

4.

**Ueber die Eigenschaften des Harns nach innerlichem Gebrauch
von Rheum und Santonin.**

Von Dr. Immanuel Munk in Berlin.

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

Ein mir zur Untersuchung übergebener Harn eines Kindes, der im Uebrigen nichts Abnormes darbot, zeigte bei Zusatz von Natronlauge einen auffälligen Farbenwechsel von hellgelb in intensives Roth. Darauf hin hielt ich dafür, es möchte in den Harn als zufälliger Bestandtheil das Pigment des Rheum oder der Sennesblätter, die Chrysophansäure übergetreten sein, welche in alkalischer Lösung eine schön rothe Farbe annimmt. Bei genauerer Nachfrage ergab sich indess, dass weder Rheum noch Senna gebraucht, dass dagegen in den letzten Tagen eine Wurmkur mit Santonin eingeleitet worden war. Allerdings zeigt auch nach innerlichem Gebrauch von Santonin der Harn die Eigenschaft, dass auf Zusatz von Aetzalkalien seine gelbe Farbe in tiefes Roth übergeht. Wird daher einzig und allein auf diese Farbenreaction Rücksicht genommen, so dürfte eine Verwechslung beider gar leicht stattfinden. In Folge jener irrthümlichen Diagnose gewann nunmehr für mich besonderes Interesse die Frage: zeigt der Harn nach Gebrauch von Rheum andere Eigenschaften, als nach dem Einnehmen von Santonin und ist überhaupt eine Unterscheidung beider Farbstoffe im Harn ohne sehr complicirte Untersuchungen möglich?

Sehen wir zunächst zu, was hierüber bekannt ist. Neubauer¹⁾ sagt: Nach Santoningebrauch zeigt der Urin Aehnlichkeit mit einem gallenfarbstoffhaltigen. Charakteristisch ist, dass die gelbe oder grüne Farbe des Harns auf Zusatz von Aetzalkali in Kirschoth oder Purpurroth übergeht. Die Färbung verschwindet beim Kochen nicht, wohl aber auf Zusatz einer Säure, wird aber durch Aetzalkali wiederhergestellt.

Vogel¹⁾: Die Pigmente von Rheum und Senna können den Urin bräunlich, ja tiefroth färben (scil. wenn er alkalisch ist). Auch nach Einnahme von Santonin bekommt der Urin eine, der durch Gallenfarbstoff hervorgebrachten ähnliche, safrangelbe bis grünliche Färbung. Sie lässt sich daran erkennen, dass auf Zusatz von Alkali die gelbliche oder grünliche Färbung je nach der Menge des vorhandenen Santonins in eine kirschothe oder purpurrothe übergeht.

Hoppe-Seyler²⁾: Durch Chrysophansäure (Rhabarber, Sennesblätter) wird der Harn mehrere Tage nachher roth gefärbt, wenn er alkalisch ist; auf Zusatz überschüssiger Säure wird er aber in diesem Falle sofort goldgelb und diese Veränderung der Farbe tritt nicht ein, wenn die Röthe durch die normalen Harnfarbstoffe oder durch Blutfarbstoff bedingt ist. Des Santoninharns geschieht keine Erwähnung.

¹⁾ Neubauer und Vogel, Anleitung z. qual. u. quant. Analyse d. Harns. VII. Aufl. (1876) S. 162 und 291.

²⁾ Hoppe-Seyler, Handbuch der phys.- u. path.-chem. Analyse. IV. Aufl. (1875) S. 300.

Lehmann¹⁾: Nach Gebrauch von 6,0 Santonin wurde nach Aloys Martin (Buchner's Report. 1853. II, 5) 60 Stunden lang ein stark saurer, citronengelber Harn abgesondert Schwefel-, Salz-, Oxal-, Weinsäure veränderten den Harn anscheinend nicht. Kali, Ammoniak, gallensaure Alkalien, Aetzbarly färbten den Harn sofort schön kirsch- bis amaranthroth, doch verschwand die Färbung binnen 30—36 Stunden wieder, ohne durch Alkalien wieder erzeugt werden zu können. Säuren brachten jetzt eine citronengelbe Färbung hervor. Martin meint danach, dass das Santonin in eine etwa dem Rheumfarbstoffe, der Chrysophansäure, ähnliche Substanz umgewandelt worden sei. Aehnliches beobachtete Mauthner (Journ. f. Kinderkr. XXIII).

In den Handbüchern der Arzneimittellehre (Husemann, Nothnagel u. A.) findet man, wenn überhaupt, nur die Farbenreaction auf Alkalizusatz angeführt.

Halten wir alle diese Angaben zusammen, so ergiebt sich, dass eine Verwechslung des Harns nach Rheum- und Santoningebräuch mit anderen Farbstoffen (Blut-, Gallerfarbstoff) nicht gut möglich ist, wohl aber in vielen Fällen eine Verwechslung beider mit einander nahe liegen und bei dem jetzigen Stande unseres Wissens vielleicht sogar nicht leicht zu umgehen sein dürfte. Bei saurer Reaction zeigen beide eine safrangelbe bis grünliche Farbe, meist auch eine deutliche, grüne Randzone, analog einem icterischen Harn. Bei alkalischer Reaction wird der Urin in beiden Fällen roth, und wenn auch das geübte Auge hier meistens einen Unterschied herausfinden wird, indem der Rheumbarn mehr orangeroth bis braunroth, der Santoninharn kirsch- bis purpurroth wird, so dürfte doch nicht selten, zumal bei geringerem Gehalt an diesen Farbstoffen und dadurch bedingter schwächerer Röthe der Farbenton keinen Ausschlag für die Diagnose zu geben im Stande sein.

Bei der Unzulänglichkeit der bisher vorliegenden Angaben schien es mir angezeigt, die Eigenschaften des Harns nach Einführung von Rheum und Santonin näher festzustellen.

Um vor jeder Täuschung sicher zu sein, nahm ich selbst zu wiederholten Malen je 0,5—1,0 Pulv. rad. Rhei. Nach frühestens 25 Minuten geht das Rheumpigment in den Harn über, wie aus der ganz schwachen Rothfärbung einer Harnprobe auf Zusatz von Aetzalkali hervorgeht. Nach 1—2 Stunden hat die Ausscheidung ihren Höhepunkt erreicht, auf dem sie mehrere Stunden verharrt. Bei den angegebenen Dosen war zwischen 11—14 Stunden die Ausscheidung des Rheumpigments beendet. Frisch entleert zeigt der saure Harn eine exquisit deutliche, grüne Randzone, beim Schütteln entsteht eine grüne Schaumschicht. Die Farbe des Harns wird auf Zusatz von Aetzalkali oder Aetznatron orangeroth bis braunroth, desgleichen beim Hinzufügen einer Lösung von kohlensaurem Natron, nur etwas schwächer. Gleichzeitig trübt sich der Harn und lässt langsam einen röthlichen Niederschlag fallen. Das schönste Roth, höchstens mit einem Stich in's Violette oder Purpurfarbene bewirkt der Zusatz von Aetznatrium, ebenso von kohlensaurem Ammoniak, nur ist hier die Farbe erheblich blasser. Am intensivsten ist die Röthe des mit Ammoniak versetzten Harns, dann folgen in abnehmender Stärke der Reihe nach der mit Aetznatron, dann der mit

¹⁾ Lehmann, Zoochemie. Heidlb. 1858. S. 405.

kohlensaurem Natron, endlich der mit kohlensaurem Ammoniak behandelte Harn. Während die Färbung der drei letzteren durch Kochen entschieden verringert wird, bleibt die des ersteren anscheinend unverändert. Fügt man Aetzbarytlösung im Ueberschuss (d. i. bis zu deutlich alkalischer Reaction) hinzu, so wird der Harn fleischfarben, gleichzeitig entsteht ein Niederschlag von Phosphaten u. s. w.; filtrirt man nun, so ist das Filtrat rein gelb, ohne jede röthliche Färbung und auch Zusatz von NH_3 verändert die gelbe Farbe nicht. Es muss also das Pigment vollständig ausgefällt sein. Der Niederschlag ist tief rosa bis roth gefärbt und verliert seine Farbe auch nicht bei wiederholtem Auswaschen. Aehnliches ergiebt sich beim Zusatz von Kalkmilch im Ueberschuss; nur ist hier der Niederschlag blassroth. Setzt man Bleiessig zu dem Rheumharn, so bildet sich gleichfalls ein rosafarbener Niederschlag; das Filtrat ist schwach gelb gefärbt und in ihm erzeugt NH_3 einen rein weissen Niederschlag; daraus geht hervor, dass das Pigment vollständig in die Bleiessigfällung übergegangen ist.

Stimmen diese Eigenschaften des Rheumharns mit den Reactionen der Chrysophansäure, des im Rhabarber und den Sennesblättern enthaltenen Pigmentes, überein? Die Chrysophansäure $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ löst sich kaum in kaltem, etwas mehr in kochendem Wasser, das durch sie gelb gefärbt wird, löst sich leicht in wässrigem NH_3 und Alkalien mit schön rother Farbe. Die Röthe ihrer alkalischen Lösung wird durch Wasserstoff in statu nascendi zum Schwinden gebracht; durch Einwirkung des Sauerstoffs der Luft färbt sich die reducirete, gelbe Lösung wieder schwach roth. Man kann sich hier nur der Reductionsmittel bedienen, bei denen keine Säure in Anwendung kommt, also nicht Zink oder Quecksilber mit Salzsäure, weil auf Säurezusatz die Rothfärbung schon an sich verschwindet. Am besten giebt man zum Zweck der Reduction Natriumamalgam oder Zinkstaub zu dem mit Aetzalkali versetzten Harn. Sobald die H-Entwickelung beginnt, wird die Röthe des Rheumharns schwächer und schwächer und schliesslich ist der Harn rein gelb gefärbt. Beim rubigen Stehen an der Luft beginnt er von der Oberfläche her wieder allmählich sich zu röthen, indem zunächst die oberste Schicht eine röthlichblaue Färbung annimmt, doch erreicht die Röthung an Intensität niemals die, welche vor der Reduction bestanden. Die Entfärbung des durch Alkalien gerötheten Rheumharns mittelst Zinkstaubs u. A. tritt, soweit unsere Erfahrung reicht, ausnahmslos, schnell und in exquisiter Weise ein¹⁾. Die Salze der Chrysophansäure, das Baryum- und Bleisalz²⁾ sind von rother Farbe und in Wasser löslich; im feuchten Zustande der Luft ausgesetzt, färben sie sich gelb in Folge theilweiser Zersetzung, wobei die Chrysophansäure wieder frei wird. Dagegen

¹⁾ Die Pigmente des normalen, selbst sehr saturirten Harns werden nach Zusatz von Aetzalkali durch Reductionsmittel nur wenig angegriffen; in saurer Lösung dagegen widerstehen sie der Reduction nicht. Man kann sich davon sehr leicht überzeugen, wenn man von demselben Harn zwei Proben nimmt, von denen man die eine mit Natronlauge und Zinkstaub, die andere mit Salzsäure und Zinkstaub behandelt. Die erstere steht dann in der Intensität der Färbung nicht viel dem ursprünglichen, nicht reduciren Harne nach, während die zweite Probe sehr stark gebleicht ist und in der Regel nur noch schwach gelbe Färbung zeigt.

²⁾ Gmelin-Kraut, Lehrb. d. org. Chem. IV. Aufl. (1866) VII. S. 1106.

haben wir oben gesehen, dass man den rothen Baryt-, Kalk- und Bleiessignierschlag mit Wasser auswaschen kann, ohne dass das Pigment in Lösung geht; ebenso wenig entfärbten sich diese Niederschläge, wenn man sie in feuchtem Zustande der Luft aussetzt, wie das bei den chrysophansäuren Salzen der Fall ist. Es kann sich somit in jenen rothen Niederschlägen nicht um das Baryum-, Kalk- und Bleisalz der Chrysophansäure handeln; aus analogen Erfahrungen dürfte vielmehr zu schliessen sein, dass von dem entstehenden Niederschlage, der die resp. Phosphate u. A. enthält, das Pigment, die Chrysophansäure, durch das Alkali der überschüssigen Erden resp. Base roth gefärbt, mechanisch mit niedergerissen wird, in gleicher Weise, wie das z. B. mit dem Blutfarbstoff, dem Hämatin, geschieht, wenn man bluthaltigen Harn mit Alkalien kocht.

Wie stellt sich dem gegenüber der Harn nach Einführung von Santonin? Bei Dosen von 1,0 des gepulverten Samens, den wir in Zuckerwasser mit wenigen Tropfen Ol. Menth. pip. nahmen, beginnt die Ausscheidung des Farbstoffs zwischen 15 und 30 Minuten, nach 1 Stunde steht sie bereits in vollster Blüthe, auf der sie sich mehrere Stunden erhält, um langsam und allmählich abnehmend zwischen der 32. und 37. Stunde ihr Ende zu erreichen. Auf der Höhe der Ausscheidung ist der (saure) Harn gelb oder grünlich-gelb, die Randzone intensiv grün. Auf Zusatz von Natronlauge tritt anfangs orangerothe, auf der Höhe der Ausscheidung kirsch- bis purpurrothe Färbung ein. Etwas schwächer ist die Röthung, welche durch Ammoniak hervorgebracht wird. Na_2CO_3^- und $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösungen zeigen zunächst keine Einwirkung, erst im Verlaufe einer bis mehrerer Minuten bildet sich ganz allmählich eine Rothfärbung mit einem, besonders im durchfallenden Lichte deutlichen Stich in's Orange. Die Röthe des mit Na_2CO_3 versetzten Harns wird ziemlich so stark, wie die des mit NH_3 behandelten; erheblich steht ihr die durch $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ erzeugte Röthung an Intensität nach. Kochen macht die Färbung nicht schwinden, wohl aber der Zusatz von Säuren, dagegen kehrt sie auf Zusatz von Alkalien neuerdings wieder. Wird weiterhin die Ausscheidung des Santoninpigments geringer oder lässt man den auf der Höhe der Ausscheidung entleerten Harn 12—24 Stunden stehen, so dauert es häufig an 10 Minuten, ehe die Röthung durch kohlensaure Alkalien eintritt, und auch dann ist sie noch erheblich schwächer, als die durch NH_3 hervorgebrachte, und zwar ist sie mehr orange, als roth. Zwischen der 20. und 30. Stunde gelingt es häufig nicht mehr, durch kohlensaure Alkalien, selbst nicht nach längerer Einwirkung, eine Farbenreaction zu erhalten, während diese auf Zusatz von NaHO , ja selbst NH_3 noch prompt eintritt. Die Rothfärbung des Santoninharns mit Alkalien ist, wie schon Aloys Martin gefunden hat, keine dauernde; häufig nach 24 Stunden, in der Regel nach spätestens 48 Stunden findet man nur noch die rothe Farbe in der mit NaHO versetzten Probe, während die durch NH_3 und kohlensaure Alkalien gerötheten sich vollständig entfärbt haben und nur noch die entstandenen Niederschläge (Erdphosphate u. A.) röthlich erscheinen. Je geringer der Gehalt des Harns an dem Santoninkörper ist, ein desto schwächeres Roth bringt Alkalizusatz hervor und desto eher verschwindet die Röthung. Die über dem röthlichen Niederschlage stehende, grünelige, klare Flüssigkeit zeigt, am schönsten bei dem mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ behandelten Harn, eine bei schiefler auffallendem und reflectirtem Lichte deutliche, grüne Fluorescenz. Endlich

ist noch hervorzuheben, dass diese Rothfärbung gegen Wasserstoff in statu nascendi resistent ist; sie wird nicht sichtbar oder nur wenig durch Reduction beeinträchtigt und diese grössere Beständigkeit der Färbung hebt sich durch ihren Gegensatz scharf hervor, wenn man zu je einer Probe von durch Natronlauge rothgefärbtem Rheum- und Santoninharn Zinkstaub giebt; der Rheumharn verliert vollständig seine Röthung, während die kirsch- bis purpurrothe Farbe des Santoninhars in fast gleicher Intensität bestehen bleibt.

Fügt man zum Santoninharn Barytwasser oder Kalkmilch im Ueberschuss hinzu, so tritt eine rothe Färbung neben dem Niederschlag auf, der abfiltrirt und ausgewaschen vollständig weiss ist. Das Filtrat dagegen ist roth gefärbt; es wird somit das Pigment durch die Erdalkalien nicht ausgefällt. Im späteren Stadium der Ausscheidung, wo der Harn weniger von dem Santoninkörper enthält, ist das Filtrat des mit Aetzbaryt oder Kalkmilch versetzten Harns nur gelbroth und entfärbt sich beim Stehen sehr bald, ja häufig schon zum Theil während des Filtrirens.

Auf Zusatz von Bleiessig und NH_3 entsteht ein rosafarbener Niederschlag, der auch beim Auswaschen diese Färbung beibehält; das Filtrat ist rein gelb, fernerer Alkalizusatz verändert die Farbe nicht; es wird somit der Santoninkörper durch Bleiessig und NH_3 vollständig ausgefällt.

Alle diese Reactionen zeigen auf's Deutlichste, dass Santonin nicht, wie Aloys Martin (s. oben) vermutet, in eine der Chrysophansäure ähnliche Substanz umgewandelt wird, vielmehr unterscheiden sich beide durch zahlreiche Eigenschaften der Art, dass zwischen der Chrysophansäure und dem Körper, der als Umsetzungsproduct des Santonin mit dem Harn austritt, kaum nähere Beziehungen bestehen können. Versuche, diesen Santoninkörper aus dem Harn zu gewinnen, erfordern reichliches Material, wie es nur durch wiederholte Einführung grösserer Santonin-gaben erhalten werden kann; bei der intensiv toxischen Eigenschaft grösserer Dosen wird man wohl vortheilhaft dazu übergehen, an Hunde Santonin zu versüttern. Die Darstellung jenes Körpers würde sodann durch seine grosse Löslichkeit sehr erschwert sein; nur von Bleiessig und NH_3 wird er, soweit wir gesehen haben, ausgefällt. Mit Sicherheit lässt sich bislang nur so viel sagen, dass Santonin im Organismus wohl zum grössten Theil verändert wird. Die Lösung von Santonin in wässrigen Alkalien ist rein gelb und wird erst durch Zusatz von Alkohol carmin-roth, aber nur ganz vorübergehend, während der Harn, wie oben gezeigt, selbst in erheblicher Verdünnung auf Zusatz von Aetzalkali sofort tiefroth und dauernd gefärbt wird. Nach Jablonowsky¹⁾ soll indess das Santonin nur zum Theil verändert, zum Theil als solches in den Harn übergehen. Wie schon Mialhe vermutet hat, scheint der Farbstoff ein Oxydationsproduct zu sein, denn Santonin gibt nach den Untersuchungen von Natta und Smith²⁾ beim Kochen mit Salpetersäure eine Lösung, die in geeigneter Verdünnung grünlich erscheint und auf Zusatz von Kali sich orangeroth färbt. Nach Kletzinsky ist das Umpfandungsproduct des Santonin im Organismus, Santoniin von ihm genannt, als Santonin + 3 O aufzufassen.

¹⁾ S. bei Th. Husemann, Handb. d. ges. Arzneimittellehre. Berlin 1874. I. S. 216.

²⁾ S. bei Neubauer und Vogel, a. a. O. S. 162.

Die wesentlichen Unterschiede in den Eigenschaften des Harns nach Rheum- und Santonineinführung bestehen somit kurz in Folgendem:

1) Die Röthung des Rheumharns durch Alkalien ist beständig, während die des Santoninharns innerhalb 24—48 Stunden verschwindet und nur bei der mit NaHO versetzten Probe häufig bis zu 3 Tagen und darüber besteht.

2) Kohlensaure Alkalien $[Na_2CO_3, (NH_4)_2CO_3]$ erzeugen im Rheumharn prompte Röthung, während im Santoninharn nur langsam und allmählich die Farbenreaction auftritt.

3) Die durch Alkalien erzeugte Rothfärbung des Rheumharns verschwindet unter der Einwirkung reducirender Mittel (Zinkstaub, Na-Amalgam), dagegen ist die Röthe des alkalischen Santoninharns gegen Reduction resistent.

4) Barytwasser und Kalkmilch (im Ueberschuss) fällen im Rheumharn die Chrysophansäure mit dem Niederschlage aus, dessen rothe Farbe durch Auswaschen nicht entfernt wird; im Santoninharn dagegen bleibt das Pigment in Lösung, welche ihrerseits eine rothe Färbung annimmt.

Für practische Zwecke wird sich durch die leicht anzustellenden Proben ad 3) und 4) stets leicht und schnell eine Entscheidung herbeiführen lassen. Danach wird es auch möglich sein, die gleichzeitige Anwesenheit von Rheum und Santonin im Harn zu erkennen. Vermischt man z. B. Rheum- mit Santoninharn, so erzeugt Zusatz von Barytwasser oder Kalkmilch einen rosafarbenen Niederschlag; außerdem ist das Filtrat gleichfalls roth. Die nehmlichen Eigenschaften zeigt der Harn nach gleichzeitiger Einführung von Rheum und Santonin. In diesem Falle erhält man auf Zusatz von Aetzbaryt oder Kalkmilch einen röthlichen Niederschlag, sowie ein roth gefärbtes Filtrat und wird somit im Stande sein, aus dem Harn allein auf die gleichzeitige Einführung von Rheum (Senna) und Santonin zu schliessen.

5.

Defectbildung am Zeigefinger.

Beobachtet vom Kreisphysikus Dr. Wesche in Bernburg a. S.

Bei Gelegenheit einer gerichtsarztlichen Untersuchung habe ich eine auffallende Hemmung in der Entwicklung des Zeigefingers beobachten können.

Der Maurergeselle A. ist 35 Jahre alt. Im 2. Lebensjahr erlitt er angeblich eine Quetschung des rechten Metacarpus indicis. Der ganze Metacarpusknochen ist durch Eiterung verloren gegangen. Der Zeigefinger ist in Folge davon nach oben dislocirt; die obere Gelenkfläche der ersten Phalanx steht nahe den Handwurzelknochen. Auffallend ist die Form des Zeigefingers. Während die übrigen Finger lang und wohl gebildet, fast aristocratisch zu nennen sind, scheint der Zeigefinger einem Kinde von 8 Jahren anzugehören: er ist kurz, dünn, in den einzelnen Theilen proportionirt. Die Beweglichkeit dieses Zeigefingers ist geradezu enorm: Hyperextension und Hyperflexion ist in jeder Richtung möglich. Die Musculatur des Fingers ist durchaus nicht atrophisch; im Verhältniss zur Kleinheit des Fingers kann fester Druck mit demselben ausgeübt werden.
