch kongenitale Lues modifizierte Hämatorporphyrie congenita betrachten. Es bildeten sich bei einem 5jähr. ♂ mit Hp.-urie, Milz- und Lebertumor (vor 1 Jahr Scharlach, positiver Wassermann, Eltern Lues) symmetrische Hautnekrosen an Wangen und Ohren, sowie eine ähnliche Affektion an einem Zeigefinger.

Die Augenerkrankungen, welche ebenfalls durch Lichtsensibilisierung erfolgen, bilden einen ernsten prognostischen Faktor. Denn einmal führte die Hämatorporphyrie zu hochgradiger Verminderung der Sehfunktion und Erblindung des einen Auges [Günther (33)], ein anderes Mal zu völliger Erblindung [Vollmer (409)].

Das Phänomen der Lichtüberempfindlichkeit der Augen (bei Conjunctivitis vernalis, Hydroa usw.) habe ich früher (l. c. 152, p. 234) eingehend behandelt. Es kann bekanntlich als Monosymptom auftreten, ohne aber gewöhnlich zu ernsteren Störungen zu führen. Bei der kongenitalen Hämatorporphyrie finden sich dagegen meist schwerere Veränderungen.

Abgesehen von den Folgen der Lichteruptionen gibt sich der besondere konstitutionelle Zustand der Augen schon durch eine gelbliche Pigmentierung der Conjunctiva bulbi [Schultz, mein Fall] zu erkennen. Prominenz der Bulbi (33) und akuter Exophthalmus (398) fanden sich.

Als Folge der Photosensibilisierung tritt zunächst eine Konjunktivitis auf. Die entzündlichen Veränderungen erstrecken sich allmählich auf tiefer gelegenes Gewebe. Recht interessant ist es, dass gerade an den Stellen des äusseren Lidspaltenfleckes, wo sich auch das ochrotische Pigment besonders ablagert, vornehmlich eine Entzündung der Sklera vorkommt, welche zu Ulzerationen und zu „wie mit dem Locheisen gesetzten Defekten“ [Günther] führen kann. Fall Ehrmann hatte ausser

lochartigen Skleradefekten ein Sklerastaphylom (403), ausserdem Zeichen von Iritis, Anästhesie der Hornhaut und des Skleralnekrosenbereiches (398.)

Die Neigung von Kornea und Sklera zu Nekrosen erklärt sich Friede (398) dadurch, dass das Hp. in den gefässarmen, resp. gefässlosen Geweben langsamer „zirkuliere“ als in gefässreichen!

Verhängnisvoll sind die Erkrankungen der Kornea, welche zu einem dichten Leukom und seinen funktionellen Folgen führt [Vollmer, Günther]. Der Augenhintergrund zeigt keine Veränderungen (33) oder Abblassung der Papillen (403). Es besteht keine besondere Lichtscheu [Günther (33)] ausser bei Hydroaprozess der Augen (398). Kuhnt (402) stellte noch Anästhesie des vorderen Bulbus, herabgesetztes Farbenscheidungsvermögen und Erhöhung des intraokularen Druckes fest.

Eine Schädigung der Augen kann auch durch Erkrankung der Lider mit narbigen Schrumpfung entstehen. In Vollmers Fall waren die Augen von harten narbigen Wülsten anstatt der Lider eingeschlossen; die Augenbrauen waren geschwunden.

Spezielles Interesse hat das Verhalten der Körperoberfläche gegen experimentelle Belichtung.

Ein eigenartiges Phänomen ist die von mir beschriebene Pigmentfrühreaktion.

Die Bestrahlung wurde mit 19-Amp. Bogenlampe mit Bergkristalllinsen und Wasserkühlung vorgenommen, in 15 cm Abstand wurde in 4 Minuten die Erythemdosis beim Menschen erreicht. Es wurde meist ein qcm Hautfläche (unter Abblendung mit geeigneter Manschette) am Arm bestrahlt. Direkt nach der Bestrahlung trat im Bestrahlungsbereich eine intensive schwärzliche Pigmentation auf, welche relativ schnell wieder einer helleren Färbung weicht, aber nach 10 Tagen noch deutlich sichtbar ist. Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass Wärmewirkung für dieses Phänomen nicht in Betracht kommt. Ausserdem bildete sich ein Lichterythem, welches nach 42 Stunden noch nicht völlig geschwunden war. Auf den histologischen Befund wird später eingegangen.

Die Bestrahlungsversuche ergaben ferner, dass nicht jede Hautstelle mit Blasenbildung reagiert. Linser (404) sah sogar nach 4 mal 3 Stunden länger Finsenbestrahlung nur starkes brennendes Gesichtserythrem, welches am folgenden Tage zurückging, an Brust und Armen überhaupt keine Wirkung.

Cappelli (394) erzeugte durch 10—15 Minuten lange Bestrahlung mit der Kromayer-Quarzlampe nur geringes Erythem, auch die Belichtungsversuche von Hausmann-Arzt fielen negativ aus.

Das ultraviolette Licht hat daher dem Sonnenlicht gegenüber bei dieser Krankheit bezüglich der Hydroeruptionen keine besondere Wirksamkeit. Der Ausfall des Versuches hängt auch von dem temporären Schwankungen unterworfenen Sensibilisierungsgrade ab.

Auch Röntgenstrahlen hatten ausser einer geringen Pigmentation keine Wirkung; keine Frühreaktion [Günther (33)].

Von Veränderungen an inneren Organen ist ein in drei Fällen beobachteter Milztumor zu nennen (407, 408, 398). Im Fall Schultz (407) reicht der grosse Tumor unter den Nabel, es bestand vor dem Exitus auch Aszites und Ödem der Beine. Bei meinem Falle wurde 1916



[Fischer (150a)] und 1919 [Schumm (408)] das Bestehen eines Milztumors konstatiert.

Funktionsprüfungen der Leber hatten normales Resultat [Günther (33)].

Ausfall aller Schneidezähne erwähnt Vollmer (409).

Das Nervensystem zeigt keine gröberen organischen Störungen. Das neuropathische Wesen meines Patienten (leichte Erregbarkeit) wurde bereits als zum Porphyrismus gehöriges Stigma erwähnt. Der Mann bekam beim Einführen eines Magenschlauches einen schweren Schock. Ausserdem empfand er bei einem Thermopenetrationsversuch einen heftig brennenden, unerträglichen Schmerz bei einer Einstellung, die beim normalen Menschen keine unangenehmen Empfindungen hervorrief. Die Sensibilitätsprüfung ergab eine mässige Hyperalgesie am ganzen Körper mit Ausnahme der atrophischen Hautstellen.

Dass an den geschädigten Hautpartien geringe Sensibilitätsstörungen bestanden, ist nicht verwunderlich. Während an den normalen Hautpartien die Oberflächen- und Tiefensensibilität, sowie der Temperatursinn normal waren, findet sich an den atrophischen narbigen Hautpartien eine Herabsetzung der Oberflächensensibilität bei Pinselberührung, sowie eine Herabsetzung des Temperatursinnes an Nasenspitze, Wangen und Handrücken. Anästhesie des vorderen Bulbus wurde bereits erwähnt. Im übrigen ergab sich ein normaler neurologischer Befund.

Die Blutuntersuchung ergibt keine besonderen Veränderungen, ausser eventuell einer Oligozythämie. Die Erythrozytenzahlen sind in Andersons und Cappellis Falle normal, Gagey gibt bei 14jähr. ♂ 4,5 Millionen an. Hausmann-Arzt berichten normalen Blutbefund ohne punktierte Erythrozyten. In meinem Falle erfolgte eine zunehmende Anämie, da im 18. Lebensjahre ein Befund von  $4,1 \cdot 10^6$  E., 90% Hb [Sahli], im 24. Jahre (cf. Arbeit 1919 S. 185) von nur  $2,5 \cdot 10^6$  E. und 58% Hb. erhoben wurde, in 26. Jahre  $1,3 \cdot 10^6$  E., im 27. Jahre 25% Hb., Anisozytose, Poikilozytose, 2400 Leukozyten [Schumm]. Die Leukozyten waren sonst nicht vermehrt (um 6000).

Als Leukozytenverhältnis stellte ich bei einer späteren Zählung (300 Zellen) fest: Neutrophile 40%, Eosinophile 4,3%, Mastzellen 1%, kleine Lymphozyten 42%, Übergangsformen 6%, grosse Mononukleäre, Reizformen usw. 6,7%. Ich fand keine punktierten Erythrozyten.

Auf die Beschaffenheit des Serums wurde schon früher geachtet. Gagey (399) fand es ungefärbt, Nebelthau fand im Serum des Falles Vollmer (409) keinen Hp. entsprechenden Farbstoff. Ich konnte bei den klinisch verwendbaren Mengen im Serum kein Hp. nachweisen; ebenso gelang es Fischer (150a) bei dem gleichen Falle nicht. Dagegen fand Schumm (408) schon beim nativen Serum das Hp.-Spektrum angedeutet, es sei im Blut ausschliesslich Urohp., keine Leukoverbindung vorhanden; ausserdem fand er Hämatin und Bilirubin. Dabei liessen sich aber bedeutende quantitative Schwankungen feststellen bis nahe an die Grenze der Nachweisbarkeit. Der Gehalt des Serums an Hämatin entsprach nach Schumm etwa den gesteigerten Mengen bei perniziöser Anämie und Dinitrobenzolvergiftung.

Die Mikroanalyse des Serums durch O. Neubauer (zit. Fischer) ergab normale Werte.

Die Wassermannreaktion des Blutes ist in 3 Fällen negativ.

Die Urinuntersuchung ergibt einen saueren Urin mit „Burgunder-“ oder „Portweinfarbe“, dunkelroter, rotbrauner bis schwarzer Farbe. Diese Färbung wird schon in der frühesten Kindheit beobachtet; die Intensität der Dunkelfärbung zeigt geringe temporäre Schwankungen.

Albuminurie und Glykosurie ist nicht vorhanden; Bilirubin ebenfalls nicht [Schultz, Vollmer, Günther]. Urobilin fand ich zeitweilig in grösseren Mengen. Azetonurie soll in Cappelli's Fall bestanden haben, in 2 Fällen [Nebelthau, Günther] fehlte sie. Indikan wurde zweimal festgestellt [Günther, Cappelli]. Schweflige und salpetrige Säure konnte ich nicht nachweisen, auch nicht Alkapton und Hämoglobin.

Urofuszin war in meinem Fall in grossen Mengen vorhanden. Urohämatoporphyrin ist der für die Diagnose obligate Farbstoff. Er findet sich in beträchtlichen Mengen und fast konstant. In meinem Falle konnte ich 4 Monate lang dauernd eine dunkelbraunrote bis schwärzliche Farbe beobachten. Zeitweilige Verminderung der Hp.-menge oder Ausscheidung der Leukoform scheint vorzukommen (397, 398).

Das genauere Verhalten der Hpurie habe ich 1911 sehr ausführlich geschildert. Ausserdem ist über den Urinbefund dieses Falles von H. Fischer und von Schumm mehrfach geschrieben worden.

Die täglich ausgeschiedene Uroh.-menge wurde von Fischer zu 0,3 g, von Schumm bis zu 0,39 g angegeben. Sie ist also nach diesen Bestimmungen ausserordentlich gross. Nebelthau schätzte die täglichen Mengen nur auf 41 mg. Schumm glaubt, dass die Essigsäure-Ätherauszüge des Harns vorwiegend einen dem Enterohp. ähnlichen Stoff enthalten.

Die Harnsäure war nach einer Bestimmung von Neubauer (150a) im Urin vermehrt.

Der etwas salzsauere Urin zeigte mit einigen Tropfen  $\text{FeCl}_3$  eine lebhaft rote Fluoreszenz.

Ausser Hp. und Urobilin fanden sich noch andere Pigmente. Ich erwähnte ein rotes Pigment mit den Spektralfstreifen 580—562, 546<sub>5</sub>—524.

Ausserdem fand ich noch ein gelbes Pigment in geringen Mengen. Schumm erwähnt unbekanntes gelbe Farbstoffe, die den sogenannten „Urobilinstreifen“ und einen Absorptionsstreifen im Rot auf ungefähr 638 aufweisen.

Auch die Leukoverbindung des Uroh.- liess sich nachweisen [Günther].

Die Untersuchung der Harnsedimentes ergab keine Besonderheiten.

Der Kot zeigt eine dunkle, schwarzbraune Farbe, die in meinem Falle auch nach zweitägiger Milchdiät bestehen blieb. Blutfarbstoff ist nicht nachweisbar.

Ich fand eine Bakterienflora, die fast keine grampositiven Bakterien enthielt; nach längerer Verabreichung von Milchzucker und Magnesiumperhydrol erschien aber eine üppige Flora von milchsäurebazillen-ähnlichen grampositiven Bakterien.

Die Stuhluntersuchung führte zu dem äusserst wichtigen Resultat, dass ebenfalls ein Hämatoporphyrin in beträchtlichen Mengen ausgeschieden wird. Über diesen Befund habe ich im März 1911 in der

Bonner Gesellschaft für Naturheilkunde berichtet. Die chemische Unterscheidung dieses Entero-hämatoporphyrins vom Urohp. ist H. Fischer (150a) gelungen. Die täglichen Enterohp.-mengen betragen nach Fischer 0,1 g, also den dritten Teil der im Urin ausgeschiedenen Mengen.

Die Hämatoporphyrinämie congenita ist keine lebensbedrohliche Erkrankung. Höchstens könnte eine der häufigen Eiterungen zu einer Sepsis führen.

Die Kranken leiden an den wiederholten Blaseneruptionen, die mit Eiterungen und Fieber verbunden sein können, an zunehmenden narbigen Entstellungen und Abnahme der Sehfunktion bis zur Erblindung. Sie können aber dabei ein hohes Alter erreichen. Linsers Patient wurde 50 Jahre, Vollmers Patientin nach Fischers Bericht 65 Jahre alt.

Der Fall Fraenkel-Hegler (397) starb an einer schweren Lungentuberkulose, der Fall Schultz (407) vermutlich an einer Leberzirrhose.

**Pathologische Anatomie.** Das grösste Interesse hat die Frage, ob sich die Ablagerung von Hämatoporphyrinen im Gewebe nachweisen lässt. Es gelang mir zuerst im Jahre 1910 der Nachweis, dass das Wurzelzement eines Zahnes bei kongenitaler Hämatoporphyrinämie durch reichliche Mengen Hp. rotbraun gefärbt ist; es liess sich mit salzsaurem Alkohol leicht extrahieren. Ich wies ferner auf den bedeutsamen Sektionsbefund des Falles Schultz (407) durch Grohé hin, der eine an den Porphyrismus der Tiere erinnernde Dunkelbraunfärbung der Knochen ergab.

Auch am Lebenden wurde später der Hp.-gehalt von amputierten Fingerphalangen durch H. Fischer (150a) festgestellt; Fischer glaubt, dass dieses Porphyrin in Form einer Eisenverbindung vorhanden sei.

Zunächst muss auf den Befund Grohés näher eingegangen werden: Die Knochen der Schädeldecke sind teilweise dunkelbraun; die Färbung ist im Verlaufe der Sinus so stark, dass sie eine künstliche zu sein scheint. Auch die dicke Dura mater ist gelb gefärbt. Die Knochenränder der Wirbelkörper kontrastieren gegenüber den hellen Intervertebralknorpeln durch ihre dunkle Farbe. Die Muskulatur war schmutzig braunrot.

Einen entsprechenden Befund ergaben die eingehenden Untersuchungen E. Fraenkels (397). Die ausschliesslich auf die Knochen-substanz beschränkte Rotbraun- bis Dunkelbraunfärbung wurde am Schädeldach, Sternum, Wirbelkörper, Rippenknochen, Schenkelbein, Patella, Zungenbein, Kehlkopfverknöcherungen und Wurzeln von Backzähnen nachgewiesen. An Sägeschnitten war zu erkennen, dass jedes einzelne Knochenbälkchen intensiv bräunlich gefärbt ist. Rippenknorpel, Intervertebralknorpel, Gelenknorpel, Periost sind nicht pigmentiert. Die äusseren Knochenschichten sind etwas intensiver gefärbt als die an der Markhöhle gelegenen.

An Knochenschliffen des Zahnes, dessen Zementschicht bereits durch salzsauren Alkohol von Hp. befreit war, fand ich eine deutliche braune Pigmentierung sowohl der Zementschicht, als des Zahnbeines der Wurzel. Mikrospektroskopisch liessen sich keine Absorptionsstreifen nachweisen.

Fraenkel hatte den Eindruck, dass die Knochengrundsubstanz mit einem schwach eisenhaltigen Pigment imprägniert sei; die Knochen-

körperchen blieben bei der Eisenreaktion ungefärbt, ein körniges Pigment liess sich im Knochengewebe nicht nachweisen. Das Knochenmark enthielt sehr zahlreiche Erythroblasten (wie bei den Tierbefunden).

An Schlifftücken dieser Knochen nahm nun Schumm (408) spektroskopische Aufnahmen mit dem Gitterspektrographen vor. Er fand das Spektrum des reinen Hämatoporphyrins. Der Auszug der Knochenstücke mit HCl-Alkohol gab saures Hp.-Spektrum.

Besonderes Interesse hat die Frage, ob und in welchen Mengen Hp. in den verschiedensten Geweben vorhanden ist. In Fraenkels Obduktionsfall konnte Schumm (397) in der Milz kein Hp., in den Nieren Spuren, in der Leber (in gleich grossem Stück) 12 bis 15 mal so viel wie in der Niere nachweisen. In weiteren Fällen ist eine genaue quantitative Bestimmung aller Organe erwünscht. Schwieriger zu lösen ist die Frage, welche spezielle Art des Hp. in den einzelnen Organen vorhanden ist. Schumm glaubte, dass in den Knochen ausser einem anderen Farbstoff wahrscheinlich Urohp. enthalten sei.

Die histologische Untersuchung eines meinem Falle exstirpierten Hautstückes richtete sich zunächst auf die Lokalisation des fast momentan gebildeten Pigmentes. Es ergab sich eine bedeutende Pigmentanhäufung innerhalb der Basalzellen und älteren Epithelzellen, während in der Kutis kein Pigment zu finden war, vielleicht auch interzelluläre Pigmentanhäufungen. Das Pigment gab keine Eisenreaktion. Spätere mikroskopische Untersuchungen ergaben keine Absorptionsstreifen.

Die Untersuchung an anderen Organen ergab:

Milz braunrot, derb [Grohé (407)], reich an eisenhaltigem Pigment [Fraenkel (397)].

Nebenniere links atrophisch [Grohé].

Niere links mit hämorrhagischen Veränderungen [Grohé], pigmentfrei [Fraenkel].

Leber zirrhotisch [Grohé], mit sehr reichlichem, fast ausschliesslich in den Kupfferschen Sternzellen abgelagertem, stark eisenhaltigem Pigment und geringen Mengen eines eisenfreien Pigmentes.

Gallenblase mit graugelber Galle [Grohé].

Epoophoron links stark vergrössert [Fraenkel].

Knochenmark mit reichlichen Mengen eines grobkörnigen, in Haufen zusammenliegenden, eisenfreien und eisenhaltigen Pigmentes.

Die Ätiologie der kongenitalen Hämatoporphyrinurie gründet sich grösstenteils auf die Frage der Genese der pathologisch stark vermehrten Hämatoporphyrinmengen. Diese Frage ist bereits in physiologischen Teilen unter Erwägung aller Möglichkeiten behandelt worden.

Die sichere Basis des Leidens ist eine konstitutionelle Stoffwechselanomalie, der Porphyrismus. Seine tiefere Ergründung ist das Hauptziel weiterer Forschung.

Die Hp.-bildung und damit der Sensibilisierungsgrad zeigt temporäre Schwankungen. Zu Zeiten der Blaseneruptionen, die ja nur anfallsweise auftreten, findet auch oft eine stärkere Rot- oder Dunkelfärbung des Urins statt. Dies führt besonders die Patienten leicht zu dem Trugschluss, dass die Farbenveränderung des Urins eine Folge der Belichtung sei. Wenn Linser (404) einmal nach Finsenbestrahlung ein Gesichtserythrem und Rotfärbung des vorher hellen Urins, ein anderes

Mal bei Bestrahlung nur der Brust und Arme kein Erythem und keine Urinveränderung fand, so lässt sich daraus noch nicht die Urinveränderung als Folge der Bestrahlung hinstellen.

Eine exogene Genese durch Gifte, wie Sulfonal, Blei usw. kommt hier nicht in Frage. Erwähnt muss werden, dass bei meinem Falle die Mutter im 6. Schwangerschaftsmonat einen Abdominaltyphus durchmachte. Dies führte mich früher zu der Annahme, dass die „besonderen konstitutionellen Veränderungen“ durch irgendeine gelegentliche Keimesschädigung bedingt sein könnten (1911. S. 126). (Der Vater des Patienten starb mit 39 Jahren an Lungentuberkulose.)

Die Ansicht einer Entstehung durch gesteigerten Blutzerfall suchte ich früher zu entkräften und dagegen die Möglichkeit einer vermehrten Hp.-synthese aus niedrigeren Bausteinen zu betonen. Neuerdings hält Fischer (150a) noch die Entstehung durch Abbau für möglich und glaubt, dass primär „Kotporphyrin“ und sekundär aus diesem das harnfähige Urohp. gebildet werde. Er betont dabei, dass die Eiweisskomponente des Blutfarbstoffes nicht zugrunde zu gehen braucht und daher eine weitgehende Beteiligung des Eiweissstoffwechsels ausgeschlossen werden könnte. Fraenkel (397) sagt: „In diesem, vermutlich seit frühester Jugend erfolgten Zerfall roter Blutzellen würden wir den Schlüssel für das Verständnis des ganzen Prozesses zu erblicken haben.“

Ich habe früher bereits hervorgehoben, dass der klinische Befund, speziell das Blutbild, nicht für eine gesteigerte Regeneration spricht. Die synthetische Hypothese ist mir die wahrscheinlichere.

Wenn wir uns weiterhin mit dem Faktum der gesteigerten Hp.-bildung begnügen, so harrt weiterhin das Rätsel der Lösung, wodurch die Lokalisation des sensibilisierungsfähigen Hp. im Gewebe bestimmt wird. Tritt eine Tinktion gewisser Gewebsbestandteile des Integumentes, eine körnige Ablagerung an bestimmten Stellen ein? Ich suchte dem Problem dadurch näher zu kommen, indem ich Schnitte frisch amputierter Haut mit einer Hp.-lösung färbte. Es fand eine gleichmässige — quasi homogene — Tinktion der Hautschnitte statt; mikrospektroskopisch liess sich das Hp. nachweisen. In vivo müssen aber andere Verhältnisse statthaben, da die Photosensibilisierung an gewisse Prädispositionsstellen gebunden ist. Die Lokalisation der Hauteruptionen wird nicht durch die Annahme Fischers erklärt, dass dort, wo die Knochen — welche bekanntlich die grösste Affinität zu diesem Farbstoffe haben — am oberflächlichsten liegen, die bedeckende Haut am stärksten betroffen werde. Denn gerade das Kinn und die Stirn bleiben meist verschont. Später habe ich die Ansicht geäussert, dass die geringen histologischen Differenzen verschiedener Hautzonen des Gesichtes und der Hände auch für den Grad der Hp.-ablagerung massgebend sind. Diese Fragen können nur durch genaue mikrospektroskopische Lokalisationsbestimmungen in Gewebe gelöst werden, eventuell noch besser mit der Fluoreszenzmethode.

Das Phänomen, dass einmal erkrankte Hautstellen leichter wieder erkranken, suchte Meyer-Betz (180) durch eine lokale allergische Reaktion zu deuten.

Eine primäre Lichtschädigung werden in erster Linie die Hautgefässe erfahren. Eine von mir früher zur Erklärung der Prädispositions-

stellen auch vermutete Affizierung des Nervensystems findet ihre experimentelle Begründung in den Resultaten von Amsler und Pick (s. o.).

Dass die bei kongenitaler Hämatorporphyrie ausgeschiedenen und isolierten Hämatorporphyrine im Tierexperiment sich als Photosensibilisatoren erwiesen haben, bedarf keiner nochmaligen näheren Ausführung (cf. S. 668).

Wer zu teleologischen Erklärungen neigt, könnte in der Pigmentfrühreaktion ein Zeichen erblicken, dass der Organismus gesteigerte Abwehrmassnahmen trifft.

**Therapie.** Eine innere Therapie zur Beseitigung des Grundübels, des Porphyriasmus, gibt es nicht.

Es bleiben daher nur Palliativmassnahmen übrig, welche das Auftreten von Augen- und Hauterkrankungen durch Lichtschutz zu verhindern streben.

Schon der möglichst auf das Zimmer beschränkte Aufenthalt bannt die Krankheiterscheinungen, da die Lichtintensität hier wesentlich geringer als im Freien ist, und besonders durch die Fensterscheiben ein beträchtlicher Teil der kurzwelligen Strahlen absorbiert wird.

Einen noch weitgehenderen Schutz kann man erreichen, wenn man eine Umstellung des gewohnten „Taglebens“ in ein Nachtleben vorschlägt. Besonders in gewissen Arbeitsklassen kommt die Beschäftigung in einem Nachtbetrieb (bei nicht zu starker künstlicher Beleuchtung), in Bäckerei, als Nachtwächter usw. in Frage. Auch die Tagesbeschäftigung im Bergwerk könnte ratsam sein.

Um aber auch eine Existenz im Tageslicht, besonders Sonnenlicht, zu ermöglichen, ist ein passender Lichtschutz zu empfehlen.

Die Augen sind mit dunklen Schutzbrillen mit seitlichem Abschluss zu versehen; derartige „Schneebrillen“ waren schon Leonardo da Vinci bekannt.

Das Gesicht kann mit einem dunklen Schleier, der eventuell mit Kaliumbichromat imprägniert sein kann, verhüllt werden. Der einfachste Händeschutz sind dichtgewebte (braune) oder lederne Handschuhe.

Da der Vorschlag des Schleiertragens bei Männern auf Widerspruch stossen wird, ist die Anwendung von lichtschützenden Salben und Pasten zu empfehlen.

Als Absorbent besonders der ultravioletten Strahlen ist das Chininsulfat bekannt, welches in Salben auf die Haut aufgetragen werden kann. Es ist übrigens auch die interne Chiningabe von Perutz (388) vorgeschlagen worden, da bei Sulfonalkaninchen die sensibilisierende Wirkung des Hp. durch 0,2–0,3 subkutan injiziertes Chininsulfat gehemmt worden sei (während Eosin die Wirkung beschleunigte).

Aesculinsalben (Zeozon, Ultrazeozon) werden öfters als Lichtschutzmittel verwendet: Auch Kurkumasalben und Schminken mit rotem Bolus können gebraucht werden.

Eine Besserung des Leidens durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung, wie dies bei dem Symptom des Hydroa und bei Xeroderma pigmentosum behauptet wurde, ist hier nicht wahrscheinlich.

Ist eine Hauteruption erfolgt, so muss eine Vereiterung durch sekundäre Infektion (Kratzen, Reiben) möglichst vermieden werden. Die

geplatzten Blasen sind aseptisch zu behandeln. Eventuell kann Betupfen mit einer stärker konzentrierten Kaliumpermanganatlösung versucht werden.

In älteren Fällen kommen vielleicht auch chirurgische Korrekturen der Narbenschumpfungen und Hauttransplantationen in Frage.

**Differentialdiagnose.** Seitdem die klinische Umgrenzung der Haematoporphyrin congenita erfolgt ist, dürften diagnostische Zweifel für den nicht bestehen, der über die klinische Beschreibung dieser Krankheit sich informiert hat.

Früher bereiteten derartige Fälle zwar diagnostische Schwierigkeiten: man half sich aber schliesslich damit, dass man sie in das Gebiet einer bekannten Krankheit einreichte. So ist der wichtigste Fall, den aufzufinden zufällig gelang, als Pemphigus leprosus beschrieben worden. Als solcher lebt er noch jetzt in der Lepraliteratur fort, da sich auf ihn offenbar eine Stelle bei Babes bezieht. (Nothnagels Handb. 24. II. S. 216.) Vollmer (409) entschied sich „per exclusionem“ für „hereditäre“ Syphilis, obwohl auch in der Anamnese nicht viel Anhalt gegeben sei. Gageys Fall erhielt die Diagnose Xeroderma mit Hämoglobinurie. Andere Fälle wurden, unter Erwähnung der Hpurie rein dermatologisch als Hydroa vaccini-forme geführt.

Differentialdiagnostische Erwägungen können nur statthaben, wenn man die einzelnen Symptome für sich betrachtet.

Das Erkennen und der exakte Nachweis des wichtigsten Symptomes, der Hpurie, verlangt eine geringe Erfahrung. Wenn in der Praxis ein Fall zur Untersuchung kommt, der Ähnlichkeit mit dem hier beschriebenen Krankheitsbilde bietet, empfiehlt sich mindestens eine sofortige Einsendung des Urins an ein geeignetes Institut (physiologisch-chemisches Institut oder medizinische Klinik einer Universität). Ich habe hier im Verlauf der Darstellung zuweilen Zweifel geäussert, ob eine Verwechslung des Hp. u. a. mit Methämoglobin vorliegen könne. Es ist auch bei der kongenitalen Hämaturie an die Möglichkeit zu denken, dass ausnahmsweise ein heller Urin beobachtet wird, der aber die Leukoverbindung des Urohämaturin enthält. Besonders ist auch an den Hp.-nachweis im Stuhle zu denken; diese Untersuchung erfordert auch einige Übung.

Die Hautsymptome können rein dermatologisch und ohne Berücksichtigung der Anamnese betrachtet mit anderen dermatologischen Phänomenen in diagnostischen Wettstreit treten. Impetigo contagiosa, Herpes hystericus [Kreibich], Pemphigus, Urticaria vesiculosa, Erythema multiforme, Dermatitis herpetiformis, Variola, Varizellen können bei der Inspektion gewisse Ähnlichkeiten bieten. Der in engerer Wahl stehende leprose Pemphigus ist besonders an Knie, Ellenbogen, Finger und Handrücken lokalisiert.

Schwieriger abgrenzbar ist schon das Xeroderma pigmentosum und Pellagra, weil hier auch Lichtsensibilisierung eine Rolle spielt (vgl. Arbeit 1919, S. 230 u. 243).

Meine frühere Darstellung der an den Augen lokalisierten Symptome der Lichtüberempfindlichkeit (l. c. 1919, S. 234 u. 247) lässt erkennen, dass möglicherweise auch dem Ophthalmologen ein leichter kongeni-

taler Hämatoporphyrifall begegnen kann, der eventuell nur als Conjunctivitis vernalis erkannt wird.

Bezüglich der Verstümmelungen ist an den Morvantypus der Syringomyelie zu denken und an Lepra, welche ja auch pemphigus-ähnliche Erscheinungen bieten kann, aber doch einen völlig anderen Anblick gewährt; Bazillennachweis und Sensibilitätsprüfung geben weitere Aufklärung

Die Gefahr einer zu einseitigen spezialistischen Betrachtung nur vom neurologischen, dermatologischen oder ophthalmologischen Standpunkte aus wird jeder tüchtige Arzt zu vermeiden wissen. Die Hauptmerkmale der kongenitalen Hämatoporphyrinurie sind leicht zu erkennen, so dass die Wahrscheinlichkeitsdiagnose von jedem, der sich den Symptomenkomplex eingeprägt hat, gestellt werden kann. Der exakte Nachweis ist bei der nötigen klinischen Erfahrung leicht zu führen.

### Literatur.

393. Anderson, Mac Call, Hydroa aestivale in two brothers usw. Brit. med. Journ. 1898. p. 1.
394. Cappelli, Caso singolare di hydroa vacc. con ematoporfirinuria ed ipertricosi. Giorn. ital. mal. ren. Milano 1914. 49. p. 481.
395. Ehrmann, S., Versuche über Lichtwirkung bei Hydroa aestivale. Arch. f. Derm. 1905. 77. p. 163.
396. Derselbe, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1909. 97. p. 75.
397. Fraenkel, E., Hegler und O. Schumm, Zur Lehre von der Haematoporphyrinurie congenita. (Nach Demonstrat. ärztl. Ver. Hamburg 11. 2. 1913.) Deutsch. med. Wochenschr. 1913. p. 842.
398. Friede, Reinh. (Krh. Wieden. Wien), Hydroa vaccin. des Auges. Klin. Mon. Bl. f. Augenheilk. 1921. 67. p. 26.
399. Gagey, C. L., Cas d'hémoglobinurie usw. Thèse Paris 1896.  
Günther, H., l. c. (33).
400. Gross, Hydroa vaccin. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. 105. p. 266.  
Hausmann u. Arzt l. c. (162).
401. Königstein und Hess, Zur Klinik und Ätiologie einer nicht biologischen Form von Hautgangrän. Derm. Zeitschr. 1910. 17. p. 911.
402. Kuhnt, H., Über symmetrische umschriebene Skleralnekrose bei Hydroa vacc. Zeitschr. f. Augenheilk. 1912. 27. p. 146.
403. Lewitus, C., Augenaffect. bei Hydroa aestiv. Zentralbl. f. d. ges. Ophthalm. 1914. 2. p. 104.
404. Linser, P., Über den Zusammenhang zwischen Hydroa aestivale und Hpurie. Arch. f. Dermat. 1906. 79. p. 251.
405. Minkowski, Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Breslau 25. 11. 21. Ref. Med. Klin. 1922. p. 194.
406. Müller, O., Fall von Hydroa vacc. Diss. Bonn 1914 (Univer.-Klin. f. Hautkrankheiten).
407. Schultz, J. H., Fall von Pemphigus leprosus. Diss. Greifswald 1874.
408. Schumm, O., Beiträge zur Kenntnis der Haematoporphyrinurie congenita (H. Günther) und der natürlichen Porphyrine. Zeitschr. f. phys. Chem. 1916. 98. p. 123.
409. Vollmer, Hereditäre Syphilis und Hpurie. Arch. f. Derm. 1903. 65. p. 221.