

(Aus dem Pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

## Experimentelles über Hämatoporphyrine<sup>1</sup>).

Von  
**Eugen Fraenkel.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. August 1923.)

Es ist ein großes Verdienst von *Hans Günther*, in die Lehre von der Hp. System gebracht und verschiedene, gut gegeneinander abgrenzbare, sowohl in ihren Erscheinungen als auch ihrer Ätiologie nach unterscheidbare Hp.-Gruppen aufgestellt zu haben. Unter ihnen verdienen die sog. akute genuine und die angeborene Form der Hp. ein besonderes Interesse. Während von der ersteren eine größere Zahl von Fällen, zum Teil mit Sektionsbefunden, vorliegt, gilt das gleiche nicht für die letztere. Es fehlt hier speziell an Sektionsbefunden, und es dürfte der von mir (gemeinsam mit *Hegler* und *Schumm*) im Jahre 1913 veröffentlichte Fall wohl der einzige sein, bei dem auf Grund des Sektionsergebnisses *bewußt* die Diagnose „kongenitale Hp.“ gestellt worden ist. Der andere, in einer Inauguraldissertation von *Schultz* vor nahezu 50 Jahren unter dem Titel „ein Fall von Pemphigus leprosus“ (Greifswald, 1874) veröffentlicht, ist weder von dem damaligen Greifswalder Kliniker *Mosler*, noch von dem dortigen Pathologen *Grohé* richtig ge deutet, sondern erst von *Günther* als in das Gebiet der angeborenen Hp. gehörend erkannt worden.

Es war das *Verhalten des Skeletts* in meinem Fall, das die Auffassung desselben als kongenitale Hp. ohne weiteres rechtfertigte, weil dieses in allen seinen knöchernen Teilen die die Erkrankung kennzeichnende kastanien- oder mahagonibraune Färbung darbot. Der Fall wies sonst gewisse *Eigentümlichkeiten* auf, zunächst weil er eine *Frau* betraf, während es sich sonst (unter 13 Fällen 11 mal) um Männer handelte, ferner weil die Patientin *heterosexuelle Merkmale* in Gestalt eines sehr üppigen Vollbarts zeigte und endlich, weil ein von *Günther* in der Definition des Begriff kongenitale Hp. angeführtes Symptom, ich meine „durch wiederholte *Photosensibilisierung*“ bewirkte „Schädigungen“ (Augenleiden, Verstümmelungen), fehlten. (*H. Günther*, „Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie“; Lubarsch-Ostertag, 20, 1. Abt., S. 749.) Ich darf hinsichtlich der Einzelheiten meines Falles auf die in der Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 18, 1913

<sup>1)</sup> Hp. = Hämatoporphyrine.

erfolgte Mitteilung verweisen und beschränke mich hier darauf, weil hierher gehörige Abbildungen m. W. bisher überhaupt nicht vorhanden sind, ein paar naturgetreu gemalte Teile des Skeletts zu reproduzieren, die eine gute Vorstellung von der *Nuance* und von der *Lokalisation des eigenartigen Pigments im Knochen* geben. Besonders sei auf die *Ablagerung des Farbstoffes im Kehlkopf* der damals 32 jährigen Frau verwiesen, an dem *nur der verknöcherte Teil* des in der Abbildung sichtbaren Schildknorpels *gefärbt* ist, während alle knorpeligen Bezirke völlig pigmentfrei erscheinen. Es besteht also eine *ausgesprochene Elektivität des Farbstoffes für Knochengewebe*.

Als ich die einschlägigen Sammlungspräparate unserem Anatomen, Herrn Kollegen von *Möllendorf*, zeigte, machte er auf die Ähnlichkeit der Befunde mit der nach Krappfütterung

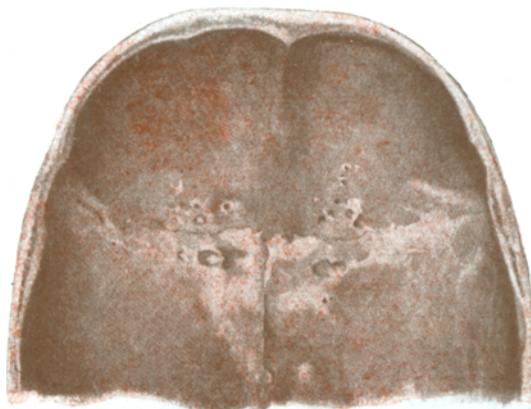


Abb. 1.<sup>1)</sup>

zu dürfen. „Über die Ablagerung von Hp. im Gewebe liegen keine experimentellen Untersuchungen vor. Vielleicht findet sie nur bei chronischer höherer Konzentration statt.“ Das Material für meine Versuche lieferte der seit mehreren Jahren im Eppendorfer Krankenhaus verpflegte Patient Petri, den *Günther* seinerzeit in Bonn als an kongenitaler Hp. leidend entdeckt hatte, und der seitdem als „Fall Petri“ oder auch als „Fall Günther“ in der Literatur bekanntgeworden ist. Unser physiologischer Chemiker, Prof. *Schumm*, und dessen Assistent, Herr *Papendiek*, haben sich der Mühe unterzogen, mich dauernd mit dem für die Versuche erforderlichen Farbstoff zu versorgen. Dieser wurde aus dem frischen Harn des Petri durch Ausfällung mit Essigsäure

<sup>1)</sup> *Anmerkung d. Herausgebers:* Der Farbenton in der Abbildung ist nicht gut getroffen und zu unbestimmt ausgefallen; er müßte in derselben rostbraunen Farbe mit helleren Schattierungen erscheinen, wie das in Abb. 2 der Fall ist. Wegen Zeitmangel mußte aber davon abgesehen werden, eine verbesserte Wiedergabe zu machen. *L.*

gewonnen. Die Essigsäurefällung wurde in viel Wasser, mit Zusatz von wenig Kalilauge, gelöst, die Lösung filtriert und mit Essigsäure stark angesäuert. Der ausgefällte Farbstoff wurde abfiltriert, gewaschen und bei mäßiger Wärme an der Luft getrocknet. Von diesem *Farbstoff*, der ein Gemisch der im Harn vorhandenen Porphyrine darstellt, wurden Lösungen in Sodalösungen hergestellt, die teils 0,5%, teils 1% Farbstoff enthielten. Von diesen Lösungen wurden Meerschweinchen, 2 Kaninchen und 2 Hunden während verschieden langer Zeit 1,0—1,5 ccm subcutan am Bauch injiziert. Ich habe zunächst nur ganz junge, nur

wenige Tage alte Tiere zu den Versuchen benutzt und dabei festgestellt, daß beinahe sämtliche Tiere die Einspritzung anstandslos vertrugen. Eine Ausnahme davon machte nur ein Meerschweinchen (Nr. II), bei dem sich, etwa 4 Wochen nach Beginn der In-



Abb. 2. Linker Femur. 32 j. ♀. Hämatoporphyrosis congenita. S. 182. 1913.



Abb. 3. 32 j. ♀. Hämatoporphyrrosis congenita. Rotfärbung des Zungenbeins u. des verknöcherten Teils des Kehlkopfes.  $\frac{1}{2}$  nat. Größe. S. 182. 1913.

jeaktion, ein starker Haarausfall einstellte. Ich werde darauf noch zurückkommen. Sonst blieben die Tiere ausnahmslos frei von wahrnehmbaren Störungen. Sie zeigten zwar geringe Schwankungen ihres Gewichts, entwickelten sich aber sonst ganz vorschriftsmäßig bis auf ein Tier (M.-S. IV), das, bei sonst nicht gestörtem Befinden, im Wachstum gegenüber gleichaltrigen unverkennbar zurückblieb.

Was an den Tieren regelmäßig zuerst beobachtet wurde, war eine anfangs schwach rosige, allmählich an Stärke zunehmende, sich bis zum dunklen Kirschrot steigernde Färbung der Nagezähne, die, an den basalen Abschnitten der Krone beginnend, gegen die Spitze hin abnahm und die bald die oberen, bald die unteren Nagezähne stärker betraf.

Am lebenden Tier ist es schwer, ein Urteil über das übrige Gebiß zu gewinnen, die Sektion der Tiere zeigte aber, daß sich auch dieses, wenngleich nicht so hervorragend wie die Nagezähne, an der Pigmentierung beteiligte. Schon hier will ich bemerken, daß das Auftreten des Pigments im Zahn keine Rückschlüsse auf dessen Ablagerung im Skelett zuläßt. Zur Feststellung dieser Tatsache bin ich durch Versuche an ausgewachsenen Meerschweinchen gelangt. Im ganzen verwandte ich dazu 5 Tiere, bei denen sich die Hp.-Einverleibung bis zu 38 Tagen ausdehnte. Nur bei dem Tier, bei dem der Versuch aus nachher zu erörternden Gründen bereits nach 9 Tagen abgebrochen wurde, blieb

jede Färbung der Zähne aus, bei den 4 andern ließ sich eine solche wahrnehmen, und zwar am 23. bzw. 28. Tage nach Beginn der Einspritzung. Freilich handelte es sich dabei stets nur um ein schwaches rosa Kolorit oder um Andeutungen von Rotfärbung, die aber immerhin doch so ausgesprochen war, daß sie auch dem mit der Pflege der Tiere betrauten Wärter nicht entging. Wurden die Tiere später seziert, dann erwies sich das Skelett vollständig ungefärbt. Wie die Dinge beim Menschen liegen, läßt sich zur Zeit nicht aussagen, denn es existiert bisher nur eine einzige, einen 6-jährigen Knaben betreffende Beobachtung von kongenitaler Hp., bei dem die

Abb. 4. Meerschweinchen 2, vom 5. 12. 1922 bis 17. 1. 1923. Subcutan mit Hp. injiziert.  
(Nat. Größe.)

Zahnkronen rot gefärbt waren. (L. Mackey und A. E. Garrod, On congenital Porphyrinuria with hydroa aestivale and pink teeth; Quarterly Journal of med. 15, Nr. 60, July 1922.) Allerdings behaupten die Verfasser, auch eine Braunfärbung der Fingerphalangen bei einfacher Durchleuchtung mit elektrischen Fadenlampen festgestellt zu haben, wobei, im Gegensatz zum normalen Verhalten, bei dem die Hauptschatten durch die großen Venen geliefert werden, hier die Knochen innen dichten, nach außen nicht abgrenzbaren Schatten gegeben hätten. Demgegenüber möchte ich bemerken, daß von mir an den Händen des an schwerer angeborener Hp. leidenden Petri vorgenommene Kontrolldurchleuchtungen ein vollständig negatives Ergebnis gezeigt haben, obwohl es keinem Zweifel unterliegen dürfte, daß bei ihm das Skelett so stark braun gefärbt ist, wie bei der mit ihm gleichaltrigen, von mir sezierten Frau. Jedenfalls bedürfen die Mackey-Garrodschen Angaben einer weiteren Nachprüfung.

Was den *Zeitpunkt des Auftretens der Zahnfärbung* anlangt, so schwankt dieser innerhalb weiter Grenzen. Ich habe sie 1 mal schon



am 4. Tage nach Beginn der Injektion (M.-S. IV) beobachten können. Am 8. Tage war sie schon ganz deutlich, namentlich an den oberen Nagezähnen. In anderen Fällen stellte sie sich wesentlich später ein, nach 16, 22, 23, 28 und 32 Tagen. Als *Durchschnittstermin dürften 12—13 Tage* anzusehen sein. Die *Pigmentierung* der Krone tritt *um so früher* ein, je *jünger das Versuchstier*, je *lebhafter die Wachstumsvorgänge* sind. Bezüglich des *Sitzes des Pigments* ließ sich durch Untersuchung von Trümmern eines Eckzahnes des ersten, zum Versuch verwendeten Hundes unter dem Mikroskop der Beweis erbringen, daß der *Schmelz absolut farblos* ist, daß dagegen *das Dentin eine gelbbraune Färbung* zeigt. Bei der Dünneheit der Schmelzlage an den Nagezähnen unserer Versuchstiere scheint daher *das im Dentin abgelagerte Hp. durch und verleiht der Krone dieser Zähne das geschilderte*, in stärkeren Graden *schön kirschrote Aussehen*. Beim erwachsenen, mit Hp. behafteten Menschen ist der Schmelz sehr viel dicker und die Färbung des Dentins entzieht sich deshalb der Wahrnehmung mit dem bloßen Auge. *Beim Kind* scheinen die Verhältnisse ähnlich zu liegen wie bei den zu den Versuchen verwendeten ganz jungen Tieren, und so würde sich die in dem Mackey-Garrod-schen Fall erwähnte Rotfärbung der Zähne ungezwungen erklären lassen.

Besonders interessant gestalteten sich die *Befunde am Skelett der Versuchstiere*. Ich habe schon oben bemerkt, daß, soweit es sich um *ausgewachsene Tiere* handelt, *sämtliche Knochen ungefärbt* bleiben. *Anders bei den jungen Tieren*. Ihr Alter schwankte, soweit Meerschweinchen in Betracht kamen, bei Beginn der Versuche zwischen 4 Tagen als jüngstem und 14 Tagen als ältestem. Von den beiden Kaninchen war das eine 11, das Geschwistertier 30 Tage. Die Hp.-Einspritzung erstreckte sich bis auf 153 Tage als längstem Zeitraum (M.-S. IV), dem ein solcher von nur 9 Tagen bei dem bereits erwähnten trächtigen Meerschwein (M.-S. VI) und ein ebenso langer bei dem an Peritonitis verendeten Kaninchen (K. I) gegenübersteht. Bei der Mehrzahl der Tiere wurden, nachdem eine intensive Färbung der Nagezähne eingetreten war, d. h. durchschnittlich nach 4—5 Wochen, die Injektionen eingestellt und die Tiere entblutet. Es zeigte sich dann eine im ganzen gleichmäßige, schön kirsch- oder burgunderrote bzw. mehr rotbraune Färbung des gesamten Skeletts, besonders schön an den bei Nagern unverhältnismäßig hohen Wirbeln und an den Beckenknochen, desgleichen an den Rippen, an denen die intensive Braunrotfärbung zu dem bläulichen Weiß der knorpeligen Rippen scharf kontrastierte. Auch die Schädelknochen und Unterkiefer waren in gleicher Weise stark gefärbt, kurz *es deckte sich der Befund am Skelett der Versuchstiere mit den von mir bei der*



Abb. 5.  
Meerschw.  
II. Hp. des  
linken Fe-  
mur. (Nat.  
Größe.)

32 jährigen, mit kongenitaler *Hp.* behaftet gewesenen Frau erhobenen in jeder Beziehung. Über einen gewissen Grad scheint die Stärke der Färbung, auch bei Fortsetzung der Injektionen über mehrere Monate, nicht hinauszugehen, wenngleich ich eine so intensive Pigmentierung der Knochen wie bei dem — freilich mit Unterbrechungen — während 153 Tagen gespritzten Tier (M.-S. IV) bei keinem der an einem früheren Termin sezierten Tiere beobachtet habe. Daß die in Rede stehende Färbung tatsächlich auf im Knochengewebe abgelagertes *Hp.* zu beziehen

war, lag auf der Hand. Aber der Beweis ließ sich auch objektiv spektroskopisch, bzw. chemisch erbringen. Die einschlägigen Untersuchungen wurden wiederum von dem physiologischen Chemiker Prof. Schumm, dem ich hierfür zu besonderem Dank verpflichtet bin, ausgeführt, und es gelang *jedesmal*, in dem ihm zur Verfügung gestellten Knochen auf dem einen oder anderen Wege *Hp.* nachzuweisen. Ich habe diese Untersuchungen nicht bei allen Tieren vornehmen lassen, sondern mich auf 3 (M.-S. I, M.-S. II und K. I) beschränkt, aber nach den dabei gewonnenen Ergebnissen darf es auch für die übrigen Fälle als gesichert angesehen werden, daß die makroskopisch ein völlig gleichartiges Kolorit darbietenden Knochen ihre Färbung einer Imprägnation des Gewebes mit *Hp.* verdanken. Eine Entscheidung darüber, ob der Farbstoff in gelöster Form die Knochensubstanz durchtränkt oder mehr körnig niedergeschlagen ist, konnte ich nicht immer fällen. Ich habe einzelne Male feine Knochenbälkchen entweder herausgebrochen oder mit Objektträgern von der Corticalis Schabsel hergestellt und direkt unter dem Mikroskop betrachtet. Die Resultate waren aber nicht einheitlich. So fand ich 1 mal die Knochensubstanz völlig farblos, während jede einzelne Knochenzelle körnig-braun pigmentiert erschien. In den von der Corticalis eines Kaninchen-obergeschenkels gewonnenen Schabseln war dagegen eine schwachbräunliche diffuse Färbung der Knochensubstanz neben einem ausgesprochen purpurroten, tropfigen, in den Haversschen Kanälchen gelegenen Pigment zu erkennen. Zur Anstellung einer Eisenreaktion reichte das verwandte Material nicht aus, so daß eine definitive Erledigung dieser Frage weder hinsichtlich des Orts noch der Art der Pigmentablagerung im Knochen bisher erfolgt ist.



Abb. 6. Meerschweinchen II. Hämatoporphyrose der Lendenwirbelsäule und des Beckens. (Nat. Größe.)

Es lag nun nahe, Untersuchungen über das Verhalten des Skeletts bei Unterbrechung der Farbstoffeinverleibung anzustellen. Ich habe das

bei 2 Tieren (M.-S. IV und K. II) getan, und zwar so, daß bei dem Meerschweinchen mehrtägige Spritzperioden mit gleich langen Injektionspausen abwechselten. Dann ließ ich eine 4wöchige Injektionsunterbrechung eintreten, auf die dann noch eine 7 Wochen währende Injektionsperiode folgte. Als Beobachtungsobjekt dienten wiederum die Nagezähne, an denen im Lauf der 4 injektionsfreien Wochen eine so ausgesprochene Abblässung wahrzunehmen war, daß kaum noch von Andeutungen einer Färbung gesprochen werden konnte. Erst am 26. Tage nach Wiederaufnahme der Einspritzungen stellte sich eine leichte Rotfärbung an der Basis der Unterzähne ein, der nach 4 Tagen auch eine solche der Oberzähne folgte. Von da ab nahm die Pigmentierung rasch an Intensität zu und erreichte allmählich einen so hohen Grad, wie er vor Eintritt der Injektionspause nicht bestanden hatte.

Es fragt sich nun, wie dieses Verhalten zu erklären ist. Die Antwort lieferte die Untersuchung der Röhrenknochen des Kaninchens, bei dem die Versuchsanordnung annähernd die gleiche war. Auch hier an den Zähnen eine am 20. Tage der Injektionsunterbrechung deutlich bemerkbare Abnahme der roten, in eine mehr gelbrötliche Nuance übergehenden Färbung, der am 11. Tage nach Wiederaufnahme der Farbstoffeinspritzung ein gut wahrnehmbares, sich weiterhin, genau wie bei dem Meerschweinchen, erheblich steigerndes Wiederauftreten der Pigmentierung folgte. Das Tier ging am 51. Tage, nach Wiederbeginn der Hp.-Injektion, stark abgemagert zugrunde. Hier ließ sich nun an *einem in der Längsrichtung durchsägten Femur*, besonders bei Lupenbetrachtung, eine *sehr schöne Schichtung der Corticalislagen* erkennen, derart, daß *ungefärbte mit bräunlich gefärbten Knochenlagen abwechselten*. Der gleiche Vorgang darf nun, wie ich meine, auch für die Nagezähne angenommen werden. Es handelt sich also bei der während der Spritzpausen erfolgenden *Abblässung nicht etwa um einen Pigmentschwund, sondern lediglich um eine Überlagerung der das Pigment enthaltenden Knochen- (bzw. Dentin-) Schichten mit farbstofffreien*, auf die dann, bei Wiederbeginn der Injektionen, das abermals mit Farbstoff imprägnierte, neugebildete Knochen- bzw. Dentingewebe aufgelagert wird. So resultiert schließlich ein besonders intensiv gefärbtes Knochengewebe sowohl am Dentin der Zähne als am eigentlichen Skelett. Aber *immer ist es nur jugendliches Knochengewebe, demgegenüber der Farbstoff diese Elektivität an den Tag legt*. Darum bleibt das Skelett des ausgewachsenen Tieres vollständig ungefärbt oder die Pigmentierung beschränkt sich, und zwar auch da nur sehr wenig ausgesprochen, auf die ein ständiges Nachwachsen zeigenden Nagezähne. Nun lassen sich aber auch *beim erwachsenen Tier Verhältnisse schaffen, unter denen eine lebhafte Neubildung von Knochengewebe Platz greift*, das ist *bei der Heilung von Frakturen*.

Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob am Callusgewebe die gleiche Pigmentierung eintritt wie an dem sich physiologisch neubildenden Knochengewebe des wachsenden Tieres. Wissen wir doch auch vom Skorbut der Erwachsenen, daß gerade am Callus die gleichen Veränderungen zu beobachten sind wie an der Knorpelknochengrenze des wachsenden Knochens beim kindlichen Skorbut. Von diesen Überlegungen ausgehend habe ich bei 2 erwachsenen Meerschweinchen (M.-S. IX und M.-S. X) Frakturen am Unterschenkel bzw. Oberschenkel gesetzt und die Tiere dann einer über Wochen dauernden Hp.-Injektion unter-



Abb. 7. Meerschweinchen IX. Ansicht von vorn. Erwachsenes Tier. Fraktur des rechten Unterschenkels. Hp.-Injektion v. 12. 3. bis 27. 4. 1923.

Abb. 8. Meerschweinchen IX. Ansicht von hinten.

zogen. Die Resultate waren vollkommen eindeutig. Es kam zu einer *lediglich auf die Bruchstelle und deren Umgebung beschränkten intensiven Braunkärbung*, während das ganze übrige Skelett ungefärbt blieb. Ich führe die entsprechenden Befunde etwas ausführlicher an. Nur die Tibia (M.-S. IX) ist gebrochen, die Bruchenden ad latus und ad longitud. verschoben, an der Fibula besteht nur eine Infektion. Die Bruchstelle an der Tibia sitzt etwa an der Grenze von mittlerem und unterem Drittel, die Infektion der Fibula annähernd in der Mitte. Beide Knochen sind im oberen Drittel knöchern miteinander vereinigt. Die Fibula ist fast in ganzer Ausdehnung, unter nahezu völliger Freilassung der Vorderfläche des oberen Fragments, von einer dünnen Schicht neuge-

bildeten, stark braun pigmentierten periostalen Osteophyts überzogen, die Tibia von einer viel dickeren Lage intensiv braun gefärbten, deutlich über die Oberfläche hervorragenden Knochens an ihrer lateralen Fläche. Die mediale Fläche zeigt nur im mittleren Drittel eine dünne, aber gleichfalls braun gefärbte, neugebildete Knochenschicht. An der Stelle der knöchernen Verschmelzung beider Knochen ist der neugebildete Knochen besonders massig und stark braun gefärbt. Das untere Bruchende der Tibia zeigt nur an der hinteren und medialen Fläche einen gleichen Befund. Es wechseln also, wie aus dieser Darstellung hervorgeht, pigmentfreie und pigmenthaltige, lediglich neugebildetem Knochen entsprechende Bezirke miteinander ab. Besser noch als diese Schilderung werden die von der Bruchstelle aufgenommenen Photogramme über die in Betracht kommenden Verhältnisse orientieren. — Ganz ähnlich liegen die Dinge bei dem 2. Meerschweinchen (M.-S. X), bei dem nach Anlegung einer Fraktur des rechten Oberschenkels  $5\frac{1}{2}$  Wochen lang Hp. subcutan eingespritzt wurde. Die Bruchenden wiesen auch hier eine deutliche Verschiebung ad latus und ad longitud. auf, waren aber, unter starker Callusbildung, fest knöchern miteinander vereinigt. Das neugebildete Knochengewebe zeigte eine intensiv dunkelbraune Färbung, namentlich des unteren Fragments, in dessen hinterem und seitlichem Umfang, eine etwas geringere des oberen, an dessen hinterer und äußerer Seite. Das ganze übrige Skelett, speziell die Röhrenknochen, waren vollkommen pigmentfrei.

Durch die hier mitgeteilten Versuche ist der unumstößliche Beweis dafür erbracht, daß *auch beim erwachsenen Tier*, wenn nur die gleichen Bedingungen geschaffen werden, wie sie bei dem in der Wachstumsperiode befindlichen Tier physiologisch vorhanden sind, d. h. also, *wenn es zur Bildung jungen Knochengewebes kommt, dort auch das im Körper kreisende Hp. abgelagert wird*. Man wird wohl mit der Annahme nicht fehlgehen, daß, nach den mit der intermittierenden Hp.-Einverleibung an nicht gebrochenem Knochen der Versuchstiere gemachten Erfahrungen, bei längerem Fortbestand des Lebens der Tiere mit gebrochenem Knochen, über das pigmentierte Callusgewebe weiterhin ungefärbter Knochen angelagert worden wäre, so daß sich dann auch an der Frakturstelle eine Schichtung von pigmentiertem und pigmentfreiem Knochengewebe hätte feststellen lassen.

Ich vertrete also die Anschauung, daß *das einmal in dem Knochen abgelagerte Hp. nicht weiter abgebaut wird, sondern als solches dauernd liegen bleibt*. Ob andere Organe imstande sind, „Hp. weiter zu spalten“ und „welches Organ hierfür besonders in Betracht kommt, ist ungewiß, die Annahme liegt aber nahe, daß die Leber hierbei eine wesentliche Rolle spielt“. (Günther l. c. S. 658.) Nach den von Günther angestellten Versuchen würde der Leber in der Tat eine solche Fähigkeit, wenigstens

im Reagensglasversuch, innewohnen, „es müssen aber die besonderen Bedingungen dieses Vorganges noch genauer studiert werden“.

Eine weitere Frage, für deren Beantwortung die von mir vorgenommenen Experimente evtl. in Betracht kommen konnten, bezog sich auf die *Wirkung des injizierten Hp. auf den Gesamtorganismus, spez. auf dessen photosensibilisierende Wirkung*. Es ist ja bekannt, daß gerade bei der angeborenen Form der Hp. sich diese Wirkung in sehr unliebsamer Weise geltend machen und zu schweren Verstümmelungen an den dem Licht ausgesetzten Teilen des Körpers, vor allem dem Gesicht und den Händen, führen kann. Eins der lehrreichsten Beispiele dieser Art liefert der Patient Petri, bei dem es zu ausgedehnten Verstümmelungen an Nase, Ohren und Augenlidern sowie an zahlreichen Phalangen beider Hände gekommen ist. Daß aber diese Zerstörungen keineswegs immer aufzutreten brauchen, selbst wenn die betreffenden Patienten ein Alter von über 30 Jahren erreichen, beweist die von mir obduzierte Patientin, deren Haut, abgesehen von einer stärkeren Braunfärbung des Gesichts und der Hände, keinerlei auf vorangegangene geschwürige Prozesse hinweisende Veränderungen darbot. Auch *Garrod* erwähnt bei dem von ihm beobachteten 6jährigen Knaben nichts Derartiges. Die verschiedenen Porphyriepatienten verhalten sich also in dieser Hinsicht durchaus nicht gleichartig, und es ist eine der vielen, in der Hp.-Lehre noch ungeklärten Fragen, worauf diese Differenzen beruhen. *Hueck* (Handbuch der allgemeinen Pathologie von Marchand und Krehl 3, 390/91, 2. Abt.) weist darauf hin, „daß die Muttersubstanzen dieses Körpers, die farblose Leukoverbindungen darstellen, diese sensibilisierende Wirkung nicht haben, so daß man die verschiedene Empfindlichkeit der Porphyriepatienten vielleicht auf die Anwesenheit dieser Leukoverbindungen zurückführen kann“.

Die Tiersversuche scheinen mir nicht dazu angetan, die *Huecksche* Annahme zu stützen, denn hier ist bei allen Tieren stets derselbe chemische Körper zur Verwendung gekommen und trotzdem war die photodynamische Wirkung ausgesprochen nur bei *einem* Tier (M.-S. II). Bei diesem Tier, das sich während der ganzen Versuchszeit in einem nicht sehr hellen, aber keineswegs lichtlosen Stall aufhielt, stellte sich, als es am 30. Tage in einen dem hellen Tageslicht ausgesetzten Käfig gebracht worden war, schon am nächsten Tage ein dann rapid fortschreitender Haarausfall ein, und es ging, unter sichtbarem Kräfteverfall, nach weiteren 2 Tagen zugrunde. Bei sämtlichen übrigen Meerschweinchen habe ich nichts Ähnliches gefunden, obwohl ich auf 3 der Tiere täglich, während einer vollen Stunde, das pralle Licht der Höhensonne hatte einwirken lassen. Auf eins der Tiere (M.-S. IV) während 58 Tagen. Die von mir verwandte Hp.-Lösung enthielt nun nach den Angaben des Herrn *Schumm* überhaupt keine Leukoverbindungen.

Es kann also das Ausbleiben oder der Eintritt der Photosensibilisierung nicht auf die Anwesenheit oder das Fehlen dieser Muttersubstanzen des Porphyrin bezogen, es muß vielmehr angenommen werden, daß die Ursache in individuellen, uns vorläufig allerdings durchaus unbekannten Eigentümlichkeiten des betreffenden Organismus, vor allem der Haut, zu suchen ist. Solange uns aber ein Einblick in diese an die Gewebe des Individuums geknüpften Eigentümlichkeiten fehlt, solange wird es uns auch unmöglich sein, im Experiment eine solche Photosensibilisierung regelmäßig hervorzurufen. Deshalb sind auch die von anderen Autoren in dieser Richtung vorgenommenen Versuche bald positiv, bald negativ ausgefallen. Ausdrücklich will ich bemerken, daß es sich bei dem an so rapidem Haarverlust erkrankten Meerschweinchen nicht etwa um ein albinotisches Tier gehandelt hat. Das gleiche gilt für eins der beiden mit Hp. gespritzten Kaninchen (K. 2), bei dem sich am 19. Tage der Behandlung, unter Strüppigwerden des Fells, Haarausfall einstellte. Diese Erscheinung änderte sich auch während der übrigen sich über 117 Tage erstreckenden Versuchsdauer nicht, obwohl das Tier an 52 Tagen je eine Stunde der Höhensonnen ausgesetzt worden war. Ich fasse auch hier das Auftreten dieses Symptoms lediglich als eine mit den Besonderheiten des Körpers dieses Tieres in Zusammenhang stehende Folge auf und nicht als Wirkung der Höhensonnen. Es liegt auf der Hand, daß es von der allergrößten Bedeutung wäre, die Bedingungen kennenzulernen, unter denen bei Hp.-Patienten die Photosensibilisierung zustande kommt. Wir würden dann auch imstande sein, sie vor der Entstehung geschwüriger Prozesse an der Haut und (wie bei dem Patienten Petri) an den Augen zu schützen. Einstweilen scheint es aber unmöglich, auch nur eine Vermutung hierüber zu äußern.

Von den zu den Versuchen dienenden erwachsenen Tieren waren 2 trächtig (M.-S. V und M.-S. VI). Beide haben abortiert. Bei dem einen war ich in der Lage, einen Foetus zu untersuchen. Der Abort erfolgte bei beiden Tieren am 9. Tage der Hp.-Einspritzung. Das *Skelett des Foetus erwies sich absolut ungefärbt*. Der dem Muttertier einverleibte Farbstoff hat also die *Placenta* nicht passiert, obwohl er in dieser selbst, wenn auch nur in *Spuren* vorhanden war. Die Leber des Foetus erwies sich porphyrinfrei. Die Tatsachen sind einstweilen nur zu registrieren, irgendwelche Schlußfolgerungen gestatten sie nicht. Immerhin wäre es von größtem Interesse, bei einer an kongenitaler Hp. leidenden Frau, falls diese gravid werden sollte, darauf zu achten, ob die Erkrankung auf die Descendenz übergeht. Ich will bei dieser Gelegenheit erwähnen, daß bei dem mit kongenitaler Hp. behafteten Patienten Petri die Potenz nicht gelitten hat, und daß die Frau, die eine Ehe mit diesem bemitleidenswert aussehenden Mann eingegangen ist, bereits 2 mal gravid war und beide Male abortiert hat. Den von dem

letzten Abort stammenden Foetus konnte ich anatomisch untersuchen und mich von der Pigmentfreiheit seines Skeletts überzeugen. Er entsprach einer 4monatigen Dauer der Gravidität. Ich beschränke mich auf die Anführung der Tatsache und bin mir wohl bewußt, daß hier sehr naheliegende Einwendungen, die ich nicht zu detaillieren brauche, gemacht werden können.

Es bleibt mir noch übrig, über den Gehalt der inneren Organe an Hp. zu berichten. Untersuchungen, die sämtlich von den Herren *Schumm* und *Papendiek* vorgenommen wurden. Die Ergebnisse waren durchaus wechselnd und ungleichmäßig. *Konstant* war der Befund von *Hp. nur in den Knochen*, wie das ja auch aus ihrer makroskopisch zu konstatierenden Färbung geschlossen werden konnte. Von anderen Organen wurden untersucht Leber, Milz und Nieren bei sämtlichen Tieren. Die *Milz war regelmäig frei von Hp.*, während ich mikroskopisch in diesem Organ öfters eisenhaltiges Pigment feststellen konnte. Nur bei 3 der Tiere (M.-S. IX, M.-S. XII, H. I) ließ sich auch in der Leber Hp. nachweisen, ebensooft in den Nieren (M.-S. X, M.-S. XII, H. I). Histologisch zeigten die letztgenannten Organe nichts Abnormes, enthielten auch kein eisenhaltiges Pigment. Bei einem großen Teil der Tiere wurde auch der *Darminhalt* auf die Anwesenheit von *Porphyrin* geprüft, jedoch *nur bei 3* (M.-S. II, M.-S. III und K. I) gefunden. Indes auch da, wo die Organe resp. Exkrete Hp. enthielten, handelte es sich meist nur um Spuren. Hier hat das Experiment bestätigt, was wir von der klinischen Untersuchung her wissen, daß sich der *Organismus verschiedener Wege* bedient, *diesen für ihn differenten Körper zu entfernen*, 1 mal des *Darmes* und ferner der *Nieren*. In 3. Linie kommt die *Leber* in Betracht, die, wie *Günther* gezeigt hat, evtl. imstande ist, das Hp. weiter abzuspalten. Ob das von den Tieren mit dem Kot ausgeschiedene Hp. identisch war mit dem ihnen einverleibten Uroporphyrin, oder ob es in den als Koproporphyrin bekannten Körper umgewandelt worden ist, ließ sich wegen der geringen Mengen des zur Verfügung stehenden Darminhalts nicht entscheiden.