

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. *We. Gerlach*.])

Untersuchungen über den Kupfergehalt menschlicher (und tierischer) Organe.

Von
W. Gerlach.

(Eingegangen am 30. Oktober 1934.)

Einleitung.

Nachdem wir 1932 eine quantitative spektrographische Methode der Kupferbestimmung ausgearbeitet hatten (*Gerlach und Ruthardt*), schien es uns notwendig, einmal wahllos an Sektionsmaterial — nicht nur an Cirrhosen — quantitative Kupferbestimmungen auszuführen.

Auf die Methodik soll hier nicht eingegangen werden, sie ist an anderer Stelle in Prinzip und Anwendung eingehend erörtert (*Wa. Gerlach und Schweitzer, Wa. und We. Gerlach, We. Gerlach und Ruthardt*). Es soll nur hervorgehoben werden, daß sich die Methode uns bei schätzungsweise 1500—2000 quantitativen Kupferanalysen stets bewährt hat¹.

Die letzten quantitativen Untersuchungen wurden mit einer neuen von *Ruthardt* ausgearbeiteten Methode gemacht, bei der als Vergleichssubstanz nicht Silber, sondern *Kobalt* angewandt wurde. Für Kupfer hat der Vergleich mit Kobaltlinien den Vorzug, unter 1 γ exaktere Resultate zu ergeben als mit Silber als Vergleichssubstanz, in der Größenordnung, um die es sich hier handelt. Damit komme ich aber zur Frage der Fehlergrenze überhaupt. Wenn sich in der Literatur Angaben finden, die eine Genauigkeit von unter $\pm 5\%$ behaupten, so glaube ich nicht daran. Eine solche Genauigkeit läßt sich bei den Größenordnungen, um die es sich handelt, nicht erzielen. Wir rechnen mit einem Fehler von $\pm 15\%$. Eine größere Genauigkeit würde dazu ganz überflüssig und eine scheinbare sein. Haben wir doch schon früher durch zahlreiche Vergleichsuntersuchungen an demselben Organ festgestellt, daß die Kupfergehalte verschiedener Stücke um mindestens $\pm 10\%$ schwanken können, ja meist tatsächlich schwanken. Diese Unterschiede aber sind, wie uns unsere Untersuchungen gezeigt haben, belanglos: es ist völlig gleichgültig, ob wir in einer Leber 10 bzw. 9 oder 11 γ , ob wir in einer Milz 0,9, 1 oder 1,1 γ Cu finden, da wir den Kupfergehalt, wie wir später sehen werden, in viel größere Gruppen einteilen müssen.

Auf dem Gebiet des Schwermetallstoffwechsels beim Menschen ist eigentlich noch alles unklar: ich erinnere an die Frage Kupfer und Leber-

¹ Für die Auswertung der Kupferaufnahmen bin ich Herrn Dr. *K. Ruthardt* zu großem Dank verpflichtet.

cirrhose, Alkoholismus (Weingenuß) und Lebercirrhose, Alkoholismus und Kupfer. Völlig unklar ist die Rolle des Kupfers im wachsenden Organismus, wenn es auch nicht an Theorien fehlt. Ob dem Kupfer eine Rolle beim Geschwulstwachstum zukommt, ob das Kupfer eine Rolle bei katalytischen Systemen innerhalb der Organe spielt, all das wissen wir nicht. Wir wissen nicht einmal, ob das Kupfer im menschlichen Organismus, vor allem beim Erwachsenen, überhaupt eine Rolle im Stoffwechsel spielt (ebenso wie andere Schwermetalle) oder ob wir es nur darum im Körper finden, weil es in der Fetalperiode eine Rolle gespielt hat oder weil wir es täglich mit der Nahrung aufnehmen, resorbieren und vor allem durch die Galle wieder ausscheiden. Hier ist von Bedeutung die Frage, ob es kupferfreie Organe im Menschen gibt. Ich glaube, diese Frage verneinen zu müssen. In der Milz kann das Kupfer allerdings nur in Spuren, d. h. im Gramm Milzgewebe unter $0,1 \gamma$ Cu vorhanden sein, in ganz seltenen Fällen ganz fehlen. Wir machten aber dann die Erfahrung, daß die Untersuchung in einem Milzstückchen negativ sein, in einem andern Stück derselben Milz $0,1 \gamma$ Cu ergeben kann. Selbstverständlich hat auch unsere Methode eine untere Grenze, die für 1 g Gewebe unter $0,1 \gamma$ liegt.

Sämtliche Untersuchungen beziehen sich auf 1 g Feuchtgewicht des betreffenden, meist in Formalin fixierten Organs. Die Gewichte sind in γ angegeben. Es ist selbstverständlich, daß wir die Beeinflussung des Gewichtes durch Formalin geprüft haben: sie ist gleich Null, wie dies auch *Schönheimer* und *Oshima* hervorgehoben haben. Zur Frage Feuchtgewicht oder Trockengewicht möchte ich nur sagen, daß jeder von uns von 1 g feuchten Organgewichts eine bestimmte Vorstellung hat, daß es leicht möglich ist, den Gesamtkupfergehalt des feuchten Organs zu berechnen. Es kommt hinzu, daß auch das Gewicht der Trockensubstanz keine konstante Größe, sondern von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Für uns war ein wesentlicher Grund für die Verwendung des Feuchtgewichts der, daß unsere Methode es erlaubt, frisches Material ohne jede Vorbereitung zu verarbeiten. Nicht nur Einfachheit und Schnelligkeit sind die Vorzüge der spektographischen Methode nach *Wa.* und *We. Gerlach*, sondern vor allem das Fehlen aller Manipulationen mit chemischen Reagenzien, die, wie wir uns überzeugten, oft genug spektographisch nicht kupferfrei sind. Ich betone also noch einmal, daß sich alle unsere Kupferwerte auf 1 g *Feuchtsubstanz* des Organs beziehen.

Auf die Kupferliteratur soll hier nur im beschränkten Maße eingegangen werden und nur insofern, als Angaben, die sich mit unseren nicht decken, betont werden sollen. Aber was bedeuten solche Abweichungen, wovon sind sie abhängig?

Sie können eine Folge der Methode sein, sie können im Zusammenhang mit bestimmten Erkrankungen stehen, sie können Folge einer kupfer-

armen oder besonders kupferreichen Ernährung sein. So werden wir auch damit rechnen müssen, immer wieder Wertschwankungen zu finden, die wir nicht erklären können, Zahlen, die ganz aus der Reihe fallen. Um nicht einem bösen Zufall ausgeliefert zu sein, haben wir alle solchen besonders auffallenden Werte mehrfach nachgeprüft und das Mittel der gefundenen Zahlen verwertet.

Es wäre überheblich, die eingangs gestellten Fragen zum Kupferstoffwechsel aus einer wenn auch noch so umfangreichen analytischen Arbeit beantworten zu wollen. Was ich beabsichtige, ist sichere Zahlengrundlagen, auf einer größeren Zahl von Analysen basierend, zu geben und auf Grund dieser Zahlen zu Teilfragen Stellung zu nehmen, die experimentelle Forschung anzuregen.

Im folgenden soll berichtet werden:

1. über den Kupfergehalt der normalen Erwachsenenleber;
2. über den Kupfergehalt der Leber von Feten, Neugeborenen und Kindern;
3. über den Kupfergehalt von Placenten normaler ausgetragener Kinder und von Feten;
4. über den Kupfergehalt der Leber in Beziehung zu Alter und Geschlecht;
5. über den Kupfergehalt von Lebercirrhosen;
6. über Krankheiten außer Lebercirrhose und ihre Beziehungen zum Kupfergehalt der Leber;
7. über den Kupfergehalt menschlicher Organe außer der Leber;
8. über den Kupfergehalt von Tierorganen.

Die Frage der Beziehungen zwischen Kupfer, Alkoholismus und Lebercirrhose wird an anderem Orte veröffentlicht (Schweiz. med. Wschr. 1935). Die Frage Kupferstoffwechsel und Tumoren, deren experimentelle Prüfung im Gang ist, wird ebenfalls andern Orts veröffentlicht. Es soll noch hinzugefügt werden, daß experimentelle Untersuchungen zur Frage der Kupferverteilung und Ausscheidung abgeschlossen sind und demnächst veröffentlicht werden.

Den nachfolgenden Ausführungen liegen die folgenden quantitativen Kupferanalysen zugrunde.

316 menschliche Lebern aller Altersstufen und bei verschiedenster Todesursache;

59 menschliche Placenten ausgetragener und nichtausgetragener Früchte;

120 menschliche Milzen aller Altersstufen und bei verschiedenen Erkrankungen;

64 menschliche Lungen verschiedener Altersstufen;

44 menschliche Nieren verschiedener Altersstufen;

12 Sektionsfälle verschiedener Tiere (Leber, Milz, Niere, Lunge).

1. Der Kupfergehalt der normalen Erwachsenenleber.

Daß jede menschliche Leber — ebenso jede tierische — Cu enthält, steht heute fest. Die Zahlen der Literatur aber gehen ziemlich auseinander, wenn sie auch im großen und ganzen innerhalb eines Bereiches von wenigen Milligramm pro Kilogramm Organ liegen. Die verschiedenen angegebene Höhe des normalen Kupferwertes kann auf verschiedenen Ursachen beruhen. Einmal kann es natürlich die Folge der mehr oder weniger großen Empfindlichkeit der angewandten Methode sein. Nach dieser Richtung glaube ich völlig sicher zu sein. Es gibt wohl kaum eine Methode, die an Empfindlichkeit mit der spektralanalytischen zu vergleichen ist, insbesondere beim Kupfer, bei dem sich Spuren unter $0,1 \gamma$ noch an dem bekannten Liniendoublett bei 3247 und 3274 ÅE nachweisen lassen. Es geht aber aus einigen Aufstellungen der Literatur, so z. B. von *Schönheimer* und *Oshima*, von *Kleinmann* und *Klinke*, von *Robert* hervor, daß zur Berechnung der Normalwerte auch Lebern herangezogen wurden, deren Träger an einer Krankheit zugrunde gegangen war, welche Veränderungen des Kupfergehaltes hervorrufen kann oder tatsächlich hervorruft.

Es schien mir deshalb besonders notwendig, den Kupfergehalt von Lebern zu bestimmen, die nicht nur morphologisch ganz unverändert waren, sondern von tatsächlich subjektiv und objektiv gesunden Menschen stammten. Es kam mir also weniger darauf an, für die normalen Zahlen Durchschnitte von einer möglichst großen Anzahl von Fällen zu bekommen, sondern vor allem Grenzwerte zu finden, wie sie sich bei absolut gesunden Menschen ergeben mußten. Es ist ganz selbstverständlich, daß diesen strengen Anforderungen nur wenig Fälle genügen können. Wie häufig erleben wir es, daß auch bei plötzlichen Todesursachen das betroffene Individuum nach irgendeiner Richtung krank ist, ohne daß es deshalb ausgesprochen leberkrank zu sein braucht. Diesen strengen Anforderungen genügten in diesem Material nur 7 Fälle (tödliche Unfälle, Morde, Stromtod, akute CO-Vergiftung). In diesen Fällen handelte es sich also um den plötzlichen Tod gesunder Individuen aus vollstem Leben heraus.

Leider war unter diesen untersuchten Fällen kein einziger, in welchem es sich um ein weibliches Individuum gehandelt hätte. Die Zahlen betreffen also nur Männer. Der Minimalwert, den ich bei einem 27jährigen Mann bei plötzlichem Unfalltod durch Schädel- und Gehirnverletzung fand, betrug 4γ Cu im Gramm Leber, der höchste Wert im Falle eines 41jährigen Mannes, der durch Mord (Schuß) zugrunde ging, betrug 13γ . Dazwischen liegen 5, 6 und 8γ , so daß sich also ein Durchschnittswert von $7,5 \gamma$ Kupfer ergibt. Dieser Durchschnittswert deckt sich also, wie wir sehen, mit dem Normalwert, wie ihn *Herkel* angegeben hat, er ist beträchtlich höher als der Wert von *Schönheimer* und *Oshima*, und er ist etwas höher als der von *Robert* angegebene Wert. Dabei ist aber

natürlich hervorzuheben, daß wir gezwungen sind, für die Begrenzung der Normalwerte eine willkürliche Linie zu ziehen. Sie ist für die folgenden Untersuchungen bei 13 γ Cu im Gramm Lebergewicht festgesetzt worden, und zwar deshalb, weil dies der höchste Wert ist, den ich bei einem wirklich völlig normalen Individuum fand.

Es kann nun natürlich nicht bestritten werden, daß auch in einem Normalfall einmal ein etwas höherer Kupfergehalt gefunden werden kann. Es hängt dies mit Faktoren zusammen, die uns unbekannt sind, die vielleicht in der Ernährung oder auch in der Speicherfähigkeit der Leber selbst liegen. Wir dürfen aber heute auf Grund der schon recht zahlreichen Untersuchungen annehmen, *daß der normale Kupfergehalt der Erwachsenenleber im Gramm Lebersubstanz zwischen 3 und 13 γ liegt.*

2. Der Kupfergehalt der Leber von Feten, Neugeborenen und Kindern.

Den Ergebnissen zugrunde liegt die Untersuchung von 66 Lebern von Feten und Neugeborenen bis zum Alter von 1 Tag. Die Untersuchung der Leber von 28 Kindern vom 2. Lebenstag bis zu einem Jahr, von 13 Kindern über 1 Jahr bis 5 Jahren und von 9 Kindern über 5 Jahren bis 15 Jahren.

In der Literatur ist gleichfalls einwandfrei niedergelegt, daß der Kupfergehalt der Leber bei Feten gegenüber den Erwachsenen ganz wesentlich erhöht ist. Dieses Ergebnis können wir vollauf bestätigen, wenngleich wir hervorheben müssen, daß die Schwankungen im Kupfergehalt ganz außerordentlich große sind. Wir haben infolgedessen das untersuchte Material nach verschiedenen Gesichtspunkten getrennt. Zunächst einmal versuchten wir festzustellen, ob sich irgendwelche Beziehungen ergeben zwischen dem Kupfergehalt der Leber und dem morphologischen Bild derselben, insbesondere der Zahl und der Ausbildung der Blutbildungsherde in der Leber. Für diese Untersuchung kamen selbstverständlich nur Kinder des 9.—10. Monats, ferner ausgetragene und Riesen Kinder in Frage. In dieser Gruppe wurden insgesamt 10 Fälle untersucht, mit dem Ergebnis, *daß zwischen der Menge und Ausbildung der Blutbildungsherde in der Leber und dem Kupfergehalt keinerlei Übereinstimmung besteht.* So fanden wir bei einem 1 Tage alten Neugeborenen einen Kupfergehalt von nur 14 γ , histologisch reichlich Blutbildungsherde, während umgekehrt bei einem 5 Min. alten ausgetragenen männlichen Neugeborenen die Leber nur vereinzelte Blutbildungsherde zeigte, aber 150 γ Cu im Gramm Leber enthielt. Diese Beispiele ließen sich vermehren. So fanden wir bei einem im 9.—10. Schwangerschaftsmonat männlichen Totgeborenen einen Kupfergehalt von 100 γ und gar keine Blutbildungsherde, bei einem anderen 38 γ und reichlich Blutbildung.

Es zeigt sich also aus diesem Vergleich, *daß zwischen dem Kupfergehalt der Leber des Neugeborenen und der Ausdehnung der Blutbildungsherde keinerlei Übereinstimmung besteht.*

Die Gruppierung der Feten bis zu 1 Tag wurde nach verschiedensten Gesichtspunkten vorgenommen. Erstens einmal wurden sie in Altersstufen nach dem Schwangerschaftsmonat eingeordnet und in männliche und weibliche getrennt. Die Errechnung des Durchschnittes aus 31 männlichen und 35 weiblichen Lebern ergab für die männlichen einen Durchschnittskupfergehalt von 69,1 γ , einen weiblichen Durchschnittsgehalt von 66,7 γ Kupfer im Gramm Lebersubstanz. Daraus geht also hervor, daß mit Bezug auf Durchschnittskupfergehalt bei Feten bis zu 1 Tag ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht nicht besteht und es kann gleich hervorgehoben werden, daß bei beiden Geschlechtern sehr weit auseinanderliegende Grenzwerte vorkommen. Der Durchschnittskupfergehalt aller Fälle beträgt 67,9 γ Cu.

Tabelle 1. Durchschnitts-Cu-Gehalt fetaler Lebern¹.

Alter	Zahl der Fälle	Durchschnitt γ Cu
M III—IV	1	60,0
IV—V	8	57,3
V—VI	17	59,2
VI—VII	10	60,3
VII—VIII	6	133,8
VIII—IX	4	43,5
IX—X	6	42,1
A	9	98,2
R	5	68,0

Die Einordnung aller Fälle nach dem Alter und dem Durchschnittskupfergehalt der Leber dieser kleinen Gruppen ergibt sich aus der Tabelle 1.

Während für die Schwangerschaftsmonate bis zum 7. ein recht konstanter Durchschnittswert herauskommt, der etwa bei 60 γ Cu liegt, ist in der 2. Hälfte der Schwangerschaft das Bild ein sehr unregelmäßiges, zum Teil auffallend hohe Kupferwerte, wie im

7.—8. Schwangerschaftsmonat, zum Teil niedere, wie in den beiden nächsten. Diesen Durchschnittszahlen haftet natürlich der Fehler des zu geringen Ausgangsmaterials an und so sehen wir denn, daß in der Gruppe des 7.—8. Schwangerschaftsmonats ein paar ungewöhnlich hohe Kupfergehalte zur Berechnung gekommen sind. Damit komme ich aber zu einer anderen Art der Einteilung der Feten, nämlich nach dem Kupfergehalt. Wir haben 5 Gruppen gebildet, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht.

Diese Tabelle zeigt nun ganz eindeutig, daß der Cu-Gehalt der Fetal-leber außerordentlich großen Schwankungen unterworfen ist, wenn man das Alter der Feten in Betracht zieht. Sehen wir doch in der Gruppe, deren Kupfergehalt sich unmittelbar an den normalen anschließt, sowohl Feten ganz früher Schwangerschaftsmonate, wie des 4. und 5. Monats, als auch Fälle ausgetragener und Riesenkinder. Umgekehrt sehen wir in der Gruppe von 100—200 γ Kupfergehalt der Leber alle möglichen Altersstufen vertreten, frühe Schwangerschaftsmonate, ebenso wie ausgetragene und Riesenkinder. Die Tabelle zeigt uns also die beiden Grenzwerte, mit denen wir rechnen müssen und sie erklärt uns, warum

¹ Römische Ziffern: Fetalmonat, A: ausgetragen, R: Riesenkind.

Tabelle 2. Fetallebern nach Cu-Gehalt geordnet¹.

14–18γ γ Cu	31–60γ γ Cu	61–100γ γ Cu	101–200γ γ Cu	über 200γ γ Cu
14 A	33 VII–VIII	65 V–VI	110 V–VI	220 IV–V
IX–X	35 V–VI	VI–VII	120 V–VI	250 VII–VIII
15 IV–V	38 IX–X	80 IV–V	VII–VIII	
19 IX–X	40 V–VI	90 V–VI	140 VI–VII	
VII–IX	VI–VII	A	150 A	
20 V–VI	VIII–IX	100 V–VI	160 A	
VI–VII	IX–X	V–VI	180 A	
VI–VII	A	IX–X	R	
V–VI	R	A	190 VII–VIII	
R	R	A	200 VI–VII	
21 VI–VII	45 V–VI			
22 V–VI	VI–VII			
VI–VII	50 V–VI			
24 IV–V	V–VI			
25 IV–V	VII–VIII			
30 IV–V	A			
IV–V	55 IV–V			
V–VI	VIII–IX			
V–VI	IX–X			
VI–VII	60 III–IV			
	IV–V			
	VII–VIII			
	VIII–IX			
	R			

in der Tabelle 1 einzelne Zahlen so ganz aus der Reihe herausfallen. Es liegen nämlich in der Gruppe des 7.—8. Monats, in der wir einen Durchschnitt von 133,8 g Cu errechneten, zufällig gerade zwei Kupfergehalte von 250 und 190 γ, die natürlich zu einem ganz außergewöhnlich hohen Durchschnittswert führen müssen. Dieser hohe Durchschnittswert fand sich dort in der Gruppe des 7.—8. Monats; unsere 2. Tabelle zeigt uns aber, daß nicht nur im 7.—8. Monat, sondern beispielsweise auch im 6.—7. oder 4.—5. Monat Kupfergehalte um und über 200 γ vorkommen.

Wir können also aus diesen Untersuchungen an Feten und Neugeborenen bis zu einem Tag den einen bindenden Schluß ziehen, daß der Kupfergehalt in keinerlei Parallelität zum Alter, also zu dem Entwicklungsgrad des Feten steht. Wir finden fast normale Werte wie 15 γ im 4.—5. Monat, und wir finden umgekehrt außerordentlich hohe Werte von 220 γ ebenfalls im 4.—5. Fetalmonat. Die Errechnung eines Durchschnittswertes für die Fetallebern hat bei diesen enorm großen Grenzwerten also nur einen ganz untergeordneten und bedingten Wert, er kann durch einzelne ganz aus der Reihe fallende hohe bzw. niedere Kupfergehalte weitgehend abgeändert werden.

Eine weitere Gruppe betrifft Kinder vom 2. Tag bis und mit dem

¹ Römische Ziffern: Fetalmonat, A: ausgetragen, R: Riesenkind.

1. Altersjahr. Im ganzen wurden untersucht 28 Fälle, und zwar 18 männliche und 10 weibliche. Der Gesamtdurchschnitt des Kupfergehaltes der männlichen Fälle beträgt 52,6 γ , der weiblichen 63,1 γ . Der Durchschnitt aller Fälle 56,3 γ Kupfer im Gramm Lebergewicht. Auch in dieser Gruppe schwanken die Kupfergehalte ganz außerordentlich, und zwar im ganzen zwischen 8 γ und 200 γ Cu. Auch hier haben wir eine Gruppierung nach zwei Gesichtspunkten durchgeführt, und zwar einmal nach Altersgruppen und zweitens nach dem Kupfergehalt der Lebern.

Die beifolgenden Tabellen 3 und 4 zeigen das Ergebnis.

Tabelle 3.

2 Tage bis 1 Monat		1 Monat bis 5 Monate		5 Monate bis 1 Jahr	
Alter, Tage	γ Cu	Alter, Monate	γ Cu	Alter, Monate	γ Cu
3	50	1 $\frac{1}{2}$	24	6	18
4	35	2	20	7	20
	100	2 $\frac{1}{2}$	160	7 $\frac{1}{2}$	9
5	165	3	200		42
7	27		17	9	8
10	20	3 $\frac{1}{2}$	24	12	65
12	40		14		
21	180	4	17		
26	40		18		
28	60	5	12		
30	180		19		
Durchschnitt	80,4		47,7		27,0

Tabelle 4.

2 Tage bis 1 Monat		1 Monat bis 5 Monate		5 Monate bis 1 Jahr	
γ Cu	Alter, Tage	γ Cu	Alter, Monate	γ Cu	Alter, Monate
20	10	12	5	8	9
27	7	14	3 $\frac{1}{2}$	9	7 $\frac{1}{2}$
35	4	17	3	18	6
40	12		4	20	7
	26	18	4	42	7 $\frac{1}{2}$
50	3	19	5	65	12
60	28	20	2		
100	4	24	1 $\frac{1}{2}$		
160	5		3 $\frac{1}{2}$		
180	21	160	2 $\frac{1}{2}$		
	30	200	3		

Die Deutung ist in diesen Tabellen dadurch etwas schwieriger, weil wir im Gegensatz zu den fetalen Fällen die tödlichen Erkrankungen insbesondere gegen Ende des 1. Lebensjahres bereits in Betracht ziehen müssen. Wir werden also versuchen müssen, in den einzelnen Gruppen die abnorm hohen Werte mit den Sektionsergebnissen in Beziehung zu setzen und hier nach einer Erklärung zu suchen.

Im ganzen geht aus der Tabelle 3 wohl eindeutig hervor, daß schon im Laufe des 1. Altersjahres der Kupfergehalt eine gleichmäßige Abnahme zeigt, in den ersten 4 Lebenswochen noch einen Durchschnitt von 80,4 γ , zwischen 1—5 Monaten 47,7 und schließlich am Ende des Jahres einen Durchschnitt von 27 γ . In der Gruppierung nach dem Kupfergehalt zeigt sich auch hier wieder eine ziemliche Regelmäßigkeit, indem wir insbesondere auch in der 2. Altersgruppe

zwischen 1 und 5 Monaten noch sehr hohen Kupferwerten begegnen, wie einmal 160, einmal 200 γ im Alter von 2 $\frac{1}{2}$ bzw. 3 Monaten. Aber auch diese Tabelle zeigt doch recht deutlich, wie in den letzten Monaten des 1. Lebensjahres der Kupfergehalt beträchtlich geringer ist.

Betrachten wir in der ersten Altersgruppe der Tabelle 3 die ungewöhnlich hohen Werte, so zeigt sich, daß der Wert von 150 γ Kupfer bei einem 5 Tage alten Kind eine Frühgeburt im 8. Monat betrifft, also gewissermaßen noch auf das fetale Konto zu setzen ist. Der Wert von 180 γ bei einem 21 Tage alten Kind betrifft ebenfalls eine Frühgeburt, die atrophisch zugrunde ging. Der weitere Wert von 180 γ betrifft ein 1 Monate altes Kind, das mit einer Körperlänge von 51 cm bei dem Tod vielleicht doch etwas zu früh geboren ist. Jedenfalls zeigen uns diese Fälle, daß wir im 1. Lebensmonat gewissermaßen noch mit Überschneidungen aus der Fetalperiode zu rechnen haben.

In der 2. Gruppe finden sich noch ungewöhnlich hohe Werte, und zwar 160 γ bei einem 2 Monate alten Kind, 200 γ bei einem 3 Monate alten Kind. Hier ergibt die Untersuchung der einzelnen Fälle, daß es sich in dem einen um einen Tod bei Pylorospasmus gehandelt hat, in dem anderen um eine Pneumonie. In beiden Fällen ist es mir nicht möglich, eine Erklärung für den ungewöhnlich hohen Kupfergehalt zu geben. Wie sehr die Durchschnittszahl von 47,7 γ in dieser Altersgruppe beeinflußt wird durch diese außerordentlich hohen Werte, zeigt die Errechnung des Durchschnitts ohne diese Werte. Er beträgt nur 19,3 γ . Wenn wir dasselbe Prinzip der Untersuchung der ungewöhnlich hohen Werte in der 3. Gruppe durchführen, so fällt ein 1jähriges Kind mit 65 γ Cu aus dem Rahmen. Bei diesem handelt es sich um eine biliäre Cirrhose. Wenn wir diesen Fall aus der Durchschnittsberechnung herauslassen, so ergibt sich auch hier nur ein Durchschnitt von 19,4 γ Cu. Das würde also besagen, daß bereits vom 1. Lebensmonat an der Kupfergehalt rasch absinkt, am Ende des 1. Jahres aber doch um rund 20 γ noch über dem normalen oberen Grenzwert des Kupfergehaltes der Erwachsenenleber liegt.

Die Angabe von *Ramage*, daß das Cu in der Säuglingszeit abnimmt, mit Einsetzen der gemischten Ernährung ansteigt und im 5. Lebensjahr die Menge, wie sie sich bei der Geburt findet, erreicht und überschreitet, stimmt für unser Material unter keinen Umständen. Wir haben schon im 1. Lebensjahr einen Abstieg des Kupfergehaltes, der bis wenig über die normalen Zahlen heruntergeht.

Betrachten wir die Altersgruppe der Kinder über 1 Jahr bis 5 Jahre, so ergibt sich bei insgesamt 13 Fällen zunächst einmal keinerlei Geschlechtsunterschied. Die Durchschnittsmenge des Kupfers in dieser Gruppe beträgt alle Fälle zusammengenommen 12,9 γ Cu. Die Werte schwanken zwischen 2—40 γ , wobei der letzte Wert als einziger über 20 γ hinausgeht, also besonders hoch ist. Läßt man diesen bei der Durchschnittsberechnung weg — denn es handelt sich um einen Fall von *Niemann-Pickscher* Erkrankung im Alter von 2 Jahren —, so ergibt sich ein Durchschnitt von 10,7 γ , d. h. ein Wert, der bereits innerhalb der Grenze des Kupfergehaltes der normalen Erwachsenenleber liegt.

Abgesehen von dem letztgenannten Fall mit 40 γ liegen in dieser Gruppe noch 5 Fälle über der als normal angegebenen Grenze von 13 γ .

Die Kindergruppe über 5—15 Jahre umfaßt im ganzen 9 Fälle mit einem Durchschnittskupfergehalt von 10,9 γ . Von diesen 9 Fällen liegen bereits nur noch 3 über der Normalgrenze von 13 γ , und zwar außerordentlich dicht bei dieser. Wir können also sagen, *daß in der Wachstumszeit zwischen 5 und 15 Jahren der Normalkupfergehalt in der Leber erreicht wird*. Da sich in der Literatur abweichende Angaben finden, sei es noch einmal betont, *daß sich Geschlechtsunterschiede nicht haben feststellen lassen*.

Betrachten wir in der letzten Gruppe die Werte, die über 13 γ liegen, so finden sich 14 γ bei einem Fall von Tetanus, 14,5 γ in einem Fall von Rheumatismus, 15 γ in einem Fall von Lungenphthise, eine Steigerung, die wir deshalb hier schon hervorheben wollen, weil wir über das Verhältnis Tuberkulose und Kupferstoffwechsel später noch sprechen müssen.

3. Über den Kupfergehalt von Placenten normaler ausgetragener Kinder und von Feten.

Die Untersuchung von Placenten während und am Ende der Schwangerschaft schien uns deshalb wichtig, weil, soweit ich es übersehen kann, quantitative Kupferuntersuchungen an der Placenta bisher überhaupt nicht durchgeführt worden sind und weil es mir notwendig schien, einmal zu vergleichen, ob sich in der Placenta während der enormen Kupferspeicherung im fetalen Organismus vermehrt Kupfer nachweisen läßt. Es liegt eine Angabe der Literatur vor, nach der das Blut der Schwangeren vermehrt kupferhaltig ist. Selbstverständlich haben wir in den zur Untersuchung kommenden Gewebstücken — nicht nur Leber, sondern auch Placenta, eine gewisse Menge von Blut, das ja selbstverständlich ebenfalls Kupfer enthält. Organ- und Blutkupfer aber etwa durch Extraktion oder durch Auswaschen sicher zu trennen, ist kaum möglich; dazu kommt, daß bei unserer Methode die von ungefähr 0,3—0,5 g Gewicht ihren Ausgangspunkt nimmt, der Blutfehler minimal und zu vernachlässigen ist. Zur Untersuchung kamen 22 Fälle von normalen Placenten ausgetragener lebender Kinder. Die Größe der Kinder schwankte zwischen 48—53,5 cm, so daß also ein völlig normaler Durchschnitt von 50,3 cm Kindeslänge gegeben ist. Der Kupfergehalt dieser 22 Fälle von normalen Placenten schwankte ebenfalls wieder in weiten Grenzen, und zwar im Gramm Placenta zwischen 1 γ minimal und 10 γ maximal. Die hohen Werte zwischen 6 und 10 γ sind aber selten, so daß das Mittel des Kupfergehaltes der normalen Placenta ausgetragener Feten 3,3 γ beträgt. Zur Feststellung, ob während der Schwangerschaft etwa in den Monaten, in denen wir den Kupfergehalt der Leber auf durchschnittlich 80 γ berechnet haben, der Kupfergehalt

der Placenta wesentlich erhöht ist, haben wir bei einer großen Anzahl von Feten (37 Fälle, davon 17 männliche und 20 weibliche), den Kupfergehalt der Placenta bestimmt. Die Feten stammten vom 3. Schwangerschaftsmonat an bis zu totgeborenen am Ende der Schwangerschaft. Auch hier ist irgendeine Verschiebung des Kupfergehaltes der Placenta nach keiner Richtung wahrzunehmen. Der von den 37 Fällen errechnete Durchschnitt ergibt einen Kupfergehalt im Gramm Placenta von 3,2 γ deckt sich also völlig mit dem der Placenten ausgetragener gesunder lebender Kinder. Aber auch im einzelnen ergibt sich keine Parallelität etwa zwischen dem Kupfergehalt der Placenta und dem Kupfergehalt der Leber der betreffenden Feten. In der folgenden kleinen Tabelle sind nur ein paar beweisende Fälle herausgegriffen, die eindeutig zeigen, daß der Kupfergehalt der Placenta von Feten zwischen 0,5 und 9 γ schwanken kann, ohne daß irgendeine Beziehung zu hohem oder niederem Kupfergehalt der Leber besteht.

Tabelle 5.

Alter	Placenta γ Cu	Leber γ Cu
III—IV	6	60
IV—V	4	220
IV—V	4	30
IV—V	1,5	24
V—VI	2	120
V—VI	4	15
Totgeboren A	9	38
Totgeboren A	2	50
10 Min. A	8	180
Totgeboren R	4	20
Totgeboren A	0,5	180

4. Über den Kupfergehalt der Leber in Beziehung zu Alter und Geschlecht.

Es war notwendig, eine eingehende Untersuchung über den Kupfergehalt der Leber in Beziehung zu Alter und Geschlecht vorzunehmen, da über diesen Punkt Angaben in der Literatur vorliegen. *Lundegårdh*, der etwa 300 vollständige Ascheanalysen der Leber spektrographisch quantitativ nach einem von ihm selbst ausgearbeiteten Verfahren durchgeführt hat, kommt zu dem Ergebnis, daß der Kupfergehalt in der Leber der 41—60 Jahre alten Männer verhältnismäßig hoch ist, während Weiber geringere Werte zeigen. Er gibt ferner an, daß ein Fallen des Kupfergehaltes der Leber vom 61.—80. Jahre stattfindet. In der Altersgruppe von 0—20 Jahren soll der Kupfergehalt beim weiblichen Geschlecht stark überwiegen, zwischen 61—80 beim weiblichen Geschlecht viel geringer sein als beim männlichen. Diese Befunde können wir nun, es sei das hier vorweg genommen, nach keiner Richtung bestätigen. So untersuchten wir beispielsweise den Kupfergehalt der Leber bei drei sehr alten Individuen, deren Leber normal, auch morphologisch normal war und lediglich die dem Alter entsprechende senile Atrophie zeigte. Diese Fälle wurden selbstverständlich ebenfalls sorgfältig ausgewählt. In einem Fall, 91jähriger Mann, handelte es sich um eine allgemeine Senilität bei Prostatahypertrophie; im zweiten Fall, 92jährige Frau, ebenfalls um eine schwere allgemeine Senilität bei seniler

Demenz, im dritten um ein 84jähriges Weib mit Senilität, das durch Unfall zugrunde gegangen war. Die Kupfergehalte betrugen bei dem 91jährigen Mann 13 γ , bei der 92jährigen Frau 10 γ und bei der 84jährigen Frau 7 γ , d. h. also, daß die Kupferwerte nahe der oberen Grenze liegen und daß für das Alter von 80 und über 80 Jahren von einem Fallen des Kupfergehaltes nicht die Rede sein kann. Da wir also von vornherein Befunde aufzuweisen hatten, die mit den *Lundegardhs*chen nicht übereinstimmten, haben wir unser gesamtes Material in Altersgruppen eingeteilt und die Durchschnitte errechnet.

In der Einleitung hatten wir gesagt, daß wir die obere Normgrenze von 13 γ gewählt hatten, weil wir diese Kupfermenge als größte innerhalb einer Gruppe von tatsächlich normalen Individuen gefunden hatten. Wir haben daher unser gesamtes Material nach dem Kupfergehalt in drei große Gruppen eingeteilt: 1. Gruppe, normale Werte bis und mit 13 γ , 2. Gruppe: mittlere Werte bis und mit 40 γ , 3. Gruppe: hohe Werte über 40 γ . In allen Gruppen wurden die männlichen von den weiblichen Individuen getrennt. Von besonderer Bedeutung ist naturgemäß für die Beurteilung von Geschlechts- und Altersunterschieden die normale Gruppe, d. h. diejenige, in der wir alle Fälle ohne Rücksicht auf Lebererkrankungen zusammengefaßt haben, deren Kupfergehalt nicht über 13 γ im Gramm Substanz hinausging.

Dabei ergab sich, daß wir einen normalen Kupfergehalt in 149 Fällen von 315 gefunden haben. Die folgende Tabelle zeigt die Durchschnitte aller dieser Fälle nach Altersgruppen geordnet.

Tabelle 6.

Alter	Geschlecht	γ Cu
Fetus bis 5 Monate		—
5 Monate bis 15 Jahre		7,4
16 Jahre „ 40 „		8,4
41 „ „ 60 „		6,9
61 „ „ 80 „		6,1
Über 80 Jahre		6,8
		7,5
		8,0
		7,9
		9,2
		10,0

Es zeigt also Tabelle 6, daß vom 5. Monat an bei diesen insgesamt 149 Fällen, davon 99 männliche und 50 weibliche, der Durchschnitt mit den bei unseren normalen Fällen gefundenen von 7,5 γ Cu liegt. Lediglich die Altersgruppe über 80 Jahre läßt eine gewisse leichte, aber ganz unbedeutende Steigerung erkennen. Es möge hier schon

hinzugefügt sein, daß sich in dieser Tabelle 5 Fälle von Lebereirrhose befinden, die normale Kupferwerte aufweisen.

Die Untersuchung der Gruppe 1 ergibt also, daß bei Lebern mit normalem Kupfergehalt ein Geschlechtsunterschied nicht besteht, ein Altersunterschied insofern (im Gegensatz zu *Lundegardh*), als der Durchschnitt bei über Achtzigjährigen eher etwas in die Höhe geht.

In der 2. Gruppe mit mittleren Kupferwerten bis und mit 40 γ handelt es sich um 112 Fälle, 64 männlichen und 48 weiblichen Geschlechts. Die Durchschnittszahlen zeigt die Tabelle 7.

Tabelle 7.

Alter	Ge- schlecht	γ Cu	
Fetus bis 5 Monate	+ O O + O O + O O + O O +	24,1	
		28,0	
5 Monate bis 15 Jahre		18,9	
		16,6	
16 Jahre „ 40 „		18,4	
		17,2	
41 „ „ 60 „		20,8	Ohne Cirrhosen 19,3
		21,1	„ „ 21,0
61 „ „ 80 „		16,5	„ „ 16,6
		18,2	„ „ 15,8
Über 80 Jahre	+ O O +	16	(Nur 1 Fall)

Hier tritt selbstverständlich zuerst die Gruppe der Feten in Erscheinung, mit einem leichten Unterschied zugunsten des weiblichen Geschlechts. Vom 5.—15. Lebensjahr an stimmen die Durchschnittszahlen fast überein, zum mindesten ergibt sich auch in der Gruppe der mittleren Kupferwerte kein einheitlicher Geschlechts- oder Altersunterschied. In den Gruppen von 40—80 Jahre wurden die Durchschnitte auch noch ohne die Cirrhosen errechnet, doch finden sich hier keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Zahlen mit Cirrhosen.

Sehr eigenartig und charakteristisch wird das Verteilungsbild in der 3. Gruppe, derjenigen mit hohem Kupfergehalt der Leber über 40 γ . Hier finden sich in der Altersgruppe der Feten bis zu 5 Monate von den insgesamt 54 Fällen nicht weniger als 45 oder mit anderen Worten jenseits des 5. Lebensmonats haben wir Kupfergehalte über 40 γ unter den insgesamt 315 Fällen nur 9mal angetroffen. Die Durchschnitte bei den Feten liegen bei den männlichen bei 110,2 γ , bei den weiblichen bei 103 γ , also auch hier ist ein Geschlechtsunterschied nicht vorhanden.

Von den 9 Fällen jenseits des 5. Lebensmonats bis über 60 Jahre betreffen 6 Lebercirrhosen, die in dem folgenden Kapitel noch zu erörtern sind.

5. Über den Kupfergehalt von Lebercirrhosen.

Über den Kupfergehalt der Lebercirrhose ist bereits in zahlreichen Instituten gearbeitet, die Frage auch experimentell in Angriff genommen worden. Ich erinnere nur an die Arbeiten von *Askanazy* und seinen Schülern, von *v. Meyenburg* und *Robert*, von *Schönheimer*, *Herkel*, *Mallory*, *Kleinmann* und *Klinke* u. a. Es muß hervorgehoben werden, daß *White* in nichtcirrhotischen Lebern größere Kupfermengen findet, eine Angabe, die entweder durch Zufälligkeiten des Materials bedingt oder auf methodischen Fehlern beruhen muß und deshalb nicht weiter erörtert zu werden

braucht. In den Angaben der Literatur schwanken die Durchschnittskupferwerte bei den Cirrhosen in außerordentlich hohem Maße und Robert beispielsweise hebt hervor, daß sich bestimmte Beziehungen zu Alter, Geschlecht und Krankheitszustand nicht erkennen lassen.

Die folgende Zusammenstellung (Tabelle 8) bringt unsere Fälle von Lebercirrhose nach bestimmten Gesichtspunkten geordnet. Da wir für das vorige Kapitel eine Einteilung aller Fälle in Gruppen mit normalem Kupfergehalt, mittlerem und hohem Kupfergehalt durchgeführt hatten, haben wir das gleiche bei unseren Lebercirrhosen getan. Insgesamt wurden untersucht 25 Fälle verschiedener Lebercirrhosen, unter denen sich 5 Fälle weiblichen Geschlechts finden. Der Durchschnitt sämtlicher Fälle ergibt einen Kupfergehalt von 38,3 γ , alle Cirrhoseformen und Grade inbegriffen. Das deckt sich also mit der bekannten Tatsache der Steigerung des Kupfergehaltes bei der Lebercirrhose und es erübrigt sich, darauf einzugehen, ob diese Werte nun etwas höher oder tiefer liegen, als die in der Literatur niedergelegten, da sich der Durchschnitt natürlich bei der geringen Zahl der Gesamtfälle durch Einzelfälle mit ungewöhnlich hohem Kupfergehalt erhöht. Die folgende Tabelle ergibt, daß zunächst einmal Lebercirrhosen, und zwar auch vollausgebildete typische *Laennecsche* Cirrhosen vorkommen, deren Kupfergehalt normal ist. Immerhin überwiegen in dieser ersten Gruppe doch beginnende Lebercirrhosen, sowie Fälle, die nach dem histologischen Bild als Kombinationen von Stauung mit echter Cirrhose aufgefaßt werden mußten. Die größte Zahl von Cirrhosen gehört zu der Mittelgruppe, deren Kupfergehalt zwischen 14 und 40 γ liegt. Hier finden wir auch eine schwere Pigmentcirrhose bei Bronzediabetes, deren Kupfergehalt nur 19 γ beträgt, was besonders mit Bezug auf die *Mallorysche* Theorie der Entstehung der Pigmentcirrhose hervorgehoben werden muß. Es ist also nicht richtig, daß sich die Pigmentcirrhosen durch ungewöhnlich hohe Kupferwerte auszeichnen, vielmehr können, wie dieser Einzelfall zeigt, die Kupferwerte nieder sein und es ist ja bekannt, daß *Wegelin* einen Fall von Pigmentcirrhose ohne jede Kupfersteigerung beobachtet hat.

Die Gruppe mit den hohen Kupferwerten zeigt überwiegend *Laennecsche* Cirrhosen und einen Fall von biliärer Cirrhose bei einem einjährigen Knaben. Es braucht nicht näher auf die Einzelfälle eingegangen zu werden, da alles Wesentliche in der Tabelle niedergelegt ist. Es soll hier nur zusammenfassend betont werden, daß unter diesen 25 Fällen völlig ausgebildete *Laennecsche* Cirrhosen mit normalem Kupfergehalt und solche mit einem Kupfergehalt von 180 γ gefunden wurden. Die sämtlichen Lebern wurden eingehend histologisch untersucht, um festzustellen, ob sich irgendeine Beziehung zum histologischen Bild ergeben könne. Das ist aber nicht der Fall. Ich habe insbesondere auf den Grad der Verfettung und die Art der Verfettung geachtet, ohne daß sich hier irgendein Unterschied ergeben hätte. Auch da seien zwei Beispiele noch

Tabelle 8.

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter	Ge-schlecht	Diagnose	γ Cu
<i>Lebercirrhosen mit normalem Cu-Wert — 13 γ.</i>					
1	494/33	71	♂	Kombinierte Stauung mit echter Cirrhose	11,8
2	577/33	61	♂	Beginnende echte Cirrhose	8
3	578/33	57	♂	Kombinierte Stauung, beginnende Cirrhose	9
4	692/33	68	♂	Hypertrophische Cirrhose	11
5	654/33	66	♂	Typus <i>Laennec</i> sche Cirrhose	11
6	917/33	35	♂	Beginnende Cirrhose	5
<i>Lebercirrhosen mit mittelhohem Cu-Wert — 40 γ.</i>					
7	438/33	63	♂	Schwere Cirrhose v. <i>Laennec</i> -Typ	21
8	468/33	60	♂	Hämochromatotische Cirrhose, Bronze-	19
9	435/33	47	♂	Verfett. schwerste <i>Laennec</i> -Cirrhose diabetes	26
10	528/33	43	♂	Hypertrophische Cirrhose	20
11	543/33	73	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	16
12	588/33	70	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	15
13	629/33	54	♂	Typische <i>Laennec</i> -Cirrhose	30
14	688/33	60	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	19
15	756/33	75	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	16
16	658/33	62	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	14
17	1006/33	48	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose (alte Dystrophie?)	24
18	1007/33	47	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	20
19	25/34	80	♂	Cirrhose	40
<i>Lebercirrhose mit hohem Cu-Gehalt: über 40 γ.</i>					
20	270/28	1	♂	Biliäre Cirrhose	65
21	808/33	55	♂	Typische <i>Laennec</i> -Cirrhose	165
22	779/33	52	♂	Typische <i>Laennec</i> -Cirrhose	180
23	E. 2687/33	56	♂	Typische <i>Laennec</i> -Cirrhose	120
24	855/33	68	♂	Schwerste hämosid. Cirrhose	45
25	1020/33	40	♂	<i>Laennec</i> -Cirrhose	50

hervorgehoben, eine typische schwerst verfettete feingranulierte Säuferrcirrhose mit einem Kupfergehalt von 26 γ, eine typische *Laennec*-Cirrhose eines Säufers mit 165 γ, die gleichfalls starke Verfettung zeigte und eine typische *Laennec*-Cirrhose ohne Verfettung der Leber mit 180 γ Cu-Gehalt. Diese ungeheuer wechselnden Mengen sprechen nun dafür, daß die Kupferspeicherung bei den Lebercirrhosen in der Leber nicht eine Angelegenheit des Kupferstoffwechsels darstellt, sondern eine Angelegenheit der verringerten Ausscheidung vielleicht auch Zufuhr. In dieser Anschauung werde ich bestärkt durch die quantitativen Kupferbestimmungen anderer Organe, außer der Leber, vor allem der Milz, über die noch später berichtet werden soll. Auch das Bestehen eines Ikterus mehr oder weniger hohen Grades hat keinen Einfluß auf den Gehalt der Leber an Kupfer. Früher untersuchte Fälle von Lebercirrhose seien hier kurz noch einmal zitiert. In einem Fall, den ich der Lebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Winteler*-Kaunas verdanke, handelt es sich um eine kongenitale Cirrhose bei einem 6 Monate alten Kind, bei dem sich in der Leber 61 γ Cu nachweisen ließen. Diese Zahl deckt sich

fast genau mit der in unserer Tabelle angegebenen von 65 γ bei einem 1jährigen Knaben ebenfalls mit biliärer Cirrhose. In einem Fall von *Wilsonscher* Erkrankung (S. 122/31) 49jährige Frau, betrug der Kupfergehalt 94 γ Kupfer im Gramm Formolsubstanz. Diese Zahl gehört keineswegs zu den ungewöhnlich hohen, da wir, wie wir das aus der Tabelle sehen, in 3 Fällen von typischer *Laennecscher* Cirrhose Kupfergehalte weit über 100 bis fast 200 γ beobachtet haben.

6. Die Krankheiten außer Lebercirrhose und ihre Beziehungen zum Cu-Gehalt der Leber.

Kaum ein anderes zeigt wie dieses Kapitel, wie sehr uns die Grundlagen zur Beurteilung von Fragen des Schwermetallstoffwechsels fehlen. Ich habe unsere sämtlichen Fälle ohne die Lebercirrhose wiederum in die drei großen Gruppen der normalen Werte bis 13 γ Cu, der Mittelwerte bis 40 γ und der hohen Werte über 40 γ Cu zusammengestellt.

Da sich in dieser fortlaufenden Zusammenstellung zunächst einmal gar keine Regel aufstellen ließ, war es notwendig, einzelne Krankheitsbilder herauszugreifen und zu sehen, ob die Zusammenstellung der Cu-Werte der Leber bei solchen Erkrankungen irgendein besonderes Ergebnis habe. Vorher mag noch betont werden, daß wir außer den Cirrhosen in einer großen Anzahl von Fällen den Versuch gemacht haben, zwischen dem morphologischen Bild der Leber, insbesondere der Verfettung und der Stauung Beziehungen zu dem Kupfergehalt herauszufinden. Davon aber kann keine Rede sein. Niedere und hohe Kupfergehalte innerhalb der Grenze der Norm wechseln, ohne daß sich irgendein Anhaltspunkt für die Verschiedenartigkeit ergeben hätte. Schwerste Stauungsatrophien zeigen einmal niedere, einmal höhere Werte innerhalb der Normalgruppe, schwerste Fettlebern das gleiche. So schien es wichtiger zu sein, einmal herauszusuchen, bei welchen Krankheitszuständen wir Kupferwerte der Leber finden, die über die Grenze von 13 γ hinausgehen, d. h. also sich vielleicht zwischen 13 und 40 γ und über 40 γ finden. Es stellte sich dann heraus, daß in der Gruppe der Mittelwerte sich eine große Anzahl findet, die nahe an 13 γ liegen und die ebenfalls nicht zu besonderen Krankheitsbildern oder besonderen morphologischen Befunden in Beziehung gesetzt werden können. Immerhin ist die Zahl dieser Mittelwerte, verglichen mit der der normalen Werte, erheblich geringer. Es war selbstverständlich, die ganze Gruppe der Feten und Kinder bis 5 Monate herauszunehmen, da wir ja gesehen hatten, daß für diese Gruppe eine Erhöhung innerhalb der Mittelwerte die Norm darstellt. So stehen 143 Sektionsfällen, bei denen die Leber bis 13 γ Cu enthält (93 Männer, 50 Weiber), in der mittleren Gruppe nur 57 (34 Männer, 23 Weiber), und in der höchsten Gruppe ohne Feten und Cirrhosen nur noch 3 Fälle entgegen. Da fiel es zunächst auf, daß unter diesen 3 Fällen mit hohem

Kupfergehalt zwei Phthisen waren, im einen Fall eine akute Phthise (in der Leber einzelne Miliartuberkel, die aber bedeutungslos sind), bei einem 34jährigen Mann, bei dem die Leber 60 γ Cu enthielt, ein zweiter Fall eines 26jährigen Weibes, ebenfalls mit akuter Phthise, bei der die Leber 95 γ Cu enthielt. Dieses Ergebnis führte uns dazu, eine Anzahl von verschiedenen Krankheiten aus unseren Tabellen herauszuziehen und auf den Kupfergehalt hin zu untersuchen. Wir begannen mit Fällen von Tuberkulose, und zwar sowohl Lungentuberkulose als auch schweren exsudativen Formen von Urogenitaltuberkulose, Darmtuberkulosen, allgemeiner miliarer Tuberkulose mit Meningitis. Dabei stellte sich heraus, daß bei der Untersuchung von insgesamt 39 schweren Tuberkulosefällen ein Durchschnitt von 15,4 γ Cu zu finden war. Dieser Durchschnitt liegt nun ganz deutlich höher als der Durchschnitt der normalen Leber, wie wir ihn fanden und wie er in der Literatur festgelegt ist. Und tatsächlich erkennen wir, wenn wir die Fälle im einzelnen untersuchen, daß sich eine ganze Reihe darunter finden, bei denen der Kupfergehalt der Leber nicht nur wenig, sondern ganz wesentlich erhöht ist. Wenn wir etwa sagen, daß eine Cu-Menge von 20 γ eine deutliche Erhöhung des Kupfergehaltes darstellt, so finden sich unter den 39 Fällen von Tuberkulose 9, deren Lebern 20 und mehr als 20 γ Cu enthalten, darunter die zwei schon erwähnten mit 60 und 95 γ Cu, einer mit 40, einer mit 30 γ , der Rest zwischen 20 und 30 γ . Daneben aber ist nicht zu bestreiten, daß sich auch eine Anzahl Fälle mit normalen Kupferwerten finden, ja sogar darüber hinaus haben wir Fälle von Tuberkulose, bei denen der Kupfergehalt auffallend niedrig, nämlich in 3 Fällen nur 2 und in 3 Fällen nur 3 γ Cu betrug. Dieser Befund spricht meines Erachtens unbedingt dafür, daß wir bei den Tuberkulosen, und zwar insbesondere bei den exsudativen Formen der Lungentuberkulose Störungen des Kupfergehaltes der Leber finden, die einmal minimale Mengen, ein andermal deutliche Steigerung zeigen können, und die Steigerung überwiegt doch so beträchtlich, daß der Durchschnitt etwa das Doppelte des normalen Kupfergehaltes ergibt. Außerordentlich interessant ist es, wenn man eine Altersgruppierung vornimmt. Bei den Tuberkulosen zwischen 5 Monate und 25 Jahren (6 Fälle) ergibt sich ein Durchschnitt von 12,8 γ Cu, in der Jahresgruppe von 26—40 Jahren (15 Fälle) ein Durchschnitt von 23 γ , in der Jahresgruppe über 41 Jahren (18 Fälle) ein Durchschnitt von 9,7 γ Cu im Gramm Lebergewebe. Dabei ist es aber keineswegs so, daß etwa Altersphthisen jenseits des 60. Jahres besonders niedere Werte zeigen, vielmehr finden wir bei 7 Fällen von Tuberkulose jenseits des 60. Lebensjahres 4, die, wenn auch nur wenig, über der Höchstgrenze der Norm liegen. Es geht also doch, wie mir scheint, eindeutig aus unseren Untersuchungen hervor, daß bei der tödlichen Tuberkulose im ganzen genommen, und zwar insbesondere bei den exsudativen Formen, *eine Steigerung des Leberkupfergehaltes in unserem*

Material unzweideutig vorhanden ist. Diese findet sich ganz ausgesprochen zwischen dem 26. und 40. Altersjahr, wo sie 23γ Cu beträgt.

Des weiteren haben wir aus unserem Material 16 schwere diffuse grobtropfig verfettete Fettlebern herausgesucht, und zwar Fälle, in denen weder ein Diabetes noch eine Cirrhose noch Potatorium bestand. Bei diesen 16 Fällen ließ sich ein Durchschnitt von $9,9 \gamma$ Cu berechnen, eine Erhöhung gegenüber der Normalzahl, die zu gering ist, um irgendwelches Gewicht darauf zu legen. Bei Fettlebern also sehen wir keine Erhöhung des Kupfergehaltes.

Auch bei Stauungslebern schweren Grades, von denen wir 30 Fälle zusammengestellt haben, findet sich ein Wert von 10γ Cu als Durchschnitt, den ich gleichfalls nicht als Erhöhung werten möchte.

Im folgenden sollen noch ein paar Krankheitsgruppen herausgehoben werden, von denen wir selbstverständlich nur einzelne Beispiele in unserem Material haben, die aber im einzelnen doch gelegentlich einen Schluß zulassen. Es seien zuerst ein paar Erkrankungen der Leber selbst außer der Cirrhose angeführt. In 3 Fällen von Leberdystrophie eine im subakuten roten Stadium, eine im Stadium der subchronischen Dystrophie, eine mit knotigen Hyperplasien ergeben 4 bzw. 15 und 18γ Cu. Bei der subakuten Dystrophie sehen wir also einen normalen Kupfergehalt von 4γ , während wir in den beiden Fällen von Dystrophie, in denen eine vermehrte Bindegewebsbildung vorhanden war, eine Steigerung (15 bzw. 18γ) zu beobachten war. Es liegt mir fern, aus diesen wenigen Zahlen einen Schluß zu ziehen, es sollte aber doch vermerkt werden, daß in den späteren mit Vernarbung einhergehenden Stadien eine Steigerung in beiden Fällen gegeben war.

In einer weiteren Gruppe stellten wir schwere Ikterusfälle zusammen, ohne daß dabei Cirrhosen vorhanden gewesen wären. Es handelt sich um 10 Fälle, bei denen sich ein Durchschnittswert von $10,1 \gamma$ Cu ergab, also wiederum ein Wert, der nicht als wesentliche Steigerung gedeutet werden darf.

Interessant erscheint es, Fälle von ausgesprochener Speicherung der Leber mit Stoffwechselprodukten zu untersuchen. Diese Fälle seien nur im einzelnen angeführt. In einem Fall von *Niemann-Pickscher* Erkrankung bei einem 2 Jahre alten Knaben fanden sich 40γ Cu, also eine deutliche Erhöhung. Im Gegensatz dazu zeigte ein $1\frac{1}{4}$ jähriges Mädchen mit einer mächtigen Lebervergrößerung bei Glykonspeicherkrankheit nur einen Kupfergehalt von 6γ .

Bei Leberamyloid fanden wir einmal 9, einmal 8γ Cu, also Zahlen, die durchaus innerhalb des normalen Bereichs liegen. Ob man bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung annehmen darf, daß der hohe Kupfergehalt noch aus der Fetalperiode stammt und erhalten geblieben ist oder ob er mit der Erkrankung zusammenhängt, läßt sich natürlich nicht entscheiden. Die Beobachtung sollte nur registriert werden.

Des weiteren untersuchten wir den Kupfergehalt von Lebern in 3 Fällen von Gravidität und Puerperium und fanden bei einer Gravidität im 5. Monat einen Kupfergehalt von 19 γ , also eine Erhöhung. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß es sich hier um eine Phthise handelte. Bei einer puerperalen Peritonitis fanden wir 19 γ , bei einem Abort des 6. Monats 16 γ . Diese Befunde sprechen doch dafür, daß in Übereinstimmung mit der Erhöhung des Kupfergehaltes im Blute bei Schwangeren eine Erhöhung des Leberkupfergehaltes einhergeht.

Weiterhin wurden Fälle von Urämie zusammengestellt, die einen Durchschnittskupfergehalt von 9,9 γ ergaben. *Sheldon* und *Ramage* haben angegeben, daß sie in einem Fall von Urämie einen erhöhten Kupfergehalt gefunden haben. Das gilt für unser Material nicht. Der Durchschnittskupfergehalt der untersuchten Fälle liegt nur wenig über der Norm. Den höchsten Kupfergehalt, den wir fanden und den einzigen, der über die Norm hinausgeht, waren 17 γ Cu. Für unser Material müssen wir also sagen, daß bei der Urämie Erhöhungen des Kupfergehaltes vorkommen, daß man aber generell von einer Erhöhung des Kupfergehaltes der Leber bei der Urämie nicht zu sprechen berechtigt ist.

Die Untersuchung von 6 Diabetesfällen ergibt einen Durchschnitt von 6,5 γ Cu, also völlig normale Zahlen.

Bei Blutkrankheiten (2 Fälle) von sekundärer Anämie und Anämie von *Biermerschem* Typus ergaben sich völlig normale Kupferwerte der Leber.

Bei Vergiftungen verschiedenster Art ergab sich eine, wenn auch ganz unbedeutende Steigerung bei Veronal und Dialvergiftungen (14, 15 und 16 γ), die aber nur kaum über der Norm liegen. Bei CO-Vergiftungen und in einem Falle von chronischer Bleivergiftung waren die Zahlen normal, bei der letzteren mit 2,5 γ eher niedrig.

Die Untersuchung einer Gruppe von 9 Infektionskrankheiten (septische Infektionen, Lymphogranulomatose, Pneumonie, Lungenabscesse, Erysipel, Endokarditis, Meningitis) ergaben einen Durchschnitt von 10 γ Cu, also etwas über der Normalzahl, aber innerhalb der Grenze der Norm.

Zum Schlusse dieses Kapitels sei noch eine Aufstellung angeführt über den Kupfergehalt der Leber beim Vorhandensein von Gallensteinen. Auch hier wurden Fälle von Lebercirrhose selbstverständlich ausgeschlossen. Der Durchschnitt von 10 Fällen ergibt 11,3 γ . Dieser leicht erhöhte Durchschnitt ist zurückzuführen auf einen Fall mit 18 γ Cu in der Leber bei einer Pachymeningitis haemorrhagica interna. Aber auch hier ist ja zu sagen, daß der Durchschnitt immer noch innerhalb der Grenze des Normalen liegt.

7. Über den Kupfergehalt menschlicher Organe außer der Leber.

Bezüglich des Kupfergehaltes der Milz liegen Angaben in der Literatur vor, die ziemlich weit auseinandergehen.

So gibt *White* Zahlen an, die umgerechnet etwa 20 γ im Gramm Feuchtgewicht bedeuten würden. Im Gegensatz dazu findet *Herkel* in einem Fall 1,81 γ , im anderen 2,78 γ Cu im Gramm Milz. Die Untersuchungen von *Benoit* kommen zu dem Ergebnis, daß unter 34 Fällen, 18, d. h. mehr als die Hälfte der Milzen kupferfrei sind. In den ersten Lebenswochen dagegen fand *Benoit* das Kupfer regelmäßig in der Milz, gelegentlich sogar beträchtliche Steigerungen. Die Schwankungen, die *Benoit* gebracht hat, beziehen sich nur auf die Linienintensität, und wir haben an anderer Stelle bereits festgestellt, daß die Absolutintensität der Linien von so viel Faktoren abhängig ist, daß auch eine Schätzung bis zu einem gewissen Grad unsicher erscheint. *Benoit* kommt zu dem Ergebnis, daß die Milz des Erwachsenen häufig kupferfrei ist, des Säuglings parallel zu den Befunden der Leber auffallend hohe Kupferwerte zeigt. Wir haben schon in der Einleitung betont, daß wir nicht glauben, daß es im menschlichen Körper kupferfreie Organe gibt. Wir sind zu dieser Überzeugung gekommen auf Grund der Tatsache, daß wir in extrem seltenen Fällen einmal eine Milz kupferfrei fanden, bei der Untersuchung anderer Stellen derselben Milz aber Spuren von Kupfer nachweisen konnten. Die Menge, die wir als Spuren bezeichnen, liegen unter 0,1 γ . Wenn wir in einer Milz beispielsweise 0,1 γ Cu im Gramm Substanz finden, so wäre das bei einem Organ von 100 g Gewicht 10 γ im ganzen Organ. Daß *Benoit* in 18 Fällen in Milzen Cu spektrographisch nicht nachweisen konnte, ist also offenbar nur eine Frage der Anregung. Unsere verbesserte Funkenanregung erlaubt es uns, praktisch in jedem menschlichen Organ den Kupfernachweis zu erbringen.

Wir untersuchten im ganzen 120 Milzen und fanden einen Durchschnitt von 2,6 γ Cu im Gramm Substanz. Dieser Durchschnitt zeigt, da wir alle Fälle, auch Lebercirrhosen mit hohem Kupfergehalt, auch Feten mit höchsten Kupfergehalten der Leber in diesem Material haben, daß die Milz tatsächlich ein ausgesprochen kupferarmes Organ ist. Die Menge, die wir unter diesen 120 quantitativen Kupferuntersuchungen der Milz fanden, schwanken zwischen einer Spur, d. h. einer unter 0,1 γ liegenden Menge, während die höchste gefundene Kupfermenge im Gramm Milz 10 γ betrug. Daraus ergibt sich, daß wir in der Milz niemals, auch nicht bei Kupferwerten über 200 γ im Gramm Leber, auch nur annähernd so hohe Werte bekommen wie in diesem Organ, im Gegenteil, der Höchstwert des Kupfergehaltes der Milz liegt noch unter der Höchstgrenze des Normalgehaltes der Leber.

Tabelle 9.

Fetus bis 5 Monate γ Cu		5 Monate bis 15 Jahre γ Cu		16–40 Jahre γ Cu		41–60 Jahre γ Cu		61–80 Jahre γ Cu		über 80 Jahre γ Cu
Durchschnitt	3,8	1,86		1,45		2,3		1,7		1,5
♂	3,4	♂	1,6	♂	1,8	♂	2,2	♂	1,5	
♀	4,2	♀	1,9	♀	1,1	♀	2,4	♀	1,9	

Nun war es selbstverständlich notwendig, das Milzmaterial nach verschiedenen Gesichtspunkten zuzuordnen. Diese Gesichtspunkte sind die folgenden: einmal wurden Altersgruppen aufgestellt, entsprechend denen, wie wir sie bei den Leberuntersuchungen gewählt hatten, zweitens wurde eine Geschlechtertrennung vorgenommen, um zu sehen, ob irgendwo

Unterschiede im Kupfergehalt der Milz zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht vorhanden waren; drittens wurden Milzanalysen in Beziehungen gesetzt zu Leberanalysen des gleichen Falles mit abnorm hohen Kupferwerten; viertens wurden die Milzwerte bei einer Reihe von Lebercirrhosen bestimmt.

Die Tabelle 9 gibt die Antwort auf die beiden erstgestellten Fragen. Wir sehen bei der Altersverteilung, daß der Durchschnittskupfergehalt der Milzen ein außerordentlich niedriger ist. Lediglich in der Gruppe der Feten bis 5 Monate findet sich eine leichte Erhöhung, die dadurch bedingt ist, daß wir in dieser Gruppe öfter einmal höhere Milzwerte (zwischen 7 und 10 γ) finden. Schon vom 5. Monat an haben wir einen Durchschnitt des Kupfergehaltes der Milz, der nur in ganz geringen Grenzen schwankt und der keinerlei Altersunterschiede aufweist. Die Trennung der Geschlechter zeigt das gleiche, daß in der Fetalperiode eine leichte Steigerung des Kupfergehaltes, vom 5. Lebensmonat an keinerlei Geschlechtsunterschiede irgendwie in Betracht zu ziehen wären. Nachdem wir gesehen hatten, daß der Durchschnitt aller Fälle von 2,6 γ wesentlich bedingt ist durch Steigerung des Kupfergehaltes der Milz in der Fetalperiode, haben wir für die Zeit jenseits des 5. Lebensmonats noch einmal den Durchschnitt aller Fälle herausgerechnet, dabei eine Kupfermenge von 1,76 γ Kupfer gefunden. Wir sehen also, daß der Durchschnittskupfergehalt der Milz alle Krankheitsfälle, die Veränderung des Kupfergehaltes der Leber inbegriffen, gleichmäßig 1,76 γ pro Gramm Milzgewicht beträgt.

Die 3. Frage, ob sich irgendwelche Beziehungen zwischen Milzkupfergehalt zu besonders hohen Lebergehalten ergibt, läßt sich verneinen. Dies gilt insbesondere auch für die Fetalperiode, und die Tabelle 10 beweist dies, selbstverständlich nur an ein paar Beispielen.

Von der Darstellung erhöhter Kupfergehalte der Leber neben Kupfergehalten der Milz in den späteren Lebensaltern haben wir abgesehen, weil wir regelmäßige Erhöhungen des Milzkupfergehalts nicht finden.

Wir kommen daher gleich zur Besprechung des Kupfergehaltes der Milz bei Lebercirrhosen.

Die Tabelle 11 zeigt zunächst ebenfalls, daß eine Parallelität des Kupferanstieges nicht besteht. Wohl könnte man zuerst annehmen, daß die Steigerung bei 4

bzw. 6 γ Cu in der Milz mit der bei 165 und 180 γ in der Leber in Beziehung stehe, wir finden dann aber die gleichen Kupfergehalte der

Tabelle 10.

Fetus bis 5 Monate		Fetus bis 5 Monate	
Milz γ Cu	Leber γ Cu	Milz γ Cu	Leber γ Cu
1	180	1	15
1	120	1	30
2	190	4	40
8	19	6	250
10	20	6	200
		10	180

Tabelle 11. Lebercirrhosen.

Milz γ Cu	Leber γ Cu	Milz γ Cu	Leber γ Cu
2	5	6	180
1,5	50	4	20
3	19	6	24
4	165	4	40

Milz mit eher niedrigen Kupferwerten der Leber. Immerhin ergibt sich beim Errechnen des Durchschnittes aller 8 Cirrhosen doch eine Steigerung des Kupfergehaltes der Milz auf einen Durchschnitt von 3,8 γ , der also ungefähr der Steigerung im Fetalalter entspricht.

Abgesehen von der Milz haben wir in einer größeren Zahl von Fällen den Kupfergehalt der *Lungen* untersucht. Bei der Besprechung dieses Organs können wir uns kurz fassen. Es wurden untersucht insgesamt 64 Lungen auf ihren Kupfergehalt, die einen Gesamtdurchschnitt von 2,5 γ Cu ergeben. Ohne Feten bis zum 5. Lebensmonat war der Durchschnitt 2,3 γ , so daß sich also eindeutig ergibt, daß ein nennenswerter Unterschied zwischen dem Kupfergehalt der Lunge des Erwachsenen und des Feten nicht besteht. Rechnet man den Durchschnitt bei den Feten für sich aus, so liegt er etwas höher bei 3,7 γ Cu im Gramm Substanz.

Wir haben bei den Lungen auch ein paar Einzeluntersuchungen gemacht um zu sehen, ob der Kupfergehalt in pneumonisch verdichtetem Gewebe bei echten croupösen Pneumonien wechselt und sich von dem nichtverdichteten Organteile unterscheidet. Das ist nicht der Fall. Wir finden in einem Falle von tödlicher croupöser Pneumonie im croupösen verdichteten Gewebe 6 γ , und die gleiche Menge im lufthaltigen Lungengewebe. An sich ist 6 γ für die Lunge ein hoher Kupferwert, doch hängt dies nicht mit der Pneumonie zusammen, denn in einem anderen Fall fanden wir beispielsweise 0,7 γ Cu im verdichteten, 0,5 γ im nichtverdichteten Lungengewebe. Bei der Tuberkulose findet sich in der Lunge keine Erhöhung des Kupfergehaltes. Es finden sich auch keinerlei Unterschiede zwischen käsigpneumonischen Bezirken, alten Prozessen und

nichtbefallenem Lungengewebe derselben Lunge.

Nach dem gleichen Prinzip wurde eine Anzahl von *Nieren* auf ihren Kupfergehalt hin untersucht, und zwar im ganzen 44 Fälle. Der Durchschnitt aller Fälle beträgt bei der Niere 2,98 γ , der der

Tabelle 12.

Diagnose	γ Cu
Nephrose bei Sepsis	3
Amyloidose der Niere	1,5
Subakute Glomerulonephritis	0,6
Chronische Glomerulonephritis	0,3
Leichtere Arteriosklerose der Niere	6
Arteriosklerose, Schrumpfniere	4
Tuberkulöse Schrumpfniere	8

Fetalniere liegt nur ganz wenig höher bei 3,8 γ Cu. Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern bestehen in keiner Altersstufe. Die Grenzwerte, die wir, Feten miteingerechnet, gefunden haben, liegen zwischen 0,3 γ und 15 γ bei einem einzelnen Fall eines Feten.

Auch hier haben wir festgestellt, daß irgendwelche Beziehungen zur Lebercirrhose nicht bestehen. Weder bei der Pigmentcirrhose noch bei der *Laennec'schen* Cirrhose fanden wir einen gesteigerten Kupfergehalt, selbstverständlich war es interessant, einmal den Kupfergehalt bei verschiedenen Nierenerkrankungen zu bestimmen. Die vorstehende kleine Tabelle gibt die Ergebnisse.

Da es sich um einzelne Fälle handelt, lassen sich natürlich bindende Schlüsse nicht ziehen. Zweifellos als hoch zu bezeichnen ist der Wert von 8γ bei einer tuberkulösen Schrumpfniere. Dieser Wert kommt bei allen unseren Fällen nur einmal bei einer Fetalniere vor. Wir haben den gleichen Wert aber einmal gefunden in einem Vergiftungsfall bei einem $10\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, den ich als eine Kupfersulfatvergiftung angesprochen habe. Es finden sich in diesem Falle ebenfalls 8γ Kupfer in der Niere, während die Leber nur 5γ Kupfer zeigte. In dem Fall der tuberkulösen Schrumpfniere mit 8γ Cu ist der Kupfergehalt der Leber, wie wir das bei Tuberkulosen ja festgestellt haben, ebenfalls gesteigert und beträgt 20γ . Da in diesem Fall auch der Kupfergehalt der Milz etwas über dem Durchschnitt liegt, nämlich bei 4γ Kupfer, möchte ich den vorsichtigen Schluß ziehen, daß das Organkupfer bei tuberkulösen Prozessen ebenfalls leichte Steigerung aufweisen kann. In allen unseren untersuchten Fällen bleibt aber der Nierenkupfergehalt stets unter dem der Leber. Darauf sei hier mit Nachdruck hingewiesen, weil im Gegensatz dazu in dem erwähnten Fall von fraglicher Kupfersulfatvergiftung dieses Verhältnis ein umgekehrtes ist und weil, wie uns experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, die Umkehrung dieses Verhältnisses nicht gleichgültig ist.

Ein Paar einzelne Untersuchungen wurden dann auch über den *Kupfergehalt anderer Organe* gemacht, und zwar einzelne Untersuchungen von Herz, Gehirn, Pankreas, Haut und Knochen. Die Kupferwerte bei diesen Organen liegen bei dem Herzen zwischen 1 und 2γ , beim Gehirn zwischen 1 und 6γ , bei dem Pankreas zwischen 2 und 4γ , beim Knochen zwischen 1 und 5γ , bei der Haut um 1γ herum. Die Zahl der Untersuchungen ist nicht groß, sie sei der Vollständigkeit halber hier angeführt, und da wir auch bei nichtregistrierten Untersuchungen niemals in den genannten Organen irgendwelche größeren Schwankungen des Kupfergehaltes begegnet sind, haben wir von einer weiteren systematischen Untersuchung abgesehen. Dagegen schienen uns systematische Untersuchungen an einem andern Organ notwendig zu sein — am Auge. Ich konnte durch spektrographische Untersuchung an Bulben von 2 Fällen mit *Kayser-Fleischerschem Ring* bei hepatolentikulärer Degeneration einwandfrei zeigen, daß das Pigment silberfrei war, in beiden Fällen dagegen fand sich Kupfer, und in dem einen war es möglich, die quantitative Kupferbestimmung durchzuführen. Diese ergab ungewöhnlich große Kupfermengen, insbesondere im vorderen Abschnitt des Bulbus, der den *Kayser-Fleischerschen Ring* enthielt. Dieser vordere Abschnitt des Bulbus enthielt 70γ Cu, der hintere 45γ Cu, die Linse 54γ Cu. Dieser Befund war die Veranlassung, einmal systematische Untersuchungen über den Metallgehalt normaler und fetaler Augen anzustellen. Die Untersuchung, die von *Trachslers* durchgeführt wurde, hatte folgende Ergebnisse (hier sei nur auf den Kupfergehalt, nicht auf die andern gefundenen Metalle eingegangen):

Es zeigte sich, daß das menschliche Erwachsenenauge regelmäßig Kupfer enthält in Mengen, die zwischen 0,4 und 16,6 γ Cu im Gramm Substanz schwanken. Bei Berufen der Metallarbeiterbranche (Gießler, Schmiede, Metallarbeiter) war der Kupfergehalt des Auges erhöht. In 3 Fällen *Laennec'scher* Lebercirrhose dagegen war die Kupfermenge im Bulbus nicht vermehrt.

Die Untersuchungen an Fetenäugen ergaben eine deutliche Erhöhung des Kupfergehaltes. Die Werte schwanken zwischen 0,22 und 27,7 γ Cu, in 14 von 27 Fällen liegen die Werte über 3 γ Cu im Gramm Substanz.

Kupferwerte, wie ich sie in dem oben erwähnten Falle von *Wilson'scher* Krankheit fand, hat *Trachsler* nie beobachtet. Die Werte liegen um das Hundertfache des Normalwertes. Wir dürfen also annehmen — um so mehr als *Vogt* in einem Bulbus von *Wilson'scher* Krankheit ebenfalls eine beträchtliche Kupfersteigerung fand, daß die Kupfervermehrung im Bulbus bei dieser Erkrankung der Steigerung des Leberkupfergehaltes parallel geht, im Gegensatz zu anderen Lebercirrhosen. Bei der geringen Zahl der bisher quantitativ untersuchten Bulbi bei hepatolentikulärer Degeneration sind selbstverständlich weitere Untersuchungen notwendig.

8. Über den Kupfergehalt tierischer Organe.

Es liegen im ganzen Untersuchungen verschiedener Organe von 11 Tieren vor, die uns zur Untersuchung zugewiesen wurden. Da das

Tabelle 13.

Lfd. Nr.	Tier	Organ	Diagnose	γ Cu
1	Hahn	Leber	Enteritis	3
2	Bär	Leber	Lungentuberkulose	5
3	Malayenbär	Leber	Infektiöse Bißwunden	4
4	Moufflon	Leber	Magendarmkatarrh	60
5	Schimpanse	Leber	Erschossen wegen Bösartigkeit	4
		Milz		5
6	Känguruh	Leber	Hämorrhagische diphtherische	25
		Milz	Colitis	1—2
		Niere		2
		Lunge		1
7	Sikahirsch	Leber	Miliare Lungenabscesse,	14
		Milz	Parasit?	9
		Lunge		5
8	Zebra	Leber	Ileus	6,5
		Milz		2
		Niere		3
9	Dromedar	Leber	Myokarditis	21
		Milz		1
		Lunge		5
10	Moufflon	Leber	Unfall, Rippenfrakturen	7
		Milz		5
		Lunge		5
11	Teerkaninchen	Leber		4
		Milz		1
		Niere		4

Material natürlich viel zu klein ist, um etwas über den Kupfergehalt der Organe bei bestimmten Tierarten auszusagen, habe ich das Material nur in Form einer Tabelle zusammengestellt.

Irgendwelche weiteren Schlüsse daraus zu ziehen, ist noch nicht möglich. Der Vollständigkeit halber aber und um anderen Untersuchern Anhaltspunkte zu geben, sei die Tabelle angeführt. Vielleicht sei das eine hervorgehoben, daß wir Gelegenheit hatten, Leber und Milz eines völlig gesunden, wegen Bösartigkeit erschossenen Menschenaffen, eines Schimpansen zu untersuchen, der einen Kupfergehalt der Leber von 4 γ , der Milz von 5 γ aufwies. Es ist also kein Zweifel, daß wir bei diesem Tier Werte haben, die durchaus mit denen des Menschen in Parallele zu setzen sind.

Eingehendere Untersuchungen wurden von *Trachsler* über den Kupfergehalt tierischer Augen gemacht, vor allem an Rinderaugen. Die Größe des Bulbus dieser Tiere läßt es zu, daß wir mit unserer Methode die einzelnen anatomischen Bestandteilen des Bulbus getrennt untersuchen konnten. Dabei ergaben sich interessante Befunde besonders an der Linse. Diese wurde in Kern und Rinde, die letztere wiederum in vorderen und hinteren Abschnitt getrennt. Das Tierauge, speziell das Rinderauge enthält stets Kupfer, und zwar vor allem in der Cornea und im Corpus ciliare, häufig in der Chorioidea, seltener in der Iris. In der Retina fehlte es stets! Besonders interessant sind die Befunde *Trachslers* an der Linse. Während Kern und hinterer Linsenteil immer frei von Kupfer waren, fanden sich positive Ergebnisse stets im vorderen Linsenabschnitt. So bleibt zunächst nur die eine Erklärung, daß es das Epithel ist — der einzige lebende Bestandteil der Linse — der das Kupfer enthält. Bei dem großen Interesse, das der Linsenstoffwechsel bietet, sind weitere Untersuchungen sehr wünschenswert.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Der Kupfergehalt der Leber bei 7 Fällen plötzlich aus dem Leben geschiedener völlig gesunder Menschen schwankt zwischen 3 und 13 γ , beträgt im Durchschnitt 7,5 γ Kupfer.

2. Der Gesamtdurchschnitt des Kupfergehaltes aller Feten bis zu einem Tag beträgt 67,9 γ Kupfer.

In und am Ende der Fetalperiode besteht keine Übereinstimmung zwischen Menge und Ausbildung der Blutbildungsherde und dem Kupfergehalt der Leber. Ein Geschlechtsunterschied im Kupfergehalt der Leber besteht bei Feten und Kindern nicht. Der Kupfergehalt der Leber schwankt in der Fetalperiode zwischen fast normalen Werten (15 γ) und 250 γ Cu, ohne daß eine Parallelität zum Alter bestände.

Im 1. Lebensjahr zeigt der Kupfergehalt der Leber eine deutlich zunehmende Verringerung, ist am Ende desselben höher als der höchste Normalwert der Erwachsenen (20 γ). Zwischen 1 und 5 Jahren besteht

noch eine Erhöhung des Kupfergehaltes der Leber, in der Wachstumsperiode zwischen 5 und 15 Jahren wird der Normalkupfergehalt der Leber erreicht.

3. Der Kupfergehalt der Placenta ausgetragener lebender, normaler Kinder schwankt zwischen 1 und 10 γ , der Durchschnitt beträgt 3,3 γ Cu. Bei Placenten totgeborener Feten vom 3. Monat bis zum Ende der Schwangerschaft beträgt der Durchschnitt 3,2 γ (Grenzwerte 0,5 und 9 γ Cu), deckt sich also mit dem der Placenta des ausgetragenen Kindes.

4. In 49 von 315 Erwachsenenlebern fand sich unabhängig von irgendwelchen Krankheitsbildern ein normaler, d. h. zwischen 2 und 13 γ liegender Kupferwert.

Bei Lebern mit normalem Kupfergehalt besteht ein Geschlechtsunterschied nicht, bei über Achtzigjährigen geht der Durchschnitt eher etwas in die Höhe.

Bei Lebern mit erhöhtem Kupfergehalt bis und mit 40 γ ließ sich ein Geschlechts- oder Altersunterschied ebenfalls nicht feststellen.

Hohe Kupfergehalte über 40 γ sehen wir nur in der Altersgruppe der Feten bis zu 5 Mon. (45 von 54 Fällen), jenseits des 5. Lebensmonats finden sich Kupfergehalt über 40 γ unter 315 Fällen nur 9mal, unter diesen 9 betreffen 6 Fälle Lebercirrhosen.

5. Der Durchschnittskupfergehalt bei 25 Fällen verschiedenartiger Lebercirrhosen, darunter 5 weiblichen, beträgt 38,3 γ .

Der Kupfergehalt typischer *Laennec*scher Lebercirrhosen schwankt zwischen normalen Werten und 180 γ Cu im Gramm Substanz. Eine Beziehung zum histologischen Bild besteht nicht, auch nicht zu dem Grad der Verfettung.

6. Die Tuberkulose, und zwar insbesondere die exsudativen Formen können mit Verschiebungen des Kupfergehaltes der Leber einhergehen. Gelegentlich kommen sehr niedrige Kupferwerte vor, überwiegend aber ist der Kupfergehalt erhöht, so daß sich bei 39 Fällen ein Durchschnittskupfergehalt von 15,4 γ Kupfer, also das Doppelte des normalen Durchschnittes ergibt.

In 2 Fällen von subchronischer Leberdystrophie finden wir eine Steigerung des Kupfergehaltes, in einem subakuten Fall normalen Kupferwert.

In der Gravidität sind die Kupfergehalte der Leber erhöht.

Bei der Urämie findet sich eine Erhöhung des Durchschnittskupfergehaltes nicht. In einem Fall wurde ein erhöhter Wert von 17 γ gefunden.

Bei Diabetes ist der Kupfergehalt der Leber normal, ebenso bei Blutkrankheiten.

7. Die Milz ist ein ausgesprochen kupferarmes Organ. Der Durchschnitt von 120 Milzen aller Altersstufen ergibt 2,6 γ Cu. Die Grenzen sind 0,1 γ und 10 γ . Niemals kommen, auch nicht bei Kupferwerten der Leber über 200 γ , in der Milz nennenswerte Steigerungen vor.

In der Gruppe der Feten bis 5 Monate findet sich eine leichte Erhöhung des Durchschnittes, vom 5. Monat an haben wir einen sehr geringen Kupferwert der Milz, der weder Alters- noch Geschlechtsunterschiede zeigt.

Ohne die Altersgruppe „Feten bis 5 Monate“ beträgt der Durchschnitt aller Fälle 1,78 γ im Gramm Milzgewebe.

Bei Lebercirrhosen ist der Durchschnittskupfergehalt der Milz auf 3,8 γ erhöht.

Der Kupfergehalt der Lunge beträgt im Durchschnitt bei 64 Sektionsfällen 2,5 γ Kupfer. Ein nennenswerter Unterschied zwischen dem Kupfer der Lunge des Erwachsenen und des Feten besteht nicht. Der Durchschnitt der Feten allein liegt bei 3,7 γ Cu. Unterschiede im Kupfergehalt zwischen croupös entzündeten und nichtentzündeten Lungenteilen, zwischen tuberkulösen verdichteten und nichtverdichteten Teilen der Lunge ergeben sich nicht.

Der Durchschnittskupfergehalt der Niere in 44 Sektionsfällen beträgt 2,98 γ , der der fetalen Niere liegt ganz wenig höher bei 3,8 γ Kupfer. Alters- und Geschlechtsunterschiede bestehen nicht. Die Grenzwerte liegen zwischen 0,3 γ und 15 γ Cu. Beziehungen zum Kupfergehalt bei Lebercirrhose bestehen nicht. Höherer Kupfergehalt von 8 γ wurden in einem Fall von tuberkulöser Schrumpfniere und in einem von Kupfersulfatvergiftung gefunden.

Der Kupfergehalt von Milz, Lungen und Nieren bleibt stets unter dem der Leber des gleichen Falles.

Die Kupferwerte von Herz, Gehirn, Pankreas, Haut, Knochen liegen zwischen 1 und 6 γ Cu. Im Erwachsenen-Auge schwankt der Kupfergehalt zwischen 0,4 und 16,6 γ Cu. Der Kupfergehalt fetaler Augen ist beträchtlich höher.

8. Der Kupfergehalt verschiedener Organe von 11 Tiersektionen wurden in Tabellenform niedergelegt.

Schrifttum.

Andrianoff: Schweiz. med. Wschr. 1930, 421. — *Benoit, W.*: Z. exper. Med. 90 (1933). — *Gerlach, Wa u. We.*: Die chemische Emissionsspektralanalyse, 2. Teil. Hamburg und Leipzig: Leopold Voß 1933. — *Gerlach, We. u. Ruthardt*: Beitr. path. Anat. 92 (1933). — *Herkel, W.*: Beitr. path. Anat. 85 (1930). — *Kleinmann u. Klinke*: Virchows Arch. 275 (1929). — *Lundegardh, H.*: Naturwiss. 22, H. 34 (1934). — *v. Meyenburg u. Robert*: Schweiz. med. Wschr. 1932. — *Ramage, Sheldon and Sheldon*: Proc. roy. Soc. Lond. 113, 1033. — *Robert*: C. r. I. Conf. Internat. d. Pathol. géographique. Genf, 1931. — *Ruthardt, K.*: Virchows Arch. 294 (1934). — *Schönheimer u. Herkel*: Klin. Wschr. 1930, 1449. — *Schönheimer u. Oshima*: Z. physiol. Chem. 180 (1929). — *Sheldon, J. H.*: Brit. med. J. 1934, Nr 3810. — *Trachsler*: In Dis. Basel 1934.