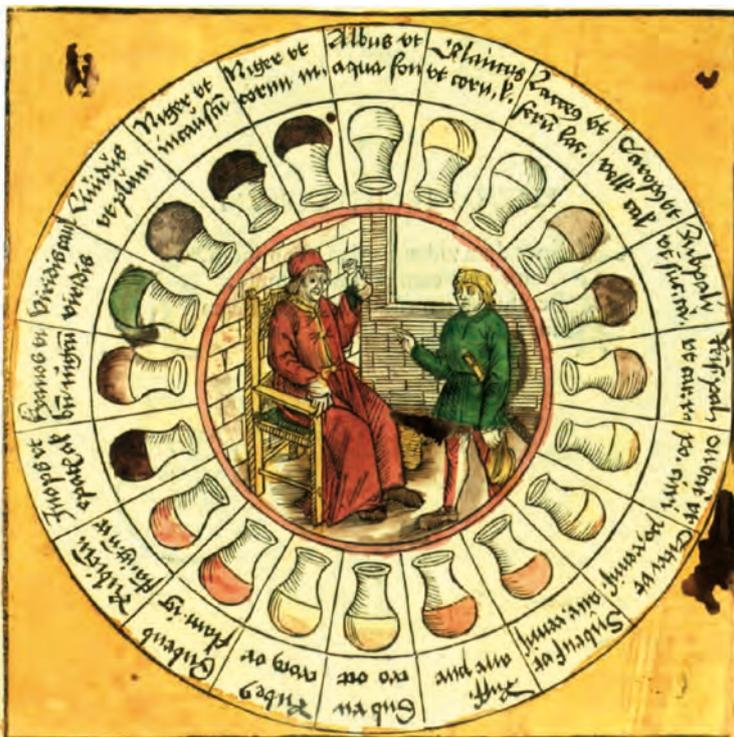


Roter Harn und blaue Windeln*

Wann ist farbiger Urin pathologisch, wann harmlos?

Wer erschrickt nicht, wenn er feststellen muss, dass sein Urin rot oder die Windel seines Säuglings blaugrün befleckt sind? Bis vor etwa 300 Jahren war die Beschauung des Harns eine wichtige, wenn nicht gar die wichtigste Komponente der ärztlichen Diagnose, einschließlich der Ferndiagnose. Doch es fehlte nicht an entschiedenen Gegnern der Uroskopie. Zu ihnen zählten u. a. Paracelsus (1493–1541), der von der „Seichseherei“ sprach, ein junger englischer Arzt Thomas Brian, der 1637 ein kritisches Buch mit dem Titel „The Pisse Prophet or certain Pisse-Pot Lectures“

schrrieb, und Voltaire (1694–1778), der den Schweizer Wunderdoktor Michael Schüppach (1707–1781) als „médecin des urines“ verspottet hat. Damals stand der zu beurteilende Harn oft tagelang in offenen Schaugläsern herum oder wurde über weite Strecken zu einer als diagnostische Koryphäe geltenden Person transportiert. Kein Wunder, wenn sich der Harn dabei allmählich dunkel verfärbte oder durch bakteriellen Befall ein rotes (*Serratia marcescens*) oder grünes Aussehen (*Pseudomonas*-Arten) erlangte, was gravierende Fehldiagnosen zur Folge hatte.



Harnfarbenkreis Der Urin in den 20 Urinalen hat jeweils eine andere Farbe, oben beginnend mit „weiß [d. h. farblos] wie Quellwasser“ und links daneben endend mit „schwarz wie Horn“ und „schwarz wie Tinte“. Dazwischen folgen im Uhrzeigersinn die eigentlichen Farben wie gelb, braun, rot und sogar grün. Aus: Ulrich Pinder, *Epiphania medicorum*, Nürnberg 1506.

Heute ist prinzipiell zu hinterfragen, was die Ursachen ungewöhnlicher Harnfarben sind.

Die natürliche Färbung

Für die natürliche gelbe Färbung des Harns eines gesunden Probanden ist hauptsächlich der Häm-Metabolit Urobilin verantwortlich. Die Farbe des Harns ist auch beim Gesunden deutlichen Schwankungen unterworfen und hängt von den Trinkmengen ab. Trinken wir zu viel – gemeint ist damit das Wasser und nicht das, was ein „Trinker“ darunter versteht –, so wird dadurch der Harn verdünnt und seine Farbe blassgelb. Trinken wir zu wenig oder verlieren wir zu viel Wasser z. B. durch intensives Schwitzen bei körperlichen Anstrengungen, im Hochleistungssport, durch langen Aufenthalt in der Sauna, bei hochsommerlichen Temperaturen oder bei starkem Durchfall, dann erfährt der Harn eine stärkere Konzentrierung, die sich in seiner Dunkelfärbung äußert. Die Farbe des Harns kann also auch ein Indikator für zu reichliches oder zu mäßiges Trinken sein.

Endogene Beeinflussung der Harnfarbe

Wenn man von der Hämoglobinurie und der Myoglobinurie absteht, zählen zu den krankheitsbedingten, endogenen Pigmenten Bilirubin (rot bis rotorange), Biliverdin (grün), Urobilin (gelbbraun), Uroporphyrin (gelb, mit Fe^{3+} rot), Verdoglobulin (grün), Koproporphyrin (orangefarben), Protoporphyrin (rotbraun) und indirekt ihre Vorstufen Porphyrinogene, Urobilinogen, Porphobilinogen und δ -Aminolävulin säure sowie die Propentdyopente (gelb).

Alle vorangehend genannten Pigmente stehen im Zusammenhang mit der Synthese und dem Abbau des Hämoglobins und des Myoglobins. Aus dieser Reihe tanzen zwei Stoffwechsel-

* Meinem treuen, langjährigen, tatkräftigen und immer verlässlichen Wegbegleiter, Herrn Dr. Werner Zimmermann, in freundlicher Verbundenheit zum 65. Geburtstag gewidmet.



Michael Schüppach praktizierte in einem Bauernhaus im Berner Emmental und war wegen seiner Diagnosen mithilfe der Uroskopie berühmt, wie auch diese prominente Patientin erkennen lässt.
Kupferstich von Bartholomäus Hübner, 1773.

produkte, die selbst noch keine Pigmente sind, aber zu solchen werden durch Polymerisation und Oxidation: Dihydroxyphenylalanin (Dopa) und Homogentisinsäure. Dopa ist das Edukt des Melanins. Wenn es im Harn auftritt, färbt es diesen bräunlich und bei Belichtung nahezu schwarz und weist diagnostisch auf ein malignes Melanom hin. Die Homogentisinsäure stammt aus dem Abbau von Tyrosin und

liefert als Oxidationsprodukt ein schwarzbraunes chinoides Pigment, das den Harn ebenfalls bräunlich bis fast schwarz färbt und dadurch eine Alkaptonurie anzeigt. **Bilirubin.** Eine rötliche Urinfärbung kann durch pathologische Stoffwechselstörungen bedingt sein, bei welchen Bilirubin als Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffes im Harn vermehrt nachzuweisen ist. Eine andere Ursache sind Abflussbehin- ▷

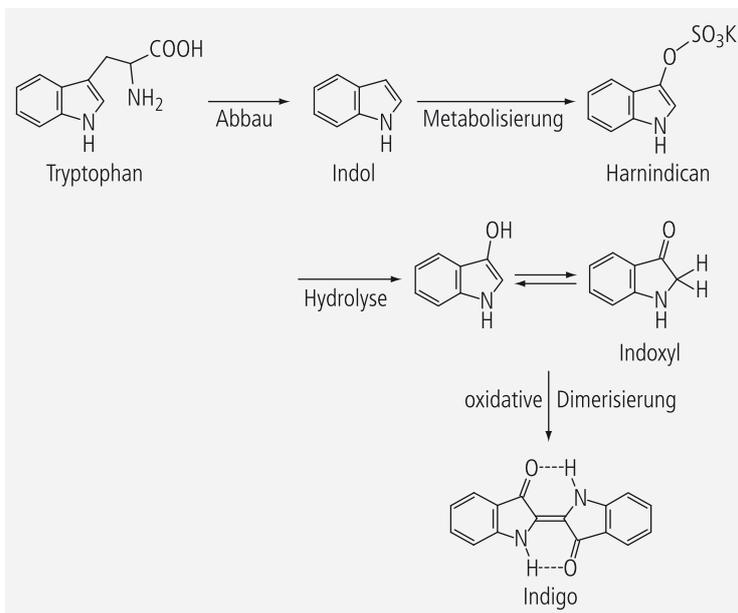


Abb. 1: Bildung von Indigo aus Tryptophan.

derungen im Gallensystem (Obstruktionsikterus).

Biliverdin entsteht beim Stehenlassen an der Luft aus Bilirubin.

Urobilin, das aus dem farblosen Urobilinogen beim Stehenlassen des Harns gebildet wird, führt zu einem rotbraunen Nachdunkeln. Lebererkrankungen und vermehrte Hämolyse verursachen eine erhöhte Ausscheidung des Urobilins.

Uroporphyrin I ist ein Metabolit, der sich bei Patienten mit Porphyrie infolge eines Enzymdefekts bei der Porphyrinsynthese bildet und mit dem Harn ausgeschieden wird.

Verdoglobin, auch als Choleglobin bezeichnet, entsteht beim Abbau des Hämoglobins besonders in ausgedehnten Blutergüssen und kann dann im Harn erscheinen.

Koproporphyrine sind Zwischenstufen des Häm-Stoffwechsels, deren renale Ausscheidung wichtig ist für die Differentialdiagnostik von Porphyrinurien.

Protoporphyrin ist das Grundgerüst des Häm, das daraus durch Komplexierung von Eisen(II)-Ionen entsteht. Sein Nachweis im Harn dient ebenfalls der Differentialanalyse von Porphyrinurien.

Propentdyopente werden bei Gelbsucht und bestimmten Lebererkrankungen als Abbauprodukte des Bilirubins gebildet und treten dann vermehrt im Harn auf, wo sie eine intensive Gelbfärbung verursachen (s. „Pyrrol-Farbstoffe“ in DAZ 2011, Heft 36, S. 4101).

Das Phänomen der blauen Windeln

Bei der Eiweißverdauung entstehen als Endstufen freie Aminosäuren, die im Dünndarm resorbiert werden. Bei einer erblichen, angeborenen Störung der Resorption der Aminosäure Tryptophan gelangt diese in den Dickdarm („Blue Diaper Syndrome“). Dort wird sie durch bakterielle Aktivität zu Indol abgebaut, das nach Resorption in die Leber gelangt, wo es in Harnindican umgewandelt und danach renal ausgeschieden wird. Harnindican ist wie das

aus Färbepflanzen isolierte Indican (aus *Indigofera tinctoria*) oder das Isatan B (aus *Isatis tinctoria*) eine Vorstufe des blauen Farbstoffs Indigo. Kommt der Harn mit Luft in Berührung, so wird oxidativ Indigo gebildet (Abb. 1), der den Harn und die Windeln blau färbt.

Das „Syndrom der violetten Urinbeutel“

Ein Phänomen, das immer wieder bei älteren Patientinnen in Krankenhäusern beobachtet wird, ist die violette Verfärbung der Plastikbeutel, in welche der Harn abgeleitet wird (Purple Urin Bag Syndrome, PUBS). Mögliche Erklärungen sind die bakteriell beschleunigte Bildung von Indigo (s.o.), das in die Wand der Urinbeutel eingelagert wird und dort violett erscheint, oder die Bildung von Indigorot, einem isomeren Indigo, das zusammen mit diesem eine violette Mischfarbe ergibt. Nach heutiger Kenntnis ist das PUBS nicht Sorgenis erregend und bedarf auch keiner therapeutischen Behandlung.

Das „Syndrom der schwarzen Windeln“

Bei der Alkaptonurie, einer vererbten, seltenen, krankhaften Veränderung des Tyrosinstoffwechsels durch Defekte oder Mangel des Enzyms Homogentisat-Dioxygenase, entsteht als Abbauprodukt vermehrt Homogentisat. Daraus bildet sich das Alkapton, wie man die oxidierte, schwarzbraune Form des Homogentisats bezeichnet, das bei Pflegefällen die Pampers dunkel färbt.

Exogene Farbstoffe ...

... und Pigmente, die dem Körper zugeführt werden und das Aussehen des Urins mehr oder weniger stark verändern, sind in drei Gruppen zu unterscheiden:

- Alimentäre Pigmente, farbige Stoffwechselprodukte von Nahrungsmitteln, färbende Nahrungsergänzungsmittel,
- Arzneistoffe und ihre Metaboliten,
- Metaboliten toxischer Verbindungen.

Pigmente in und aus Nahrungsmitteln

Enthalten unsere Nahrungsmittel kräftige Pigmente, die nach der Resorption nicht oder nicht unmittelbar abgebaut werden, so färben sie in entsprechender Weise den Urin.

Eine **Rotfärbung** muss nicht Blut im Urin bedeuten, sondern kann ebenso durch den Verzehr der Roten Bete bedingt sein. Sie enthält die intensiv roten Betalaine, darunter besonders die Betacyane, die z. B. auch in der Kermesbeere anzutreffen sind (s. hierzu „Sind das leuchtende Rot des Fliegenpilzes und das satte Pigment der Roten Bete molekulare Geschwister oder molekulare Kontrahenten?“ in DAZ 2011, Heft 12, S. 1498). Infrage kommt ebenso das als Lebensmittelfarbstoff bzw. Nahrungsergänzungsmittel zugelassene Betanin (Betenrot, E 162). Eine Rotfärbung des Harns durch rote Anthocyane, die in Kirschen, blauen Weintrauben, Brombeeren, schwarzen Johannisbeeren, Holunderbeeren, Heidelbeeren, Blutorangen, Auberginen und Rotkohl zu finden sind, ist eher unwahrscheinlich, da ihre Farbintensität nicht so dominant ist wie die der Betalaine und ihre Konzentration nicht ausreicht für eine deutlich wahrnehmbare Farbänderung. Ausnahmen bilden die Brombeeren und besonders die exotischen Früchte Açai (von der brasilianischen Palme *Euterpe oleracea*) und Apfelbeere (von *Aronia melanocarpa*) bzw. deren Zubereitungen wegen eines besonders hohen Gehalts an roten Anthocyanen.

Für eine rötliche, rote oder rotbraune Verfärbung des Harns kommen auch die in Möhren, Tomaten, Paprika und Orangen enthaltenen Carotinoide und die im Rhabarber befindlichen Anthrachinon-Derivate (pH-abhängig, alkalischer Bereich) infrage, wenn solche „Esswaren“ übermäßig genossen werden.

Eine **gelbe bis orangefarbene Tönung** des Urins kann verursacht werden durch Carotinoide, Anthrachinon-Derivate (Rhabarber, pH-abhängig, saurer Bereich) oder gelbe Lebensmittel- ▶

Tab. 1: Abweichende Harnfarben durch Arzneistoffe und ihre Metaboliten		
Arzneistoff	Harnfarbe	Bemerkungen
Aminophenazon	rot	Metabolit Rubazonsäure
4-Aminosalicylsäure (PAS)	dunkel bis schwarz	phenolisch
Amitriptylin	grün bis blau	
Anthrachinone	gelb, braun bis rot	Eigenfarbe
Chinin	gelbbraun	
Chloroquin	braun	
Cimetidin	grünlich	
Daunorubicin	rötlich bis rotbraun	Eigenfarbe
Deferoxamin/Fe	rot-braun	Eigenfarbe
Dihydroergotamin	rötlich bis rotbraun	Indolderivat
Doxorubicin (Adriamycin)	rötlich bis rotbraun	Eigenfarbe
Ibuprofen	rötlich bis rotbraun	
Indometacin	grünlich	Indolderivat
Levodopa	nach Stehenlassen schwarz	phenolisch
Metamizol	rot	Metabolit Rubazonsäure
Methocarbamol	rotbraun, nach Stehenlassen dunkel	phenolisch nach Metabolisierung
Methyldopa	nach Stehenlassen schwarz	phenolisch
Methylenblau	grün bis blau	Eigenfarbe, Diagnostikum
Metronidazol	rotbraun	
Nitrofurantoin	gelbbraun bis rotbraun	
Nitrofurural	blau	
Phenazon (Antipyrin)	rot	Metabolit Rubazonsäure
Phenazopyridin	orange-rot-braun	Eigenfarbe
Phenolphthalein	sauer: gelb alkalisch: rot	acidobasischer Indikator Eigenfarbe
Phenothiazine	rötlich bis rotbraun	
Phensuximid	rötlich bis rotbraun	
Phenylbutazon	grünlich	
Phenytoin	rötlich, rot bis braun	
Propylphenazon	rötlich bis rotbraun	Metabolit Rubazonsäure
Propofol	grünlich	phenolisch
Riboflavin (Vitamin B ₂)	intensiv gelb, auch durch gelbe Metaboliten	Eigenfarbe
Rifamycine (Ansamycine)	gelb-orange bis rotbraun	Eigenfarbe
Sulfasalazin (Salazosulfapyridin)	rotbraun	Eigenfarbe
Sulfamethoxazol	rotbraun	in Co-trimoxazol enthalten
Sulindac	dunkel	
Thiamin (Vitamin B ₁)	gelb, blaue Fluoreszenz	gelber Metabolit Thiochrom
Thymol	bläulich bis schwarz	phenolisch
Triamteren	grün bis blau	blaue Fluoreszenz der unveränderten Verbindung
Warfarin	orange bis rot	

Tab. 2: Abweichende Harnfarben durch Intoxikationen

Stoff	Harnfärbung	Bemerkungen
Nitrobenzol	gelbbraun	Reduktion zu 4-Aminobenzol, Methämoglobinbildung
Kresol	gelbbraun, rotbraun	Methämoglobinbildung
Nitrat und Nitrit	bräunlich	Nitrit in gepökelter Wurst
Pyrogallol	rotbraun, schwarz	
Kreosot	grün, schwarz	früher Hustenmittel, heute zur Imprägnierung von Holz
Resorcin	grün, schwarz	Antiseptikum, Keratolytikum
Phenole	schwarz	

farbstoffe. Eine intensivere Gelbfärbung des Harns ist nach Einnahme von Riboflavin zu beobachten. Riboflavin selbst und seine hydroxylierten Metaboliten sind tief gelbfarben. Grüne Farbtöne kommen durch die Mischung blauer Komponenten mit der gelben Farbe des Harns zustande, so z. B. durch Indigotin (Indigocarmin, E 132), das als Lebensmittelfarbstoff in Gebrauch ist.

Arzneistoffe und ihre Metaboliten als Harnverfärbter

Zu den 38 in Tabelle 1 genannten Arzneistoffen sind folgende Bemerkungen zu machen: Die in vielen alten Listen enthaltenen Angaben über Harnverfärbungen durch heute obsoleete Arzneistoffe (u. a. Acetanilid, Anisindion, Cinchophen, Etoxa-zen, Niridazol, Phenindion) wurden nicht einbezogen. Bei 18 Verbindungen können begründete Angaben über die Entstehung der Färbung gemacht werden, bei acht Stoffen werden Wahrscheinlichkeiten diskutiert, und bei 13 Stoffen

sind bisher nur empirische Angaben möglich.

Zur Dunkelfärbung des Harns

Aus den Tabellen 1 und 2 geht hervor, dass Phenole, Phenol-Derivate (Abb. 2) und phenolische Carbonsäuren (Abb. 3) den Harn dunkelrot, braun und

re ist ein Hydrochinon-Derivat. Solche zweiwertigen Phenole lassen sich bekanntlich leicht zu Chinonen oxidieren. Aus allen diesen Verbindungen können durch kombinierte Kondensations- und Redoxprozesse Melanin-ähnliche, chinoide Pigmente von braunroter bis fast schwarzer Färbung entstehen. Die dabei ablaufenden Reaktionen sind vergleichbar mit jenen, die bei der permanenten Haarfärbung eintreten (s. „Getönt und angemalt“ DAZ 2012, Heft 12, S. 1545). Eine dunkelbraune Harnfärbung tritt auch bei Hämoglobinurie und Myoglobinurie auf, bedingt durch die Entstehung der bräunlichen Metaboliten Methämoglobin (Met-Hb) und Metmyoglobin. Met-Hb entsteht durch Oxidation des zweiwertigen Eisens im Hb. Zu den Verursachern von Met-Hb zählen Nitrobenzol, Nitrat und Nitrit.

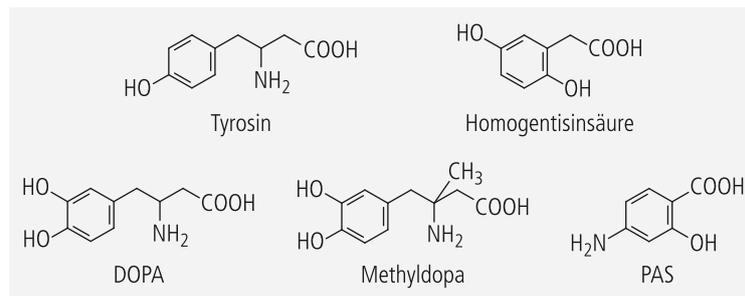


Abb. 3: Phenolische Carbonsäuren, aus denen chinoide Pigmente von braunroter bis schwarzer Färbung entstehen.

besonders bei längerem Stehen an der Luft schwarz färben. Gleiches verursachen die Stoffwechselprodukte Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Homogentisinsäure (Abb. 3). DOPA und Methylropa sind Brenzcatechin-Derivate, Homogentisinsäu-

Eigenfarben der Arzneistoffe

Einige der in Tabelle 1 genannten Arzneistoffe sind farbig und führen bei renaler Ausscheidung zur direkten Beeinflussung der Harnfarbe. Daunorubicin, Doxorubicin und weitere Anthracycline sind rötliche bis braunrote Farbstoffe und vermitteln ihre Farben den Lösemitteln, in welchen sie sich befinden. Analoges gilt für die gelben, braunen bis roten Anthrachinone (Emodine) der Abführdrogen und für Rifampicin und seine Verwandten (Rifamycine, Ansamycine). Riboflavin ist intensiv gelb gefärbt und macht sich in dieser Eigenschaft immer im Harn bemerkbar. Methylenblau, das als Diagnostikum geschluckt oder gespritzt wird, bleibt blau oder liefert mit der natürlichen Gelbfärbung des

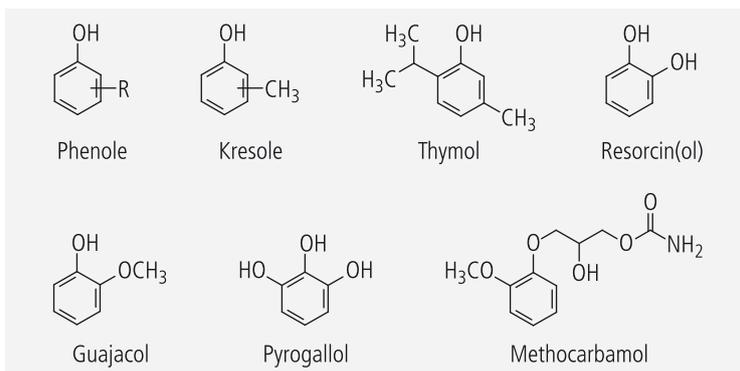


Abb. 2: Alkyl-, Hydroxy- und Alkyloxy-Derivate des Phenols.

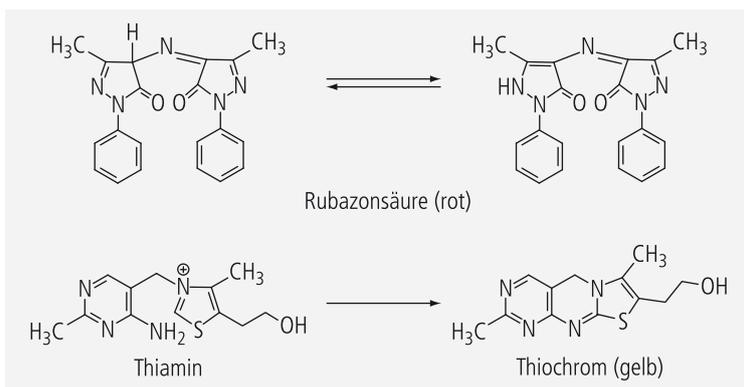


Abb. 4: Ein roter Metabolit von Pyrazolion-Arzneistoffen und ein gelber Metabolit von Vitamin B₁ (Thiamin).

Harns eine grünliche Mischfarbe. Phenolphthalein ist bekanntlich ein acidobasischer Indikator, der den alkalisch reagierenden Harn rot färbt. Phenazopyridin und Sulfasalazin sind rote Azofarbstoffe und verändern ebenso wie lösliche Azofarbstoffe in Nahrungsmitteln die Farbe des Urins.

Farbige Arzneistoffmetaboliten

Bei allen Arzneistoffen, die dem menschlichen Auge farblos erscheinen, sind es die Biotransformationsprodukte, die nach ihrer Applikation den Harn verfärben. In wenigen Fällen sind diese Metaboliten bekannt, so bei den Pyrazolion-Derivaten wie Aminophenazon, Metamizol, Phenazon und Propyphenazon. Die Rotfärbung wird durch die hierbei gebildete Rubazonsäure (Abb. 4) verursacht. Vitamin B₁ (Thiamin) geht oxidativ leicht in das intensiv gelbe Thiochrom über (Abb. 4), das in Lösung blau fluoresziert. Beide Farbphänomene sind im Harn deutlich erkennbar. Dass phenolische Verbindungen zu dunkelbraunen bis schwarzen Stoffwechselprodukten führen, wurde oben schon dargelegt.

Mögliche farbige Arzneistoffmetaboliten

Metronidazol, Nitrofurantoin und Nitrofurantoin sind wie alle heterocyclischen Nitroverbindungen photolabil und bilden in alkalischer Lösung farbige Anionen, die sich weiter verändern können. Verbindungen, die phenolische OH-Gruppen enthalten, wurden

unter „Dunkelfärbung“ erörtert. Möglicherweise gehört auch das Methocarbamol zu dieser Gruppe, da es zu Pyrogallol metabolisiert werden kann. Für Propofol dürften keine analogen Reaktionen zu erwarten sein, da seine phenolische OH-Gruppe durch die beiden flankierenden Isopropylgruppen stark behindert wird.

Indometacin und Dihydroergotamin sind bekanntlich Indolterivate, die als solche leicht oxidativen Veränderungen zugänglich sind, wodurch meist farbliche Effekte hervorgerufen werden. Amitriptylin ist für eine Dehydrierung der Ethylengruppe zwischen den beiden Benzolringen und eine β -Eliminierung der Aminogruppe prädestiniert. Daraus resultiert ein Chromophor mit neun konjugierten Doppelbindungen. Weitere Überlegungen dieser Art würden in den Bereich der Spekulationen führen.

Abweichende Harnfarben durch Intoxikationen

Literaturbekannt sind auch einige Urinverfärbungen, die durch Vergiftungen verursacht werden. Für alle phenolischen Verbindungen der Tabelle 2 gelten die Überlegungen, die zu den entsprechenden Arzneistoffen unter „Dunkelfärbung des Harns“ gemacht wurden (s. o.).

Blick über den Tellerrand

Die Zeiten der ärztlichen Diagnose nach rein sensorischer Beurteilung der Farbe und der Beschaffenheit des Urins sind

längst vorbei. Trotzdem behält im Zusammenhang mit anderen, exakten Kriterien die Harnfärbung ihren diagnostischen und differentialdiagnostischen Wert. Andere sensorische, aber weniger effektive Kriterien sind der Geruch des Harns (Tab. 3) und die Verfärbung des Stuhls. Hierzu ein paar knappe Angaben. Zu den bekannten auffällenden Veränderungen der Faeces gehören beispielsweise

- die Dunkelfärbung durch Bismutverbindungen, durch

Tab. 3: Geruchsänderung des Urins

Ursache	Geruch nach
Lactoflavin	weißer Schokolade
Spargel	Spargel, hauptsächlich bedingt durch Methanthiol und Dimethylsulfid
Terpenintoxikation	Veilchen
Chloralhydrat	Birnen
Intoxikationen mit Phosphor, Arsen, Tellur	Knoblauch
Nitrobenzolintoxikation	Schuhwische

die Einnahme medizinischer Kohle oder durch Emodin-Metaboliten,

- die hellrote Färbung durch Pyrvinium-Embonat (Molevac®) und
- die Dunkelgrünfärbung durch Chlorophyll-haltiges Gemüse wie Spinat oder Grünkohl. ◀

Ergänzende Literatur

J.-P. Colombo, R. Richterlich: Die einfache Urinuntersuchung. Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/Wien 1977.
 P. Hagemann, I.W. Reimann: Arzneimittel und Laborwerte. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1992.
 M. Stolberg: Die Harnschau, eine Kultur- und Alltagsgeschichte. Böhlau Verlag, Köln/Weimar/Wien 2009.

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Hermann J. Roth
 Friedrich-Naumann-Str. 33,
 76187 Karlsruhe
 www.h-roth-kunst.com
 info@h-roth-kunst.com

