

112844 6

Zur Wirkung des Kupfers  
auf den  
thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität  
zu Jurjew

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Max Klemptner.**

Ordentliche Opponenten:

Priv.-Doc. Mag. **N. Kromer.** — Prof. Dr. **B. Körber.** — Prof. Dr. **R. Kobert.**

Jurjew.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1894.



Печатано съ разрѣшенія медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго  
Университета.

Юрьевъ, 9 Мая 1894 г.

№ 202.

Декаль: С. Васильевъ.

Meinen lieben Eltern.

Q 123371

Es sei mir an dieser Stelle gestattet allen meinen hochverehrten Lehrern meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Ganz besonders bitte ich Herrn Professor Dr. R. Kobert, der mich bei Abfassung dieser Arbeit jederzeit mit Rath und That unterstützt, meinen wärmsten Dank entgegenzunehmen. Zugleich erlaube ich mir meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. G. Dragendorff, für das mir während der Studienzeit geschenkte Interesse herzlich zu danken.

---

Fast kein Jahr vergeht jetzt, dass nicht immer wieder die Kupferfrage nächst der Eisenfrage sich in den Vordergrund des pharmakologischen Interesses gestellt hätte.

Während die Eisenfrage aber Dank den Arbeiten der letzten Jahre sich mehr dem Abschluss nähert oder wenigstens die wichtigsten Punkte über dieses Metall mehr oder weniger klar gelegt worden, kann ein Gleiches von der Wirkung des Kupfers auf den thierischen Organismus nicht behauptet werden. Sehen wir nur das Resumé der in den Jahren 1892 und 1893 erschienenen Schriften — eine Dissertation von Meyerhardt unter Lehmann<sup>1)</sup> und zwei Referate von Lehmann selbst<sup>2)</sup>, im vorigen Jahr eine Monographie Tschirch's<sup>3)</sup> an, so tritt uns sofort eine ganz verschiedene Anschauung entgegen:

Meyerhardt fütterte Hunde und Kaninchen mit Kupfersulfatlösung (0,05—0,07 Gramm täglich im Laufe

1) Studien über die hygienische Bedeutung des Kupfers. Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.

2) Eine über die chemische Bedeutung des Kupfers mit Rücksicht auf die Conserven von Prof. B. Lehmann. Würzburg, Chemiker-Zeitung Nr. 64, 1892.

3) Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtlichen Chemie, Toxicologie und Hygiene von Dr. A. Tschirch. Stuttgart 1893.

von 48 Tagen), tödtete die Thiere und fand keine Veränderungen; es wird sogar angeführt, dass einige Thiere im Laufe dieser Zeit an Gewicht zugenommen hatten — vielleicht war also das Kupfer den Thieren nützlich gewesen! Durch diese Versuche ermuthigt, schluckte Meyerhardt selbst 50 Tage lang 0,039 Kupfersulfat und 30 Tage lang 0,0786 Gramm, ohne irgend eine nachtheilige Wirkung zu spüren.

Tschirch dagegen sagt auf pag. 99 seiner Abhandlung: «Bei Verabreichung per os war bei Warmblütern bei kleinen Gaben (5 mg. weinsaures CuO für ein Kaninchen) oft weiter nichts als eine mehr oder weniger starke Diarrhöe und deren Folgen Abmagerung zu bemerken und zwar gleichviel, welches der Präparate zur Anwendung kam. Bemerkenswerth erscheint, dass diese Gabe quantitativ und zeitlich zugleich nur wenig überschritten zu werden brauchte, um unter Umständen bei langem Gebrauch zum Tode zu führen.

Damit ist erwiesen, dass das Kupfer kein so ganz unschuldiger Körper ist und gerade in relativ kleinen Dosen oft schwere Schädigung erzeugen kann. Dosen, die Lehmann noch ohne jede Schädigung geben konnte (0,05—0,1 Cu täglich) konnten wir nicht verabreichen, ohne Intoxicationen zu beobachten».

Ebenso uneinig und noch entgegengesetzter womöglich sind die Meinungen der Autoren, die vor ihnen die Wirkungen des Kupfers studiert.

Die Einen, namentlich Burcq und Ducom, Moulin, Galippe<sup>1)</sup>, verneinen eine jegliche Schädigung des

1) Siehe Tschirch.

Organismus durch Kupfer, gleichgültig in welcher Dosis man es nimmt und ob auf kürzere oder längere Zeit. Tilleux und Du Moulin sagten 1877 im Jahresbericht über die Leistungen der Medicin, dass der Zusatz von Kupfer zu den Conserven empfehlenswerth und eine Verbesserung der Technik bilde, da kleine Dosen keine cumulative Wirkung hätten und es nie zu einer chronischen Vergiftung komme.

Die Anderen darunter Ellenberger und Hofmeister<sup>1)</sup>, Feltz und Ritter<sup>2)</sup> und andere Autoren vertreten ihnen gegenüber die Ansicht der schädlichen Einwirkung des Kupfers auf den Organismus.

Es kann nun natürlich nicht weiter meine Aufgabe sein, nochmals die Literatur des Kupfers zu berücksichtigen; diese ist in der vorhin erwähnten Dissertation Meyerhardt's bearbeitet und in der Abhandlung des Kupfers von Tschirch in schönster Uebersicht zusammengestellt worden.

Auffallend war für mich bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur der Umstand, dass die Autoren bei ihren experimentellen Untersuchungen sich mit dem Befunde der Section begnügten und nun, je nachdem sie Veränderungen vorfanden oder nicht, sich für die Schädlichkeit oder Unschädlichkeit des Kupfers aussprachen. Nur Ellenberger und Hofmeister unterzogen auch die einzelnen Organe einer mikroskop. Untersuchung, doch da sie mit einem ätzenden Kupfersalze experimentirten, war ihr Befund auch ein der ätzenden Wirkung entsprechender.

1) Archiv für wissensch. und pract. Thierheilkunde, 1883.

2) Tschirch.

Als ich mich deshalb an Prof. Kobert mit der Bitte um ein Thema zu einer Dissertation wandte, wurde mir die Aufgabe zu Theil, einen weitem Beitrag zur Kenntniss über die Wirkung des Kupfers zu bieten, indem ich namentlich den mikroskopischen Theil dieser Frage berücksichtigte.

Prof. Kobert stellte mir die Aufgabe:

I. Durch mikrochemische Versuche das Kupfer in den einzelnen Organen sichtbar zu machen.

II. Der Frage, wo es ausgeschieden wird, näher zu treten.

III. Zu untersuchen, wie lange bei chronischer Kupfervergiftung das Kupfer im Körper bleibt und welche patholog.-anatom. Veränderungen es bei der Section liefert.

Im Folgenden werden wir sehen, wie weit es mir gelungen, dieser Aufgabe nachzukommen.

Zu meinen experimentellen Untersuchungen stellte ich mir dasselbe Präparat dar, dessen sich Harnack<sup>1)</sup> bei seinen Untersuchungen «Ueber die Wirkung der Emetica auf die quergestreifte Musculatur» bediente, nämlich das weinsaure Kupferoxyd-Natron, welches auch von Tschirch benutzt worden.

Dieses Präparat entspricht der Voraussetzung, die bei ähnlichen Versuchen an solch ein Salz nach Harnack gestellt werden muss. Er sagt darüber: «das Metallsalz muss ein neutrales dem Eiweiss gegenüber möglichst indifferentes Präparat sein, welches ausser dem Metalloxyd keine andere differente Substanz, Base oder Säure besitze. Das Gift muss in eine zweckmässige

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band III.

chemische Form gebracht werden, bei welcher die Allgemeinwirkung der Substanz klar zu Tage tritt, ohne dass das Präparat die Applicationsstelle durch locale Wirkung verändert oder seinerseits an dieser verändert wird».

Das weinsaure CuO-Natron stellte ich mir durch Zusammenbringen von schwefelsaurem Kupfer mit weinsaurem Natron dar; weinsaures CuO fällt aus und das in Lösung gebliebene schwefelsaure Natron wird mit viel Wasser so lange ausgewaschen, bis das Filtrat mit Chlorbaryum keine Reaction mehr giebt.

Nun wird dem weinsauren Kupfer vorsichtig NaHO so lange zugesetzt, bis sich alles Kupfer gelöst und die Reaction gerade eben neutral oder etwas alkalisch reagirt und die Lösung dann recht stark mit Wasser verdünnt.

Quantitativ wurde das Kupfer nach zwei Methoden bestimmt.

#### 1. Methode von de Haen:

Eine bestimmte Jodmenge 0,612 wird durch Zusatz von etwa 1½ Gramm Jodkalium in Wasser gelöst und Wasser bis 100 Ccm. zugefügt. Zum Titriren von 5 Ccm. dieser Jodlösung sind 9,4 einer Na-Subsulfurosumlösung nöthig.

Nun führte ich 10 Ccm. meiner Kupferlösung durch Zusatz von ein paar Tropfen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in eine schwefelsaure Lösung über und verdünnte sie im Kolben zu 100 Ccm. Lösung. 10 Ccm. dieser schwefels. Kupferlösung werden mit 0,1 Gramm Jodkalilösung zusammengebracht, 10 Minuten zum vollständigen Ausscheiden des Jods stehen gelassen und die ausgeschiedene Jodmenge durch Titriren mit der Natriumsubsulfurosumlösung be-

stimmt — 5,3 Ccm. waren von letzterer erforderlich.  
 5,3 Ccm. Na-subst. entsprechen  $(9,4 : 5 = 5,3 : x)$   
 2,82 Ccm. Jodlösung = 0,0173 Jod. Das sind nach  
 der Formel  $127 : 126,4 = 0,0173 : x = 0,0172 \text{ Cu}$   
 $\text{J. : Cu.}$   
 oder  $0,0217 \text{ CuO}$  ( $63,2 : 79,2 = 0,0172 : X$ ). In einem  
 $\text{Cu. : CuO.}$   
 Ccm. meiner Lösung hatte ich also  $0,0172 \text{ Cu} =$   
 $0,0217 \text{ CuO}$ .

2. Die Kupfermenge wurde direct durch Wägen  
 bestimmt, nachdem vorher das CuO durch Entwicklung  
 von H in einer Platinschale (Zink mit HCl) zu Cu  
 reducirt worden. Es wurde dieselbe Menge gefunden.

Da meine Kupferlösung mir etwas zu stark schien,  
 stellte ich mir nebenbei eine zehnfach verdünnte Lösung  
 her, die also pro 1 Ccm. =  $0,00217 \text{ CuO}$  hatte.

### Wirkung des Kupfers auf das Blut.

Bevor ich mit meinem Doppelsalz Versuche am Thier  
 anstellte, wollte ich seine Wirkung auf das Blut erproben.

Zu dem Zweck stellte ich nochmals fest, dass das  
 Doppelsalz keine Serumeiweiss fällende Kraft besitzt.

Je 10 Ccm. Pferdeserum werden

I mit  $\frac{1}{2}$  Ccm. der concentr. Kupflösung = 10,8 mg. CuO  
 II » 1 » » » » = 21,7 » »  
 III » 2 » » » » = 43,4 » »

versetzt. — Keine Fällung! Nach 24 Stunden hatte sich  
 ein ganz geringer Bodensatz wie er sich gewöhnlich beim  
 Stehen von Serum bildet, abgesetzt.

Das Doppelsalz hat also keine Serum-  
 Eiweiss fällende Eigenschaft!

Wie erhält es sich aber dem Blute gegenüber?

Da mir gerade Hundeblut zur Verfügung stand,  
 stellte ich mir eine 1% Mischung dieses Blutes mit  
 physiologischer NaCl-Lösung her (das verdünnte Blut  
 ist zu dickflüssig, um eine Einwirkung auf dasselbe klar  
 erkennen zu lassen). Von dieser Mischung wurden je  
 25 Ccm in 7 Gläschen gethan, sechs davon das Doppel-  
 salt zugefügt, das siebente Gläschen blieb zur Controlle.

### Versuch I.

I Glas mit 1 Ccm. d. verd. Kupflösung = 2,17 mg. CuO  
 II » » 2 » » » = 4,34 » »  
 III » » 3 » » » = 6,51 » »  
 IV » » 4 » » » = 8,68 » »  
 V » » 6 » » » = 13,02 » »  
 VI » » 1 Ccm. d. ursprüngl. Lösung = 21,7 » »

Gleich nachdem das Doppelsalz zugefügt, sieht man  
 eine je nach der Concentration der zugefügten Lösung  
 mehr oder weniger deutlich hervortretende braunrothe  
 Verfärbung der Blutkörperchen, die sich schneller am  
 Boden des Glases abzusetzen beginnen als die im Con-  
 trollgläschen befindlichen. Nach 24 Stunden hatten sich  
 die Blutkörperchen wie im Contrallglase am Boden des  
 Glases vollständig abgesetzt; über ihnen stand eine mehr  
 oder weniger stark blau gefärbte klare Flüssigkeit.

### Versuch II.

Nun stellte ich mir ein 1% Hundeblutlösung mit  
 Wasser her und versetzte je 25 Ccm. davon mit den-  
 selben Mengen der Kupferlösung wie im vorigen Versuch.

Es bildet sich sofort eine wolkenartige Trübung, die nach 24 Stunden sich vollständig absetzte; über dem Bodensatz wie im Versuch I. eine klare blaue Flüssigkeit.

Dieselbe 1% Blutlösung wird mit schwächeren Kupferlösungen behandelt.

### Versuch III.

Je 25 Ccm. der Blutlösung werden versetzt:

- I. mit 0,27 mg. CuO
- II. » 1,08 » »
- III. » 1,89 » »

Auch hier tritt sofort eine wolkenartige Fällung ein. Nach 24 Stunden zeigt die Flüssigkeit über dem Bodensatz des ersten Glases noch eine röthliche Blutfarbe, im 2. Glase ist sie farblos, im 3. ein wenig bläulich gefärbt. Wird vor dieser Flüssigkeit etwas abgehert und auf Kupfer geprüft, so erhalten wir eine deutliche Kupferreaction in der Flüssigkeit des 3. Gläschens, undeutlich im 2. Gläschen, nicht vorhanden im 1. Gläschen.

Diese Versuche wurden am Rinder-, Pferde- und Katzenblut mit demselben Erfolge wiederholt. Hier möchte ich nur noch die Versuche am Rinderblute vorführen.

### Versuch IV.

Zu je 25 Ccm. einer 100-fach verdünnten Rinderblutmischung werden dieselben Kupfermengen wie im Versuch I. zugesetzt. Nach 24 Stunden hatten sich die Blutkörperchen vollkommen abgesetzt und einen braunrothen Farbenton angenommen, die darüber stehende Flüssigkeit klar von blauer Farbe. Ein Tropfen des Bodensatzes auf einem Object-Träger unter das Mikroskop

gebracht zeigt namentlich in den mit concentrirter Kupferlösung behandelten Gläschen ausser den normalen Blutkörperchen solche, die etwas grösser erscheinen und keine Delle mehr erkennen lassen, ferner dunkelgelbe bis bräunliche Klümpchen, in denen man noch ab und zu Blutkörperchen erkennen kann.

Um festzustellen, wie weit die Blutkörperchen durch den Zusatz des Kupfers verändert werden, wurde die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit vorsichtig abgegossen, der Bodensatz einige Mal mit physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen und dann mit Wasser versetzt. Hierbei trat je nachdem die Blutkörperchen mit grösseren Kupfermengen behandelt und mit dem Kupfer ordentlich in Berührung gekommen, d. h. gut geschüttelt worden oder nicht, verschiedenes ein. War ersteres geschehen (21,7 mg. CuO auf 25 Ccm. 1% Blutmischung), so trat eine Lösung nicht mehr ein oder nur ganz unvollständig, trotzdem bei mikroskopischer Untersuchung die grössere Zahl der rothen Blutkörperchen sich als wohl erhalten erwies, wenn auch ihre Form etwas verändert war. Das mit schwächeren Kupfermengen behandelte Blut löste sich zum grösseren Theil, aber auch nicht vollständig.

### Versuch V.

Eine 1% Lösung des Rinderblutes in Aqua destill. ergab ganz genau das gleiche Resultat wie im Versuch III.

### Ergebniss der Versuche I—V.

Das Kupfer zeigt eine ausgesprochene Neigung mit dem Hämoglobin eine Verbindung einzugehen. Diese Verbindung tritt ein, wo Kupfer direct mit gelöstem

Hämoglobin, d. h. mit in Wasser gelöstem Blut zusammengebracht wird. Sie tritt aber, wenn auch unvollständig, mit ganzem Blut ein, namentlich wenn eine etwas concentrirtere Kupferlösung angewandt und die Mischung geschüttelt wird: bei Versuch I. und IV. sehen wir den rothen Farbenton der Blutkörperchen sich in einen mehr braunen umwandeln, die Blutkörperchen eine etwas andere Form annehmen und zum Theil auch zu braunen Klümpchen zersetzt werden. Sie hatten ferner auch die Fähigkeit verloren, sich in Aqua destill. zu lösen, trotzdem alles in der Blutmischung befindliche Kupfer vorher durch sorgfältiges Spülen mit physiologischer NaCl-Lösung entfernt war.

Beim Zusatz meiner Kupferlösung zum gelösten Blut bemerken wir in Versuch III und V ferner, dass das Hämoglobin, wie es scheint, einer bestimmten Menge Kupfer zur vollständigen Fällung bedarf; setzte ich weniger hinzu, blieb ein Theil des Hämoglobins in Lösung, setzte ich mehr hinzu, so konnte ein Ueberschuss von Kupfer noch nachgewiesen werden.

Um dieses Verhalten genauer prüfen zu können, löste ich 10 Ccm. Rinderblut in 90 Ccm. Wasser und fügte dieser Lösung allmählig unter stetem Umschütteln Kupfer hinzu, ab und zu dazwischen das Filtrat auf Kupferreaction prüfend. Dabei constatirte ich, dass entsprechend der zugesetzten Kupfermenge die rothe Farbe des Filtrats immer heller und heller wurde, bis schliesslich das Filtrat ganz wasserklar durchging. Setzte ich den Zusatz von Kupfer fort, so gab das Filtrat eine deutliche Kupferreaction, ein Zeichen, dass das Blut sich vollständig mit Kupfer gesättigt und weitere Kupfermengen

aufzunehmen nicht im Stande war. Denselben Versuch wiederholte ich mehrmals immer mit demselben Ergebniss. Zur Sättigung von 10 Ccm. Rinderblutlösung bedurfte es 20 Ccm. meiner verdünnten Kupferlösung (2.17 mg. CuO pro 1 Ccm.) = 0,043 CuO = 0,035 Cu.

Diesen Versuch wiederholte ich am Blut anderer Rinder und fand dabei, dass die Menge des zur Sättigung desselben nöthigen Kupfers nicht die gleiche blieb, offenbar mit dem procentischen Schwanken des Hämoglobins dieser Thiere zusammenhängend.

Auch das Blut von Schwein, Hund, Katze, Pferd, Taube und auch Leichenblut unterwarf ich dieser Untersuchung und erhielt für je 10 Ccm. dieser Thiere (vom Taubenblut nahm ich 2 Ccm. und rechnete auf 10 Ccm. um) folgende Werthe:

Rind	0,043	CuO = 0,035	Cu — 20	Ccm. m. verd. L.
Schwein	0,054	» = 0,043	» — 25	» »
Taube	0,069	» = 0,055	» — 32	» »
Hund	0,052	» = 0,042	» — 24	» »
Katze	0,058	» = 0,046	» — 27	» »
Pferd	0,037	» = 0,03	» — 17	» »
Leichen	0,109	» = 0,086	» — 50	» »

Vergleichen wir damit die in den Lehrbüchern angegebenen Procentzahlen des Blutes dieser Thiere an Hämoglobin, so erhalten wir

Rind	9,9	% Hämoglobin bedarf zur Sättig.	0,35	% Cu
Schwein	12,7	» » » »	0,43	»
Taube	16—17	% » » » »	0,55	»

Es fällt uns sofort die Abhängigkeit dieser beiden Werthe von einander auf und zwar so, dass bei einer

grösseren Procentzahl an Hämoglobin auch eine entsprechend grössere Menge Kupfer zur Sättigung nöthig — ein sehr bemerkenswerthes Ergebniss.

Die zur Sättigung des Hämoglobins von Katze und Hund nöthige Kupfermenge entspricht dagegen, wenn wir sie mit der vorigen Tabelle vergleichen, nicht den Procentzahlen dieser Thiere an Hämoglobin.

Hund 9,7 % — 0,42 % Cu; nach der früheren Tabelle müsste 0,34 % Cu sein. Katze etwa 9,9 % — 0,46 % Cu, müsste 0,35 % Cu sein.

Das kann von mehreren Umständen abhängen. Einmal ist zu erwähnen, dass die Fällung des Blutes dieser Thiere sehr langsam im Gegensatz zu dem in der vorigen Tabelle erwähnten vor sich geht — es hängt das nicht allein von der Alkaleszenz des Blutes ab, denn auch bei dem mit CO<sub>2</sub> behandelten Blut dauerte die vollständige Fällung längere Zeit an. Dadurch aber hatte ich keine genaue Controlle über die nöthige Menge des noch zuzusetzenden Kupfers. Die von mir bestimmte Kupfermenge könnte deshalb zu hoch gegriffen sein. Andererseits könnte ich mir auch denken, dass das Hämoglobin dieser Thiere in Bezug auf seinen Sättigungscoefficienten mit Kupfer ein anderes Verhalten aufweist.

Beim Pferdeblut waren nur noch 0,3 % Cu zur Sättigung erforderlich, trotzdem dessen Procentzahl an Hämoglobin den Büchern nach 13 % beträgt, also unter Zugrundelegung der beim Rinderblut gewonnenen Kupferzahl 0,46 % Cu nöthig haben müsste. Mir lag aber nur das Blut eines Thieres vor, dem schon wiederholt zu wissenschaftlichen Zwecken Blut in grösserer Menge abgezapft worden. Auffallend jedenfalls ist diese Thatsache!

Was endlich das Leichenblut anbetrifft, das mir zwei Mal zur Verfügung stand, so waren zur Sättigung von 10 Ccm. desselben 50 Ccm. (= 0,86 % Cu) meiner verdünnten Kupferlösung erforderlich, das würde, da nach Analogie der Sättigung des Rinderblutes mit Kupfer für Menschenblut (13 % Hämoglobin) 26 Ccm. = 0,46 % Cu nöthig wären, 25 % Hämoglobin entsprechen. Colorimetrisch wurden von einem Mitarbeiter im Institut, Collegen Dr. Georgenburger, 24 % festgestellt.

Für ein rein dargestelltes Hämoglobin konnte ich die Kupferzahl nicht bestimmen, da mir nur ältere Hämoglobinkristalle zu Gebote standen, die sich in Wasser nur bei Zusatz einer grösseren Menge eines Alkalis lösten; durch solch eine Alkaleszenz der Lösung wird aber die Kupferverbindung des Hämoglobins an der Fällung verhindert. Versuchte ich aber die Hämoglobinlösung durch Einleiten von CO<sub>2</sub> zu neutralisiren, so fiel das Hämoglobin sofort heraus.

Nehmen wir die für die ersten 3 Thierklassen bestimmten Zahlen als Ausgangspunkt für die Bestimmung der Sättigung des Hämoglobins mit Kupfer, so erhalten wir für 1 Gramm Hämoglobin 0,035 Cu = 2 Ccm. meiner verdünnten Kupferlösung. Um also die Procentzahl des Blutes dieser Thiere an Hämoglobin zu bestimmen, brauchte ich blos die zur Sättigung von 10 Ccm. Blutlösung nöthige Menge von Ccm. meiner verdünnten Kupferlösung durch zwei zu dividiren.

Es lag auf der Hand, diese Methode der quantitativen Bestimmung des Hämoglobins auch auf kleinere Blutmengen, auf Mengen, die dem praktischen Arzt bei der Untersuchung des Kranken zu Gebote stehen, aus-

zudehnen, d. h. auf ein paar Tropfen. Zu dem Zweck stellte ich mir eine vierfache Verdünnung meiner 2,17 mg. CuO pro Ccm. enthaltenden Kupferlösung her, so dass sie auf 1 Ccm. jetzt 0,54 mg. CuO enthielt, löste 0,1 Ccm. Blut in 30—40 Ccm. Wasser und fügte nun allmählig Kupfer zu, ab und zu das Filtrat auf seine rothe resp. gelbliche Farbe controllirend. War das Filtrat ganz wasserklar, so war der Process beendet. Fügte ich noch mehr Kupferlösung zu und brachte ich dann das Filtrat in eine filtrirte schwache Blutlösung, so resultirte hier eine Trübung. Doch muss ich gestehen, dass die Bestimmung so kleiner Blutmengen mit Schwierigkeiten verknüpft und es mir erst nach wiederholten Versuchen gelang, dieselben Werthe wie früher zu finden. Beim jedesmaligen Filtriren zur Prüfung, ob der Process schon zu Ende, geht natürlich etwas Hämoglobin verloren.

Wo grössere Mengen von Blut (mehrere Ccm.) von mir untersucht wurden, da gab mir die eigenthümliche Terracotta-Farbe des Niederschlages einen freilich nur ungenauen Indicator, dass der Process bald zu Ende sein dürfte. — Zur Bestimmung des in dem Filtrat vorhandenen sehr geringen Kupferüberschusses wandte ich in letzter Zeit häufig mit Erfolg wieder eine filtrirte schwache Blutlösung an, denn die Fähigkeit des Kupfers Blut zu fällen, ist eine so eminente, dass 0,015 mg. CuO hinreichen, um in filtrirter schwacher Blutlösung noch eine deutliche Fällung hervorzurufen, während Ferrrocyankalium hier im Stich liess.

Wenn wir den Procentgehalt des Blutes an Hämoglobin durch Kupfer bestimmen können, so müssen wir auch umgekehrt im Stande sein, eine quantitative Be-

stimmung des Kupfers durch Hämoglobin zu ermöglichen. In beiden Fällen muss das Kupfer vorher in eine Serum-eiweiss nicht fällende chemische Verbindung umgewandelt werden. — Zur genauen quantitativen Bestimmung des Kupfers durch Blut wäre noch erforderlich, da das Blut der Thiere einige Schwankung in Bezug auf den Procentgehalt an Hämoglobin, in Folge dessen auch in Bezug auf seine Sättigung mit Kupfer zeigt, vorher quantitativ festzustellen, wieviel Cu nöthig, um das vorliegende Blut vollständig zu fällen; daran wäre die Untersuchung der unbekanntenen Kupfermenge anzuschliessen.

Kommen wir zu unserer Kupferverbindung mit dem Hämoglobin des Blutes zurück. Die ursprünglich hellere Terracotta-Farbe des flockigen Niederschlages wandelt sich beim Stehen in eine chokoladenbraune um. Wird der Niederschlag durch Waschen mit viel Wasser ordentlich gereinigt, so bleibt auf dem Filter eine dunkelbraune schmierige Masse zurück, die zur weiteren Reinigung mit 0,5% Schwefelammonium (25—30%) so lange versetzt wird, bis sich die Masse vollständig mit dunkelrother Farbe darin löst. Durch Zusatz von viel Brunnenwasser oder durch Einleiten von CO<sub>2</sub> wird die Verbindung wieder ausgefällt und stellt jetzt ein reines Präparat dar. An dieser Stelle habe ich nachzutragen, dass bevor die Blutlösung mit Kupfer versetzt wurde, die Stromata durch Absetzenlassen entfernt wurden. Dass die eben erwähnte Reinigungsprocedur nicht vergebens gewesen, zeigt eine nach Eindampfen des Filtrates noch deutlich eintretende Kupferreaction mit Ferrrocyankalium. Ein Theil des gereinigten Niederschlages wird bei mässiger Wärme getrocknet, zerstoßen und stellt dann ein dunkelbraunes

Pulver dar, ein anderer Theil wird als Niederschlag untersucht.

Als was ist die Verbindung des Kupfers mit dem Hämoglobin zu betrachten? Die Verbindung des Kupfers mit dem Hämoglobin ist als eine chemische zu bezeichnen, da es in bestimmten Verhältnissen diese Verbindung eingeht und von derselben auf mechanischem Wege nicht mehr getrennt werden kann. Vor einigen Jahren wurde von Kobert eine ähnliche Verbindung des Hämoglobins mit einem anderen Metall — dem Zink — dargestellt, die Kobert Zinkparhämoglobin nannte, und dessen Eigenschaften in der Dissertation von Grahe<sup>1)</sup> näher erörtert worden; demgemäss hatte ich zu prüfen, ob der Kupferverbindung des Hämoglobins auch die Eigenschaften zukommen, die nach Kobert das Zinkparhämoglobin charakterisiren. Ich schreibe hier ganz genau nieder, wie Kobert sich über die Zinkverbindung ausspricht.

A. Wie das Zinkparhämoglobin, zeigt auch die Kupferverbindung eine Aehnlichkeit mit Methämoglobin.

- a. Alle drei Substanzen sind im Gegensatz zum Hämoglobin nicht roth, sondern chokoladenfarben.
- b. Alle drei Substanzen werden durch organische und anorganische Basen sowie im Contact mit faulendem Harnstoff in eine schöne rothe Lösung verwandelt, welche ein O<sup>2</sup>Hämoglobin-Spectrum zeigt.

B. Aehnlichkeit mit O<sup>2</sup>Hämoglobin.

- a. Alle drei Substanzen haben genau das gleiche Spectrum.

1) Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Arbeiten des Pharmakolog. Inst. Dorpat. Band IX.

- b. Alle drei lösen sich gleich gut und ohne irgendwie verwandelt zu werden in verdünnten Lösungen von Ammoniak.
- c. Die Kupferverbindung und das O<sup>2</sup>Hämoglobin (wahrscheinlich auch das Zinkparhämoglobin, aber nicht nachgewiesen) zeigen in Cyankalium und (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S gelöst das Hämochromogenspectrum, in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst das Hämatoporphyrinspectrum.

C. Unterschiede zwischen Methämoglobin und der Kupfer- und Zinkverbindung des Blutes.

- a. Methämoglobin ist in Wasser und Lösungen von Glaubersalz, Magnesiumsulfat, NaCl ungefähr ebenso löslich wie Hämoglobin und O<sup>2</sup>Hämoglobin. Die Kupfer- und Zinkverbindungen dagegen in den genannten Lösungsmitteln vollkommen unlöslich.
- b. Methämoglobin wird durch mit Terpentinöl geschütteltes Wasser, d. h. durch ein wie activer O wirkendes Agens als graubraune Masse aus seinen Lösungen ausgefällt, während die beiden Metallverbindungen durch dieses Reagens mit prachtvoll rother Farbe gelöst werden.

D. Unterschiede zwischen O<sup>2</sup>Hämoglobin und den beiden Metallverbindungen.

- a. Das O<sup>2</sup>Hb und das Hb sind in Wasser und in stark verdünntem Alkohol löslich, die Metallverbindungen vollkommen unlöslich.
- b. O<sup>2</sup>Hb und Hb verändern sich beim Trocknen mit der Zeit, die Metallverbindung nicht oder nicht so leicht.

*E.* Weitere Aehnlichkeit der beiden Metallverbindungen mit einander.

Beide werden von sehr verdünnten Säuren, wie HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Phosphorsäure, Citronensäure etc. augenblicklich gelöst und dann langsam zersetzt. Beide werden von verdünnten freien Basen wie NaHO, KHO, Ammoniak, Aetzbaryt, sowie von kohlensauren Alkalien und allen organischen Salzen des Ammoniaks bei gehöriger Verdünnung unzersetzt mit schön rother Farbe gelöst und zeigen in allen angeführten Lösungen ein O<sup>2</sup>Hämoglobinspectrum, während die Neutralsalze der Alkalien und alkalischen Erden nicht das geringste Lösungsvermögen für die beiden Metallverbindungen besitzen.

Beide zeigen ferner das eigenthümliche Verhalten in gerade hinreichenden Mengen von kohlensauren Alkalien gelöst durch starke Wasserverdünnung oder durch Abstumpfen der Alkaleszenz dieser Lösungsmittel mit Säure bis zur neutralen Reaction als brauner flockiger Niederschlag ausgefällt zu werden, ein Vorgang der zur Reindarstellung des Zinkhämols benutzt wird und auch für die Kupferverbindung angewandt werden kann.

*F.* Unterschiede zwischen diesen beiden Metallverbindungen des Blutes.

- a.* Das gelöste Blut geht mit dem weinsauren Cu-Präparat eine Verbindung ein, mit dem weinsauren Zinkoxyd-Natron nicht<sup>1)</sup>.
- b.* Das Kupfer kann nur durch Zersetzung der Verbindung vom Hämoglobin getrennt werden, das Zink

1) Zur Kenntniss der Wirkung der Zinksalze von A. Sacher; Vorversuch IV. Arbeiten des pharmakolog. Instit. Dorpat, Band IX.

dagegen kann zum Theil davon ohne Zersetzung aus der Verbindung freigemacht werden.

- c.* Schütteln mit Ferr. hydrog. red. löst die Zink- nicht aber die Kupferverbindung.
- d.* Die Kupferverbindung ist im Ueberschuss von weinsaurem CuO-Natron, in essigsaurem und schwefelsaurem Kupfer, sofern sie nicht sauer sind, unlöslich, löslich in neutralem schwefelsaurem und essigsaurem Zink. Die Zinkverbindung wird in einem Ueberschuss von Zinksulfat und essigsaurem Zink gelöst.
- e.* Alaun löst nur die Kupferverbindung.
- f.* Die Kupferverbindung kann durch Schütteln mit metallischem CuO dargestellt werden, die Zinkverbindung mit Zinkstaub.

Kobert fasste die Zinkverbindung entweder als ein hämoglobinsaures Zink auf, wo das Hämoglobin als Säure fungirt, oder als eine durch sehr leichte Reduction unter Zinkanlagerung verlaufende Modification des Hämoglobins, d. h. als Zink-Parhämoglobin auf und entscheidet sich für die letztere Auffassung. Bei der Kupferverbindung des Hämoglobins möchte ich mich mehr für die erstere entscheiden und sie als hämoglobinsaures Kupfer betrachten und zwar, weil sie eine grössere Constanz ihrer Verbindung aufweist und nicht durch Schütteln mit dem Metall sondern mit dem Metalloxyde entsteht — also kein Reductionsvorgang. Gleich der Zinkverbindung wäre die neue Verbindung nach dem Trocknen als Kupferhämol zu bezeichnen, doch die oben erwähnten Unterschiede zwischen diesen Körpern im Auge zu behalten.

Das getrocknete fein pulverisirte Kupferpräparat hat eine dunklere Farbe als das Zinkhämol und besitzt dieselben Eigenschaften wie der feuchte Niederschlag, nur dass die Lösung des getrockneten Präparates schwerer vor sich geht. Es enthält das

$$\begin{aligned} \text{Kupferhämol} &= 2\% \text{ Cu} \\ \text{Zinkhämol} &= 1,01\% \text{ Zink.} \end{aligned}$$

Wir sehen, wenn wir den kleinen Unterschied übersehen, dass zur Sättigung des Hämoglobins gerade doppelt so viel Cu als Zink nöthig sind.

Was für einen Schluss erlaubt uns diese Wirkung des Kupfers auf das Blut über seine Wirkung auf den thierischen Organismus zu machen? Wir haben offenbar zu erwarten, dass das in grösseren Mengen dem thierischen Organismus einverleibte Kupfer auch hier sich mit dem Hämoglobin des Blutes verbinden wird. Diese Verbindung wird als Fremdkörper auf den nächsten Wegen durch die Gefässwand eliminiert werden. Durch die Alteration des Blutes haben wir ferner aber auch eine Alteration der Gefässwand und multiple Blutung in den einzelnen Organen zu erwarten.

### Experimentelle Untersuchungen an Thieren.

Wie in der Einleitung erwähnt, benutzte ich zu meinen experimentellen Untersuchungen am Thier das weinsaure CuO-Natron, das ich sowohl intravenös als auch subcutan und per os gab. Zur intravenösen Injection nahm ich eine Lösung, die pro Ccm. 2,17 mg. CuO hatte und injicirte davon alle 4 Minuten je 1 Ccm.; als ich mich nach wiederholten Versuchen überzeugte, dass diese Dosis zu hoch gegriffen sein dürfte, verdünnte

ich sie mit physiologischer NaCl-Lösung um das Dreifache, sodass sie nun auf je 1 Ccm. 0,7 mg. CuO enthielt. — In Fällen, wo ich beim Exitus der Thiere zugegen war, liess ich die Thiere entbluten, um auf diese Weise beim nachherigen mikrochemischen Nachweis des Kupfers durch das im Blute befindliche Kupfer nicht gestört zu werden, andererseits aber auch um schönere mikroskopische Präparate zu erlangen.

Zum makrochemischen Nachweis des Kupfers that ich nach der jedesmaligen Section der Thiere kleine Stücke der einzelnen Organe in etwas angesäuerten H<sub>2</sub>S.

Zum mikrochemischen Nachweis bediente ich mich der von R. Schneider<sup>1)</sup>, E. Stender<sup>2)</sup> und A. Samojlow<sup>3)</sup> geübten Methode des Nachweises von Eisen in mikroskopischen Schnitten durch Ferrocyankalium, indem das Kupfer mit demselben eine braunrothe Fällung bildet. Die Präparate kamen eine halbe Stunde in eine 1,5% Ferrocyankaliumlösung, dann auf eine Minute in 0,45% HCl, wurden ordentlich mit Wasser ausgewaschen und machten den gewöhnlichen Gang der Carminfärbung durch. Ein Präparat wurde jedes Mal ohne Carminfärbung untersucht.

Zur Controlle wandte ich in den meisten Fällen noch H<sub>2</sub>S an, worin die Schnitte ebenfalls gegen eine halbe Stunde und länger liegen blieben. — Auch einige andere Methoden versuchte ich zu dem Zwecke, blieb aber schliesslich beim Ferrocyankalium. — Ich kann gleich vorausschicken, dass mir bei keinem Präparate gelang, mikrochemisch eine Kupferreaction hervorzurufen.

1) Ueber Eisenresorption in thier. Organen und Geweben. Berlin 1883.

2) Institutsarbeiten zu Dorpat. Bd. VII 1891.

3) Institutsarbeiten zu Dorpat. Bd. IX 1893.

Gehärtet wurden die Präparate in Alkohol, später that ich sie vorher in eine 4<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Formaldehyd-Lösung (auf 10 bis 20 Stunden). Die Einbettung geschah in Collodium.

#### A. Acute und subacute Kupfervergiftungen.

##### a. Intravenös.

**Versuch I.** Einer Katze von 2550 Gramm werden 12 U. Mittags 15,2 mg. CuO (6 mg. CuO pro Kilogramm) einer mit physiologischen NaCl-Lösung verdünnter Kupfersolution, die 0,7 mg. CuO pro Ccm. hatte, injicirt. Der Puls wurde nach den letzten Injectionen unregelmässig und war verlangsamt — von 140 früher auf 80 Schläge in der Minute. Nach einigen Minuten hob er sich wieder auf 108, erreichte aber nicht mehr die vorige Zahl. Die Respiration war am Schluss beschleunigt — 60 Athemzüge in der Minute.

Gleich nachdem die Katze losgebunden, läuft sie umher und zeigt keinerlei Erscheinungen.

Um 1 Uhr Mittags liegt sie auf der Seite, die Extremitäten von sich gestreckt und athmet tief und stöhnend. Aus dem Käfig gehoben thut sie einige Schritte um sich gleich hinzulegen. Puls 108, Respiration 68.

6 Uhr Nachm. Die Katze ist ganz hinfällig, kann nicht mehr gehen, hat Durchfall, der etwas blutig gefärbt ist; Pupille reagirt nicht mehr auf Licht, Herzschläge selten und leise, kaum zu fühlen, Respiration ganz oberflächlich, nur ab und zu ein tiefer stöhnender Athemzug.

$\frac{1}{2}$  9 Uhr Abends. Die Katze liegt comatös da und wird durch Entbluten aus der Carotis getödtet; hierbei entleert sich nur wenig dunkles Blut.

**Section:** In der Harnblase ein paar Tropfen gelben klaren Urins. Die Schleimhaut des Magens geschwollen und mit wenigen Ausnahmen dicht mit Hämorrhagien bedeckt; dasselbe ist im Darmkanal der Fall. Am stärksten ist die Schwellung und hämorrhagische Suffusion der Schleimhaut im Dickdarm ausgesprochen. Leber — blutreich; die Niere weist eine Hyperämie der Pyramiden auf. Herz arbeitete noch 10 Minuten nach Entbluten des Thieres. Lunge mit zahlreichen subpleuralen Ecchymosen bedeckt, kein Lungenödem.

Mit angesäuertem H<sub>2</sub>S behandelt wird die Schleimhaut namentlich des Dickdarmes dunkler, ebenso die Milz und Leber. Die Galle wird verbrannt und giebt bei nachfolgender Untersuchung eine Kupferreaction.

**Versuch II.** Einem jungem Hunde von 6200 Gramm werden 20,12 mg. CuO (3,2 mg. CuO pro Kilogramm Thier) injicirt. Bei den letzten Injectionen wurde die Herzthätigkeit unregelmässig und langsam, die Respiration frequenter. Gleich nachdem das Thier losgebunden, geht es an Lungenödem zu Grunde.

Section ergiebt ein negatives Resultat.

**Versuch III.** 17./XII. 1893. Einem jungen Hunde von 4200 Gramm werden 4 Ccm. a 2,17 mg. CuO = 8,64 mg. CuO in die rechte vena jugularis injicirt.

20./XII. Injection von 10,85 mg. CuO in die vena jugular sinistra. Nach einer Stunde einmaliges Erbrechen.

3./I. 1894. Injection von 13,02 mg. CuO in die vena safena. Das Thier wird während der Injection unruhig, Herzschläge seltener, Respiration frequent. Es wird abgebunden und stirbt nach 20 Minuten unter der Er-

scheinung des Lungenödems. Im Ganzen erhielt es 32,5 mg. CuO oder 7,7 mg. CuO pro Kilogramm Körpergewicht. Sein Gewicht jetzt 3900.

Section: In der Bauchhöhle Ascites, im Dünndarm und namentlich Dickdarm blutiger Schleim. — Leber und Milz werden durch H<sub>2</sub>S schwärzlich gefärbt.

**Versuch IV.** Den 14./I. 1894 werden einem Kater von 4200 Gramm 7,05 mg. CuO in die vena jugular. dextra injicirt. Ich hörte mit der Injection auf, weil die Herzschläge des Thieres unregelmässig wurden. Das Thier erholte sich jedoch gleich, nachdem es abgebunden.

18./I. Injection von 13,02 mg. CuO in die vena jugular. sinistra.

24./I. Injection von 13,02 mg. CuO an einer etwas tiefer gelegenen Stelle der vena jugular. sinistra.

27./I. Injection von 15,19 mg. CuO in eine tiefer gelegene Stelle der vena jugular. dextra. Nach der Injection geringe Verlangsamung der Herzthätigkeit.

29./I. Teigige Geschwulst an der letzten Injectionsstelle, die das Thier am Athmen verhindert; deshalb wird das Thier am nächsten Tage durch Entbluten getödtet. Es erhielt also im Ganzen 48,3 mg. CuO. Gewicht 3100, um 1100 Gramm weniger.

Section: Die Schleimhaut des Dünndarmes ist gelblich tingirt von Galle, Proc. vermiformis und Dickdarmschleimhaut zeigen auf der Höhe der Falten schwärzliche Verfärbungen der Schleimhaut. Leber etwas icterisch, Gallenblase stark gefüllt. In der Niere Ecchymosen. Im Harn Eiweiss. Leber und Milz werden durch H<sub>2</sub>S etwas

schwarz gefärbt. Die Galle wird verbrannt und giebt Kupferreaction.

#### b. Subcutane Vergiftungen.

**Versuch V.** 29./I. Einer Katze von 1900 Gramm injicirte ich subcutan in die Rückenhaut 21,7 mg. CuO, ohne welche Erscheinungen hervorzurufen.

30./I. 11 Uhr Morgens. Subcutane Injection von 31,5 mg. CuO in die hintere linke Seite der Rückenhaut.

<sup>1</sup>/<sub>2</sub>12 U. M. Die Katze schleppt beim Gehen den Hinterkörper nach, fällt auf die linke hintere Seite, frisst nicht und schreit bei der geringsten Berührung. Puls verlangsamt 74, Respiration 36.

3 Uhr Nm. Die Katze liegt ohne Bewegung da, schreit aber bei Berührung, Pupillenreaction vorhanden; sie kann sich noch etwas aufrichten. An der linken hinteren Extremität treten fibrilläre Zuckungen auf, nach etwa einer Stunde auch an der vorderen, endlich am Gesicht und am ganzen Körper. Athmung oberflächlich, nur ab und zu eine tiefe Inspiration, Herzschlag verlangsamt und schwach, kaum zu fühlen. In diesem Zustande lebte die Katze bis 6 Uhr Nm.; nur der schwache Puls und ab und zu ein etwas tieferer Athemzug zeigten das Leben an.

Section: Mit Ausnahme einiger Hämorrhagien im Dickdarm und eines blutig gefärbten Darmschleimes keine Veränderung. Speisen waren im Darm nicht vorhanden. In der verbrannten Galle Kupfer nachweisbar.

**Versuch VI.** Einem Hunde von 3570 Gramm werden 43,4 mg. CuO subcutan injicirt. Nach einigen Tagen

etablirt sich an der Injectionsstelle eine teigige Schwellung mit Gangrän der Haut, die gar keine Tendenz zur Heilung zeigte. Er wird deshalb durch Entbluten getödtet.

Section: Einige Ecchymosen unter dem Endocard. Leber und Milz werden durch  $H_2S$  dunkler gefärbt.

**Versuch VII.** 16./XII. Einer Katze von 1700 Gramm werden 43,4 mg. CuO in die Rückenhaut injicirt. 18./XII. Subct. Inject. von 43,4 mg. CuO.

21./XII. Subcutane Inject. von 43,4 mg. CuO. Die Katze wird sehr schwach, schläft fortwährend, frisst nicht, Stuhl wie gewöhnlich. Sie starb den 23./XII. Morgens, nachdem ihr im Ganzen 130 mg. CuO injicirt worden.

Section: Im Unterhautzellgewebe keine Eiterung, wohl aber eine blaue Verfärbung. In der Harnblase blutiger Harn. Das Lebergewebe an einigen Stellen der Oberfläche, die nicht der Gallenblase anliegen, intensiv blaugrün verfärbt; diese Verfärbung dringt an einer Stelle auch ins Innere des Lebergewebes. Oberer Dünndarmtheil etwas blaugrün verfärbt. Dickdarmschleimhaut im oberen Theil mit Ecchymosen bedeckt. Unter dem Endocard Ecchymosen.

Leber färbt sich mit  $H_2S$  dunkler, in der verbrannten Galle Kupfer nachweisbar.

### c. Vergiftung per os.

**Versuch VIII.** 15./III. Ein Kaninchen von mittlerer Grösse erhält innerlich 43,4 mg. CuO. Den 16. und 17. März dieselbe Dosis; nachher nur etwas verringerte Fresslust.

18./III. Es erhält 86,8 mg. CuO und wird nach 4 Stunden todt gefunden. Im Ganzen hatte es 217 mg. CuO erhalten.

Section: Harn blutig, die beiden Nieren dunkelroth bis schwarz von ausgetretenem Blut gefärbt zeigen die Erscheinungen der acuten parenchymatösen hämorrhagischen Nephritis. Milz ausnehmend dunkel.

### Mikroskopische Untersuchung.

Ich fasse sie hier zusammen, weil der Befund mit wenigen Ausnahmen, die ich hervorheben werde, ein im Allgemeinen mehr oder weniger gleicher ist, wenn auch die Intensität der Veränderungen bei den verschiedenen Versuchen verschieden war.

Leber: Bei allen Thieren, namentlich aber bei den nicht entbluteten, sind die Kapillaren stark erweitert und bei den letzteren dicht mit rothen Blutkörperchen gefüllt. In den Kapillaren der Leber der entbluteten Thiere (Versuch I, IV, VI) sieht man eine Menge weisser Blutkörperchen, gefüllt mit braunen scholligen Massen, die ihnen fast das Aussehen der rothen Blutkörperchen verleihen. Auch die Leber des Kaninchens zeigt dieses Verhalten. — In allen Lebern sind grössere und kleinere Blutungen nachweisbar, die bei den subacut vergifteten Thieren zum Theil von Narbengewebe umgeben sind. Die Leberzellen zeigen in den Fällen, wo der Tod gleich nach der Vergiftung eintrat, gar keine Veränderungen; nur die in der Umgebung von Blutungen gelegenen Zellsäulen erscheinen aus dem Zusammenhang mit ein-

ander gerissen zu sein und haben eine runde Form mit und ohne Kern angenommen.

Bei den subacut verlaufenen Vergiftungen bergen die Zellen mancher Leberläppchen gelbbraunliche schollige Massen. An der Oberfläche der Leber, namentlich an den Rändern, sieht man ferner bei den acuten sowohl als auch subacuten Vergiftungen die Kapillaren als auch die Leberzellen durchgängig mit homogenen gelbbraunen Massen infiltrirt, die nur noch den Kern der Zellen wahrnehmen lassen. — Die Leberzellen einiger dieser Thiere zeigen neben den scholligen Massen auch eine Menge feiner schwarzer Pünktchen.

Milz: Die der Milzoberfläche anliegenden Partien sind von einer gelbbraunen homogenen Masse infiltrirt, die nur noch die Kerne der Lymphzellen, nicht aber deren Contouren erkennen lässt. Auch die Pulpa zeigt diese gelbbraune Masse, doch in einer mehr scholligen Form. Bei stärkerer Vergrößerung kann man erkennen, dass diese Massen sowohl in den Lymphzellen als auch in den Maschen zwischen denselben stecken. In der Milz des per os vergifteten Kaninchens zeigt die Pulpa dasselbe Verhalten wie die der Milzoberfläche anliegenden Partien der Milz. Die Malpighi'schen Körperchen erscheinen in der gelbbraunen homogenen Masse wie Inseln und auch sie selbst haben solche Massen im Centrum in der Umgebung des Gefässes. Eine Blutung in die Milzsubstanz fand ich nur beim Kaninchen.

Niere: Kleinere und grössere Blutungen in der Nierenrinde und in den Pyramiden.

Das Epithel erscheint an den meisten Stellen normal, doch sind auch ab und zu Trübungen und Ver-

lust der Kerne namentlich an den Hundenieren (Versuch II und III) zu constatiren. Bei den Katzenieren kann wegen der gewöhnlich vorhandenen Fettinfiltration der Epithelien eine parenchymatöse Degeneration derselben in Fällen, wo keine Zylinder vorhanden, nur schwer diagnosticirt werden. Eine ausgeprägte parenchymatöse Degeneration tritt uns dagegen im Versuch IV und VIII entgegen — in dem ersten Fall mehr als eine einfache parenchymatöse Nephritis mit schönen hyalinen Zylindern in den Sammelröhren; im zweiten Fall als eine hämorrhag. Nephrit. mit Blutzylindern, in denen auch schwarze Körner sichtbar, Blutungen in die Bowmann'sche Kapsel und massenhafte Blutungen in die Nierensubstanz. — In den erweiterten Gefässen befindet sich neben den rothen Blutkörperchen eine homogene gelbe Substanz, wie sie auch in den erweiterten Pyramidengefässen der anderen Thiere häufig zu sehen war.

Pankreas: wurde nur bei zweien dieser Thiere untersucht (Versuch I und VII) und fand ich beide Male neben normalen Acinis auch solche, die sich mit Carmin nicht mehr färben liessen und auch keine Kerne mehr aufwiesen. In Versuch VII. war ein Acinus zu sehen, der wohl noch ab und zu einige Kerne erkennen liess, doch sonst eine strukturlose Masse vorstellte, in der keine Zellumrisse zu unterscheiden waren.

Knochenmark: wurde im Versuch IV. und V. untersucht, ohne irgend etwas Pathologisches zu ergeben.

Magen: Neben normalen Epithelien der Schleimhaut sieht man auch in Zerfall begriffene und ihres Kernes beraubte. Die Magenfältchen bilden durch eine massenhafte Proliferation von Zellen zu beiden Seiten ziem-

lich weit auslaufende Leisten. Dicht unter dem Epithelüberzuge der Schleimhaut erscheinen die Kapillaren namentlich im Versuch I ungemein erweitert und mit rothen Blutkörperchen und gelbbraunen homogenen Massen gefüllt, welche theils durch Ruptur der Gefässwand, theils durch Filtration die Kapillaren verlassen haben und dicht unter dem Epithelüberzuge stecken.

**Dünndarm:** Die villi intestinales erscheinen im oberen Theil desselben ungemein ausgezogen und bekleidet mit einem zum grösseren Theil aus Becherzellen bestehenden Epithel; die Becherzellen erscheinen wie Knospen am Zweige. Zwischen diesen Zotten und auf ihrem Spitzen lagern homogene in einigen Versuchen etwas gelblich gefärbte Exsudatmassen mit einer Menge von zerfallenen Epithelien, Lymphzellen und Kernen.

Im unteren Theil des Dünndarmes zeigen die Zotten folgendes Verhalten. Entweder hört das Epithel derselben plötzlich auf und aus den Zotten steigt wie aus einem Krater eine homogene mit Carmin sich färbende bandartige nach oben sich verbreiternde Masse, um sich weiter im Lumen des Darmes mit einer ähnlichen Masse einer anderen Zotte zu vereinen; an der Basis dieses Gebildes kann man noch Kerne und zerfallene Zellen unterscheiden, weiter oben nicht mehr. An anderen Stellen schwellen die villi intestinales an ihren Enden durch massenhaften Zudrang von Lymphkörperchen, durch Erweiterung der Kapillaren und auch durch Proliferation der Epithelbekleidung, die mehrere Schichten bilden kann, kolbig an. Wird der Innendruck der Zotte zu gross, so berstet schliesslich das Epithel an der Spitze und die ganze Masse quillt hervor. Solche

Erscheinungen kann man massenhaft am Darm der verschiedenen Thiere beobachten, nur dass sie bei den subacuten Formen deutlicher ausgesprochen. Bei den letzteren sieht man auch das Ende der kolbigen Anschwellungen häufig in eine homogene keine Struktur erkennende Masse verwandelt. — Die kapillären Erweiterungen sind namentlich bei den intravenös vergifteten Thieren dicht mit rothen Blutkörperchen und gelbbraunen Massen gefüllt, die zum Theil das Lumen verlassen haben. Das ihnen dicht anliegende Epithel erscheint etwas gelblich gefärbt und an der Oberfläche mit einer gelben Exsudatmasse bedeckt. Bei den anderen Thieren liegt auf der Zellendecke der Zotten ebenfalls eine jedoch nicht gelblich gefärbte Exsudatmasse. — Die Lieberkühn'schen Drüsen sind mit einem sehr viele Becherzellen tragenden Epithel ausgekleidet. Im Lumen derselben liegt meistens eine Exsudatmasse, die in manchen Fällen etwas gelblich gefärbt erscheint. Nach aussen sind sie dicht von massenhaften Lymphkörperchen umgeben. In den Peyer'schen Plaques des Kaninchens finden sich viele mit gelbbraunen Massen gefüllte Leucocythen.

**Dickdarm und Proc. vermiformis:** Hier sind die Veränderungen meist am stärksten ausgesprochen. In der Regel sind im oberen Theil der Schleimhaut Blutungen vorhanden. Die Kapillaren sind stark erweitert, namentlich eine kapilläre Schlinge, die parallel der Oberfläche der Falten sich hinzieht; von dieser Schlinge sieht man häufig, ohne dass eine Continuitätstrennung vorliegt, eine gelbliche Masse zum Epithel der Zotten und zum Darmlumen hinstreben. — Die fast nur

noch von Becherzellen ausgekleideten Dickdarmschläuche zeigen einen abnormen Exsudationsprocess in's Lumen. An einigen Stellen sind sie zu einer homogenen mit Carmin färbaren Masse degenerirt, in der man noch die Umrisse der Drüse und ab und zu einige helle Becherzellen erkennen kann; aus den Becherzellen wird ein lange Fäden ziehender schleimiger Inhalt abgesondert. -- Den Falten liegen homogene manchmal gelblich gefärbte Massen (Versuch I und V) auf.

## B. Chronische Vergiftungen mit weinsaurem CuO-Natron.

### a. Durch intravenöse Injection.

**IX. Versuch.** 4./II. Einem grossen Hunde von 13,200 Gramm wurden im Laufe von 2 1/2 Stunden 33,13 mg. CuO einer 0,72 mg. CuO enthaltenden Kupferlösung in die vena safena dextra injicirt. Nach der Injection trat Erbrechen auf.

9./II. Injection von 32,6 mg. CuO in die vena safena sinistra. Nach der Injection war der Hund mehrere Stunden matt.

12./II. Injection von 14,19 mg. CuO in die vena jugularis dextra. Starker Speichelfluss. Der in einer Schale aufgefangene Speichel gab nach der Verbrennung eine beträchtliche Menge Kupfer. Am selben Tage Durchfall, der am nächsten Tage sich legt.

18./II. Injection von 14,19 mg. CuO in die linke vena jugul.

28./II. Injection von 10,0 mg. CuO in die linke vena jugul. an einer etwas tiefer gelegenen Stelle. Im Ganzen hatte also der Hund 104,3 mg. CuO erhalten.

Nun wurde er bis zum 23./III., also fast einen Monat in Ruhe gelassen und dann durch Entbluten getödtet. Sein Gewicht betrug jetzt 12,200 Gramm. Er hatte also um 1000 Gramm trotz guten Appetits abgenommen.

Section ergibt ein negatives Resultat, die veraschte Galle und Magendarmschleimhaut ebenfalls. Im Urin kein Kupfer zu finden.

**Versuch X.** 30./XII. 1893. Einem jungen Hunde von 5550 Gramm wurden 13,02 CuO in die rechte vena jugul. injicirt.

15./I. 1894. Injection von 13,02 mg. CuO in die linke vena jugularis.

19./I. 1894. Injection von 10,85 mg. CuO in die vena safena dextra. Es wird nicht weiter injicirt, weil das Thier während der Injection eine Verlangsamung des Pulses und frequentes Athmen bekam. Losgebunden wird es nach kurzer Zeit wieder munter.

28./I. Der Hund wird gewogen — 4700 Gramm, also 850 Gramm weniger und werden ihm wieder 13,02 mg. CuO in die vena safena sin. injicirt. Da er während der letzten Injectionen sehr unruhig und dyspnoisch wird, lasse ich ihn losbinden, doch wird die Dyspnoe immer stärker. Aus dem Käfig gebracht, versucht er zu gehen, doch vermag er nur die vorderen Läufe zu bewegen, die hinteren werden kraftlos nachgeschleppt. Schliesslich bekommt er Lungenödem und wird 40 Minuten nach der Injection durch Entbluten getödtet. Die ganze CuO-Gabe betrug 49,9 mg. CuO.

Section: Ausser einigen Ecchymosen des Dickdarms und unter dem Endocard negatives Resultat. Die

Gallenblase war prall gefüllt, in der veraschten Galle Kupfer nachweisbar. Leber und Milz färben sich mit  $H_2S$  dunkler.

**XI. Versuch.** 4./1. Eine Katze von 2050 Gramm erhält intravenös 8,68 mg.  $CuO$  in die vena jugularis dextra.

17./I.	8,68 mg.	in die vena jugul. sinistra.
20./I.	1 subc. Inj. v.	10,8 mg. $CuO$ in d. Rückenhaut
24./I.	»	10,8 »
26./I.	»	10,8 »
2./II.	»	43,4 »

Das Thier stirbt eine halbe Stunde nach der letzten Injection. Sein Gewicht 1900 Gramm, um 150 Gramm geringer geworden.

Section: Im Proc. vermiformis und Dickdarm punktförmige bräunliche Verfärbungen der Schleimhaut. Subpleurale Ecchymosen und Ecchymosen unter dem Endocard.

b) Durch subcutane Injection.

**Versuch XII und XIII.** Zweien Tauben wurden vom 24./I. bis 10./III. subcutan 12 mg.  $CuO$  injicirt. Mehr konnte ihnen nicht injicirt werden, weil sich an den Injectionstellen in der Regel eine Nekrose der Haut etablirte. — Sie waren die ganze Zeit munter. Die eine wurde am 15./III., die andere am 4./IV. durch Entbluten getödtet.

Section: Subendocardiale Ecchymosen, sonst negativ.

c) Vergiftung per os.

**Versuch XIV.** Eine junge Katze von 1550 Gramm erhält vom 18./XII. 1893 bis 17./II. 1894 in allmählig steigender Dosis von 5,4 mg.  $CuO$  bis 65. mg.  $CuO$  pro die im Ganzen 713 mg.  $CuO$ . In den letzten 14 Tagen eigenthümliche Steifigkeit der hinteren Extremitäten und auch Zittern der letzteren, wenn die Katze zu gehen versuchte. Erbrechen mehrmals, schliesslich Durchfall und den 17./II. Tod. Ihr Gewicht betrug jetzt 1100 Gramm, also 450 Gramm geringer geworden.

Section: Im Urin Eiweiss. Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarms von Hämorrhagien durchsetzt. Hämorrhagien im Dickdarm. Im Dünndarm werden Askariden gefunden. Die veraschte Galle und das Blut geben keine Kupferreaction. Leber und Milz werden durch  $H_2S$  dunkler gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe dieser Thiere giebt dasselbe Resultat wie bei den acuten und subacuten Vergiftungen. Auf einiges nur will ich aufmerksam machen. Im Versuch IX, wo das Thier einen Monat nach der letzten Injection entblutet worden, sind in den Leberzellen nur noch wenig gelbe Massen zu sehen, auch erscheint der Leberrand frei von ihnen. In der Milzpulpa sind eine Menge rother Blutkörperchen vorhanden, im Pankreas viele Acini dicht mit feinen schwarzen Pünktchen besetzt. In den Leberkapillaren Leukocythen mit gelben Schollen versehen.

Die Nieren der chronisch vergifteten Thiere zeigen ebenfalls massenhafte frische und alte Blutungen, doch

ist eine ausgesprochene Nephritis bei keinem Fall zu constatiren.

Was den Darm betrifft, so haben wir genau das gleiche Verhalten wie früher. Im Versuch IX sind die Kapillaren der Zotten, trotzdem so lange Zeit nach der letzten Injection verflossen, noch erweitert und mit rothen Blutkörperchen gefüllt.

Die Präparate der beiden Tauben bieten keinen abweichenden Befund; hübsch ausgesprochen sind bei ihnen die Wucherungen der Zotten.

Zum Schluss gab ich noch zwei Thieren die Kupferhämoglobinverbindung und zwar per os und intravenös. Zur intravenösen Injection löste ich 10 Ccm. Rinderblut in 40 Ccm. Wasser, filtrirte die Lösung nach 10 Stunden zur Entfernung der Stromata, fällte das Hämoglobin mit 21,7 mg. CuO und löste diese Verbindung durch Zusatz von etwas Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung auf.

**Versuch XV.** 15./III. Einer Katze von 2200 Gramm werden in der erwähnten Lösung 6,48 mg. CuO in die vena jugular. dextra injicirt.

18./III. 9,3 mg CuO in die vena jugul. dextra an einer tieferen Stelle.

27./III. 8,8 mg CuO in die vena jugul. sinistra. Im Ganzen erhielt sie also in Form des Cu-Hämoglobins 24,58 mg. CuO. Am Schluss der letzten Injectionen Verlangsamung des Pulses auf 90 und frequentes oberflächliches Athmen. Eine Stunde darauf Durchfall, der nach einiger Zeit einen schleimig blutigen Charakter annimmt. Jedes Mal wird nur sehr wenig entleert. Nach 5 Stunden ist

die Katze so hochgradig collabirt, dass der Exitus letalis zu erwarten; sie wird enblutet.

**Section:** Im Magen mehrere Geschwüre. Vom Dünndarm beginnend bis durch den ganzen Dickdarm, wo der Process am intensivsten erscheint, ist die Schleimhaut geschwollen und diffus von Hämorrhagien durchsetzt. Unter dem Endocard Ecchymosen. Eine mikroskopische Untersuchung der Organe dieses Thieres wurde nicht ausgeführt, doch hätte sie ohne Zweifel dasselbe Ergebniss wie bei den acuten Vergiftungen mit weinsaurem CuO ergeben.

Vergiftung mit Kupferhämoglobin per os.

**Versuch XVI.** Eine Katze von 2800 Gramm erhält auf diese Weise vom 16./II.—24./II. 100 mg. CuO. Einige Mal hatte sie Durchfall. Gegen Ende verlor sie den Appetit, der Durchfall blieb constant, wurde etwas blutig. Die hinteren Extremitäten wurden weniger gut bewegt als die vorderen, ausserdem zittern dieselben beim Gehen.

Den 25./II. war sie so hochgradig collabirt, dass der Exitus zu erwarten; sie wurde entblutet.

**Section:** Diffuse hämorrhagische Schwellung der Dünndarm- und namentlich der Dickdarmschleimhaut, wo sich schon kleine Ulcera etablirt haben. Im Dünndarm Spulwürmer. Im Urin Eiweiss. Die Lunge zeigt eine mehr lobäre Pneumonie des rechten unteren Lappens. Niere, Leber und Milz sind, trotzdem das Thier vorher entblutet worden, ungemein blutreich. Gallenblase prall gefüllt. Unter dem Endocard Ecchymosen. Leber und Milz werden durch H<sub>2</sub>S schwarz gefärbt.

Gewicht 2100, Abnahme von 700 Gramm binnen 8 Tagen.

Mikroskop. Untersuchung wie bei Versuch I.

Wir sehen also, dass, während es zu der Vergiftung einer Katze per os mit weinsaurem CuO-Natron 713 mg. CuO bedurfte, dieses Thier binnen 8 Tagen durch 100 mg. CuO in Form der Kupferhämoglobinverbindung getödtet wurde. Das muss offenbar mit einer leichteren Resorption dieser Verbindung zusammenhängen und dürfte dieser Versuch zum Beweise der leichteren Resorptionsfähigkeit der ihr ähnlichen Zinkparhämoglobinverbindung zugezogen werden. Dieser Versuch allein kann natürlich nicht genügen, insbesondere, als ich bei der Section noch eine lobäre Pneumonie fand, die als Schluckpneumonie gedeutet werden kann. Bei der mikroskopischen Untersuchung habe ich aber keine chokoladenförmigen Massen in den Alveolen nachweisen können, wohl aber waren die Alveolarwände namentlich an der Circumferenz der Lungen mit gelbbraunen Massen infiltrirt. Das dürfte gegen eine Schluckpneumonie sprechen.

#### **Epikrise der experimentellen Untersuchungen am Thier.**

Fassen wir die intra vitam beobachteten Veränderungen zusammen, so constatiren wir

1. Abmagerung: Bei allen Thieren die subacut und chronisch vergiftet worden. Sie erreichte recht bedeutende Grade im Versuch XIV, wo eine Katze nach dem Anfangsgewicht von 1550 Gramm am Schluss nur noch 1100 Gramm wog.

2. Einige Zeit vor dem Exitus letalis tritt in der Regel Diarrhöe ein, wobei jedes Mal sehr wenig schlei-

miger oder in intensiveren Fällen schleimigblutiger Koth entleert wird. Das spricht dafür, dass der Dickdarm jedes Mal am meisten afficirt ist, wie die Section und die mikroskopische Untersuchung es auch bestätigten.

3. Erbrechen: War bei den intravenös vergifteten Thieren nur 2 Mal nach der Injection zu constatiren, häufig bei der per os chronisch vergifteten Katze.

4. Der Appetit war nur in den letzten Tagen vor dem Exitus gestört oder nicht vorhanden; in der übrigen Zeit war keine Veränderung zu constatiren!

5. Vor dem Exitus und nach Injection einer größeren Kupfermenge trat in der Regel eine Verlangsamung des Pulses und frequentes oberflächliches Athmen ein. Kurz vor dem Exitus ist der Puls aussetzend, sehr schwach, die Athmung kaum zu bemerken.

6. Bei subcutaner Injection in die Rückenhaut der Thiere trat eine besondere Schwäche derjenigen hinteren Extremität auf, auf deren Seite injicirt worden; doch könnte das auch durch Schmerzhaftigkeit an sich hervorgebracht sein, ohne dass man an einen besonderen Lähmungszustand zu denken hat. Ferner beobachten wir bei den mit weinsaurem CuO und mit Kupferhämoglobin per os vergifteten Katzen (XIV, XVI) eine eigenthümliche Steifigkeit der hinteren Extremitäten und Zittern, sobald sie zu gehen beginnen. Im Versuch X war beim Hunde 20 Minuten vor dem Exitus eine Schwäche der hinteren Extremitäten zu constatiren, so dass er beim Gehen nur die vorderen Läufe benutzte, die hinteren nachschleppte. Ob ich diese Erscheinungen als Lähmung ansprechen kann, vermag ich nicht zu

entscheiden, da eine elektrische Untersuchung in den Fällen nicht angestellt worden. Harnack und Tschirch finden eine Lähmung der Muskulatur. Die anderen Punkte stimmen mehr oder weniger mit den von Harnack und Tschirch gefundenen Veränderungen überein.

7. Bei subcutaner Injection kommt es zur teigigen Schwellung des Unterhautzellgewebes wie bei Injection von starken Alkalien. An diese teigige Schwellung schloss sich in einem Fall eine Gangrän an, die keine Tendenz zur Heilung zeigte.

8. Im Urin fand ich im Fall IV, XIV und VIII recht viel Eiweiss, der Harn des Kaninchens war blutig.

#### Ergebniss des Sectionsberichts.

Veränderungen im Magendarmkanal: In den meisten Fällen finden sich Ecchymosen im Dickdarm, in ausgesprocheneren Fällen, namentlich wenn das Thier eine binnen 24 Stunden tödtliche Dosis erhalten (I u. XV), verwandeln sich die Ecchymosen in eine hämorrhagische Schwellung der Schleimhaut des Dickdarmes. Diese hämorrhagische Schwellung reicht aber auch hinauf in den Dünndarm und in den Magen. — Im Versuch VI ist nur eine braunrothe Verfärbung der Schleimhaut des Dickdarmes zu beobachten, im Versuch II, XI, XII, XIII, gar keine Veränderung des Magendarmkanals. Eine bläulich grünliche Verfärbung des Dünndarmes finden wir im Versuch VII ebenso, wie ich gleich vorausschicke, eine blaugrüne Verfärbung der Leber, ein Befund wie ihn häufig Tschirch bei seinen Sectionen auch an anderen Organen (Haut, Milz, Niere, Herz) findet. Ich

möchte meinen Befund, den ich nur einmal beobachtete, mehr als eine Fäulnisserscheinung auffassen, da der Cadaver 10 Stunden in einem recht warmen Raum gelegen.

Leber: Ist im Versuch IV etwas icterisch, immer auch nach Entbluten der Thiere sehr blutreich, färbt sich in allen Fällen mit  $H_2S$  namentlich an den Rändern dunkler bis schwarz.

Milz: wird in allen Fällen durch etwas angesäuerten  $H_2S$  dunkler.

Niere: Im Versuch IV Ecchymosen, im Versuch VIII eine hämorrhagische Nephritis. Die Niere ist so stark von Blutungen durchsetzt, dass sie ganz dunkelroth bis schwarz erscheint.

Lunge: Zahlreiche subpleurale Ecchymosen, ferner einmal eine lobäre Pneumonie vielleicht Schluckpneumonie.

Herz: Viele Ecchymosen unter dem Endocard.

Was das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung anbelangt, so treten hier 3 Veränderungen in den Vordergrund:

1. Blutung in fast allen Organen, die ich untersucht mit Ausnahmen von solchen in Pankreas und Speicheldrüsen. In der Milz war nur in einem Fall eine Blutung zu constatiren. Blutungen waren ferner auch in den Muskeln zu verzeichnen, wie ich vorher zu erwähnen unterlassen.

2. Erweiterung der Gefässgebiete der Leber, des Magendarmkanals mit der daran sich anschliessenden Schwellung der Schleimhaut und der eigenthümlichen Wucherung der Zotten, die wir früher näher beschrieben.

Erweiterung des Gefässgebietes der Niere, die ebenfalls mit einer Veränderung des Epithels dieses Organs

verknüpft ist. In einem Fall sahen wir sogar eine hämorrhagische parenchymatöse Nephritis.

3. Ablagerung von gelbbraunen Massen an den peripherischen und centralen Theilen der Leber und Milz, wovon aber die Malpighi'schen Körperchen mit einer Ausnahme (VIII) verschont sind und Ausscheidung von ebensolchen Massen durch die Magendarmschleimhaut in das Lumen, durch die Harnepithelien in die Harnkanäle, endlich auch, wenn wir die lobäre Pneumonie (XVI) nicht als Schluckpneumonie auffassen, durch die Alveolarwände in die Alveolen.

Absichtlich bringe ich diese auf dem ersten Blick so verschiedenartig erscheinende Vorgänge hier mit einander in Verbindung, weil sie alle dasselbe bedeuten, eine Ausscheidung der dem Organismus gefährlichen Massen aus dem Kreislauf. Das geschieht direct durch Ausscheidung in den Darmkanal, Galle, Speicheldrüsen, Niere, Pankreas; zugleich wird aber ein Theil einstweilen in der Leber und Milz abgelagert, um nachher durch die Lymphkörperchen ebenfalls dem Darmlumen, vielleicht auch der Niere, Pankreas, Speicheldrüsen zugeführt zu werden; wie die Analyse der Galle und des Speichels nämlich ergeben, wird auch auf diesem Wege Kupfer ausgeschieden; im Speichel wird es aber wohl nicht als Hämoglobinverbindung ausgeschieden werden, denn der Speichel war ganz klar. Dass auch das Pankreas als Ausscheidungsorgan benutzt wird, muss aus den degenerativen Veränderungen, die ich an den Acini des Pankreas gefunden, geschlossen werden.

Diese 3 Veränderungen sind durch die Einwirkung des Kupfers auf die Blutkörperchen bedingt. Zum Be-

weise dafür injicirte ich einer Katze von 2400 Gramm eine binnen 12—24 Stunden tödtliche Kupferdosis — 14 mg CuO. Gleich nach der Injection stellte sich Durchfall ein, Puls verlangsamt, Respiration oberflächlich. Nach zwei Stunden wurde die Katze entblutet, das defibrinirte Blut zum Absetzen der rothen Blutkörperchen in einen kühlen Raum gethan. Am nächsten Tage wurden 20 Ccm. Serum getrocknet und verascht — keine Spur von Kupfer. Nun wurden etwa 12 Ccm. Blutkörperchen derselben Procedur unterworfen — in der Platinschale setzt sich nach Zusatz von Zink zur salzsauren Lösung ein deutlicher Kupferniederschlag ab. Damit ist bewiesen, dass das Kupfer, wie wir schon bei den Blutversuchen gefunden haben, mit dem Serum bei den von mir verwendeten Kupfermengen keine Verbindung eingeht, wohl aber mit den Blutkörperchen.

Der vorige Versuch beweist aber auch, dass die gelbbraunen Massen, die der Organismus aus dem Kreislauf in die verschiedenen Organe und nach aussen geworfen, nicht als einfache Hämoglobinmassen sondern als Verbindungen des Hämoglobins mit Kupfer aufzufassen sind. Eine directe Unterscheidung dieser Massen durch eine besondere Reaction ist mir nicht gelungen.

Die Ausscheidung der Hämoglobinmassen aus der Blutbahn beweist ferner, dass die Blutkörperchen durch den Zutritt des Kupfers derartig verändert sind, dass ihr Weiterverbleib den Organismus schädigen würde. Diese Veränderung der Blutkörperchen zieht wieder ihrerseits eine Alteration der Gefasswände nach sich, daher die unter Punkt 1 erwähnte allgemeine hämorrhagische Dia-

these, die in den Organen wo die Ausscheidung resp. Ablagerung stattfindet (Leber, Milz, Magendarmkanal, Niere) ganz besonders stark ausgesprochen sein wird. Die Ausscheidung der erwähnten Massen sowohl als auch die Alteration der Gefässwände sind zugleich die Ursache der starken Hyperämie dieser Organe. Damit haben wir die im Punkt 2 und 3 angeführten Veränderungen.

Die Hyperämie der obigen Organe ist nicht in allen Fällen gleichmässig ausgesprochen. Einmal liegt mehr eine Hyperämie der Leber vor, ein anderes Mal betrifft sie mehr den Magendarmtractus, endlich hatten wir in einem Fall als prägnantestes Symptom eine parenchymatöse hämorrhagische Nephritis zu verzeichnen.

Die eigenthümlichen Wucherungen der Zotten und die massenhafte Proliferation von Zellen sind auch einerseits durch die starke Gefässerweiterung also Ueberernährung bedingt, andererseits aber durch die specielle Wirkung der Kupferausscheidung. Die Ueberernährung bedingt eine Hypertrophie der Zotte, die Ausscheidung des Kupfers einen massenhaften Zudrang von Lymphkörperchen und schliesslich eine Degeneration der Epithelien. Durch beide Agentien nimmt die Zotte entweder eine mehr keulenförmige Gestalt an oder sie erscheint bandförmig in's Lumen ausgezogen. Durch den abnormen Druck im Inneren der Zotte, bedingt durch die erweiterten Capillaren, seröse Transudation aus ihnen in die Zotte, und auch durch Filtration von den gelbbraunen Massen, degenerirt die äusserste Spitze der Zotte und nimmt eine homogenes Aussehen an; schliesslich drängt sich die ganze die Zotte ausfüllende Masse in's Innere des Darmlumens.

Wenn wir am Schluss der Arbeit an die Beantwortung der Fragen gehen, die wir uns ursprünglich beim

Beginn der Untersuchung gestellt haben, so können wir folgendes sagen:

I. Mikrochemische Versuche, das Kupfer bei acuter, subacuter und chronischer Vergiftung im Körper nachzuweisen, sind mir in keinem Fall gelungen, dadurch steht das Kupfer im Gegensatz zu allen anderen Schwermetallen wie Fe, Bi, Ag, Pb, welche schon nach kurzdauernder Vergiftung mikrochemisch leicht nachgewiesen werden können. Dagegen konnte ich in einigen Fällen eine Menge dunkler Pünktchen in den Zellen der Leber, Speicheldrüse und Pankreas wahrnehmen, ebenso konnte ich makrochemisch überall eine dunklere Färbung der Leber und Milz erzielen. Ob diese beiden Erscheinungen durch Ablagerung von metallischem Kupfer oder durch Kupferhämoglobin bedingt sind, konnte ich nicht feststellen, weil wie gesagt, die mikrochemische Untersuchung ein negatives Resultat gab. Wahrscheinlich ist wegen dieses Umstandes letzteres der Fall.

II. Das Kupfer wird durch den Magendarmtractus, Niere, Galle, Pankreas, Speicheldrüsen ausgeschieden und in der Leber und Milz abgelagert.

III. Die intra vitam und post mortem beobachteten Veränderungen sind in der Epikrise erörtert worden.

Wie lange das Kupfer im Körper bleibt, konnte ich nicht feststellen.

Ich glaube aus meinen Versuchen über Kupfer schliessen zu dürfen, dass die Wirkung des Metalles unverstänlich bleiben muss, wenn man nicht seine Elementarwirkung auf das Blut mit berücksichtigt. Indem ich dieses that, hoffe ich die Kupferfrage um ein Stück Weges weiter gebracht zu haben.

## Thesen.

1. So lange die Wirkung des Kupfers nicht vollständig klar gelegt worden, sollte seine Anwendung zur Conservirung von Lebensmitteln nicht gestattet werden.
2. Atheromatösen und kachektischen Personen sind keine Kupferpräparate zu verabreichen.
3. Die Magensonde sollte häufiger in der Praxis zur Diagnose herangezogen werden.
4. Zur Prophylaxe der Cholera infantum sind die Mütter anzuhalten, ihre Kinder nicht im Frühjahr zu entwöhnen.
5. Anthelminthica jüngeren Kindern in kleineren Dosen zu geben als älteren, ist theoretisch nicht richtig.
6. Der Aufenthalt am baltischen Meer, namentlich im Frühjahr und Herbst, ist den Phthisikern nicht günstig.