

(Aus dem Obuchow-Netschaew-Hospital in Leningrad.
Direktor: Prof. I. Grekow.)

Über akute Kupfervitriolvergiftung.

Von

M. Meerowitsch und L. Moissejewa.

Akute Vergiftung mit Kupfersalzen überhaupt und mit Kupfervitriol im besonderen gehört zu den seltenen Ereignissen, soweit wir das Schrifttum übersehen können. Seit 1900 sind nur vereinzelte Fälle beschrieben worden, und daher halten wir einen Fall unserer Beobachtung für mitteilenswert.

Frau N., 21 Jahre alt, wurde den 8. X. 1926 in das Obuchow-Krankenhaus eingeliefert. Sie hatte am Vortage zum Zwecke der Fruchtabtreibung eine Ausspritzung mit Kupfervitriollösung vorgenommen (2 Eßlöffel krystallisiertes Kupfervitriol auf 1 Teeglas Wasser). Am Abend desselben Tages traten heftige Schmerzen im Unterleibe auf und Blut ging ab. Bei der Aufnahme wurde folgendes festgestellt: Allgemeinbefinden befriedigend, Bauchdecken weich, Unterbauch druckempfindlich, Vaginalsekret von schmutzigem Aussehen und schwachem Geruch. Der äußere Muttermund offen, der Fruchtkörper ragt hervor und tritt während der Untersuchung ganz heraus. Uterus vergrößert, entsprechend 4monatiger Gravidität. Digitale Ausräumung der Fruchtreste und Eihäute. Die Eihäute von schmutziger Farbe, übelriechend. Am folgenden Tage die Haut schwach ikterisch gefärbt, nach 2 weiteren Tagen Ikterus deutlich ausgeprägt, daneben galliges Erbrechen, allgemeine Schwäche, Kopfschwindel. Patientin wird auf die therapeutische Abteilung verlegt. Hier wurde die Anamnese dahin vervollständigt, daß Patientin seit 2 Jahren in Leningrad ansässig ist und bis dahin im Dorfe gelebt hatte. Sie ist verheiratet, hat 1 Kind, ist immer gesund gewesen und kann über die letzten Menses keine Angaben machen, da sie bis zuletzt ihr Kind gesäugt hatte. Herz etwas erweitert. Systolisches Geräusch an der Herzspitze und am Pulmonalostium. Blutdruck 110/70. Puls 62—70. Lungen o. B. Bauchdecken weich, unbedeutend druckempfindlich über dem ganzen Bauch. Galliges Erbrechen. Stuhl nach Einlauf normal gefärbt. 13. X. Ikterus wesentlich schwächer. Hochgradig blasse Hautdecken und Schleimhäute. Blutprüfung: Hämoglobin 35 bis 40%, Erythrocyten 1040000, Index 1, Leukocyten 10000, Formel: St. 1%, Segmentäre 70%, Lymphocyten 25%, Monocyten 4%, Eosinophile 0%. Keine basophile Körnung und keine kernhaltigen roten Blutkörper. Blutaussaat steril. Stabilität der Erythrocyten normal. Leber und Milz vergrößert. Urin alkalisch, spez. Gew. 1012. Albumen 0,33%. Weber in den ersten Tagen stark positiv. Aceton, Acetessigsäure, Tyrosin, Leucin, Urobilin und Zucker fehlen. Gallenpigment- und Diazoreaktion nach Ehrlich schwach positiv. Im Sediment Erythrocyten, Leukocyten und vereinzelt Zylinder. Körpertemperatur die ganze Zeit über subnormal: 35,6—36,0°. Am 10. Krankheitstage soporöser Zustand, Extre-

mitätenparese, besonders am rechten Arm, Kniereflexe erloschen, Achillesreflexe rechts stark herabgesetzt, Hautreflexe lebhaft. Wegen zunehmender Anämie Bluttransfusion 300 ccm mit dem Erfolg, daß am nächsten Tage die Erythrocytenzahl bis 2—2,5 Millionen und Hämoglobin bis auf 50—55% anstieg. Das Bewußtsein wurde klarer, Patientin beantwortete an sie gerichtete Fragen, nahm wieder Speise zu sich. 22. X. Koma. Erythrocyten 2 Millionen. 23. X. Zunehmende Herzschwäche und Exitus.

Obduktionsbefund (Herr Dr. *Lukin*): Blase Hautdecken. Hirngewebe blutarm, an der Schnittfläche keine Blutaustritte. Die Unterlappen beider Lungen mit gelbroten und dunkelroten Verdichtungsherden von verschiedener Größe durchsetzt. Herz erweitert. Im vorderen Mediastinum Thymusreste. Schilddrüse groß, mit vermehrtem Kolloidgehalt. Leber glatt, von dunkler Lehmfarbe, Oberflächenzeichnung schwach ausgeprägt; das Gewebe weich, leicht eindrückbar. Milz unbedeutend vergrößert, Kapsel gespannt, das Gewebe von grauroter Farbe, gibt an der Schnittfläche nur geringes Geschabsel. Niere: Kapsel leicht ablösbar, Oberfläche glatt, Gewebe morsch, Zeichnung verwischt. Magen- und Darmschleimhaut blaß, stellenweise im Dünndarm an den Falten dunkelrote Verfärbung. An der Cervixschleimhaut des Uterus im unteren Abschnitt grauer, schwer löslicher Belag. Tuben frei, aus dem Lumen läßt sich durchsichtiger Schleim herausdrücken. Im linken Ovarium ein gelber Körper. In den Röhrenknochen das Mark blaßgelb, fettähnlich.

Histologische Ergebnisse: Myocard: diffuse, fettige Degeneration. *Leber*: Die Acinuszellen in ihrer Lagerung desorganisiert, enthalten teils große, teils kleine Fetttröpfchen in Sudanfärbung, zumeist an den Zentralvenen. Im interacinösen Gewebe, an den Gallengängen entzündliche Infiltrationsherde (Polynucleäre) als Zeichen beginnender Angiocholitis. *Milz*: An manchen Malpighischen Körperchen Trabekelhyalinose. Pulpa reich an roten Blutkörpern. *Nieren*: Erscheinungen degenerativer Nephrose. Das Epithel der Bowmanschen Kapseln ist von der Wand abgestreift und liegt im Lumen. In manchen Kapseln Eiweißniederschlag, jedoch in der Mehrzahl sind sie unverändert. Das Epithel der gewundenen Kanälchen ist an manchen Stellen nekrotisch degeneriert, im Lumen der Kanälchen stecken hyaline Zylinder und rote Blutkörperchen. Sudanfärbung zeigt stellenweise Fettdegeneration des abgestoßenen Epithels. Im Stroma liegen rote Blutkörper in großer Zahl. *Schilddrüse*: Struma colloides. *Dünndarm*: Schleimhaut hyperämisch. Zahlreiche Gefäße erweitert, mit roten Blutkörpern angefüllt. Keine entzündliche Infiltration. Das Epithel degenerativ verändert. *Uterus*: Geringe Placentarreste mit verändertem Gewebe. An der Oberfläche des Defektes geringe zellige Infiltration. Muskulatur unverändert. Die Thromben frei von Leukocyten. *Mark der Röhrenknochen*: Fettige Degeneration. Regenerationserscheinungen fehlen.

Analysieren wir das klinische Bild, so sehen wir, daß in den ersten Krankheitstagen Ikterus im Vordergrund steht, am 4.—5. Tage zurücktritt und anämischen Erscheinungen Platz macht. Das gibt Anlaß anzunehmen, daß sowohl Ikterus wie Anämie hämolytischer Herkunft seien. Jedoch das Fehlen von Urobilin im Urin, die normale Stabilität der Erythrocyten und vor allem das histologische Organbild mit Abgehen irgendwelcher Zeichen von Hämolyse an Leber und Milz einerseits und ausgeprägten degenerativen Veränderungen an Leber und Nieren andererseits sprechen gegen diese Annahme. Daher werden wir hingedrängt, sowohl für den Ikterus als auch für die Hämolyse unmitt-

bare Giftwirkung des Kupfers auf die Leberzellen und das Knochenmark in Anspruch zu nehmen.

Wenn im 20. Jahrhundert Kupfervergiftungen nur seltene Ereignisse sind, so ist das in früheren Jahren anders gewesen. Zwar will *Krawkow*¹ so manchen als akute Kupfervergiftung beschriebenen Fall auf Rechnung verdorbener Nahrungsmittel setzen, indem er darauf hinweist, daß ein Kupferzusatz zur Nahrung nicht unter 0,06 g erforderlich sei, damit Magen-Darmstörungen auftreten und daß große per os genommene Dosen tödlich seien durch lokale Ätzwirkung, während eine allgemeine resorptive Wirkung des Kupfers zumeist nicht beobachtet werde. Immerhin haben *Ellenberger* und *Hofmeister*² im Tierversuch nachgewiesen, daß Verfütterung großer Kupfermengen (89,0 in 53 Tagen) mit allgemeinen Vergiftungserscheinungen, und zwar Hämoglobinurie, Hämaturie, hämorrhagische Nephritis und Fettdegeneration der Leberzellen einhergeht. Ähnliche Ergebnisse hatte *Gutkowsky*³, und auch er nimmt an, daß peroral zugeführte Kupfersalze in den Kreislauf aufgenommen werden. Endlich kann der von *Pollak*⁴ beobachtete Fall für den Nachweis resorptiver Kupferwirkung am Menschen angezogen werden. Dieser Fall kommt klinisch dem unserigen recht nahe und daher wollen wir bei ihm verweilen.

Es handelt sich um den Suizidversuch eines jungen Weibes durch Einnahme von 10,0 Kupfervitriol in Laufe einer Stunde. Unmittelbar darauf stellte sich Erbrechen grünblauer Massen ein und die Kranke konnte sofort in die Klinik gebracht werden, wo eine Magenspülung vorgenommen wurde. In den ersten Tagen bestanden Schmerzen im Hals, Erbrechen und Speichelfluß, und die Skleren waren ikterisch gefärbt. An den folgenden Tagen sich weiter ausbreitend, war der Ikterus am 3.—4. Tage allgemein geworden und stark ausgeprägt. Leber und Milz nicht vergrößert. Der Urin eiweißhaltig, Blut und Urobilin fehlen. Diazoreaktion nach Ehrlich positiv, im Sediment reichlich Leuko- und Erythrocyten. Stuhl geformt, nicht acholisch. Späterhin nahm der Ikterus allmählich ab, in den Vordergrund trat Blässe der Hautdecken, die Erythrocytenzahl sank auf 1290000, Hämoglobin 20%. Ausgeprägte Anisocytose und Poikilocytose mit vereinzelt Normo- und Megaloblasten. Leukocyten 62000, Myelocyten vereinzelt. Daneben wurden die nervösen Symptome drohender: wenn in den ersten Tagen psychische Erregung bestanden hatte, so trat späterhin vollkommene Depression ein und trübte die Prognose. Jedoch vom 8. Tage trat Besserung ein, die Anämie ließ nach und bald konnte Patientin entlassen werden.

Das klinische Bild des Falles *Pollak* und des unserigen ist fast das gleiche. Der verschiedene Ausgang kann auf Unterschiede in der Reaktion des Körpers auf das eingeführte Gift zurückgeführt werden. Dort bot das Blut Regenerationszeichen, hier erinnerte das Blutbild an dasjenige einer aplastischen Anämie. Vermutlich war die zugeführte Giftmenge in unserem Fall größer und hatte vollkommene Hemmung der blutbildenden Organe bewirkt. Aus *Pollaks* Fall geht deutlich hervor, daß enterale Zuführung von Kupfersalzen in großer Menge

nicht nur gastrointestinale Störungen, wie die Lehrbücher der Toxikologie angeben⁶, sondern auch allgemeine Vergiftungserscheinungen, Anämie, Ikterus, psychische Erregungs- resp. Depressionszustände, hervorrufen können.

Über die Wirkung therapeutischer Kupferdosen bei intravenöser Anwendung wird angegeben⁷, daß sofort nach der Eingießung folgende Erscheinungen auftreten: Gesichtsrötung, Conjunctivalhyperämie, Pupillenverengerung, Hitzegefühl im Kopf, Ohrensausen, Kopfschwindel, Dyspnöe und Herzklopfen. In einzelnen Fällen wurde Cyanose und Retardation des Pulses beobachtet. Alle diese Erscheinungen schwinden nach einigen Minuten, ohne üble Nachwirkung. Wir sehen somit, daß Kupfersalze in kleinen Dosen (Dimethylglykokollkupfer in 5proz. Lösung zu 0,5—2,5 ccm), intravenös appliziert, zumeist keine Vergiftungserscheinungen bedingen, sondern daß ihre Wirkung sich auf Vasomotorenstörungen beschränkt. Was die Wirkung parenteral zugeführter toxischer Dosen anlangt, so gibt *Harnack* an, daß für das Kaninchen Dosen von 0,05, subcutan verabfolgt, tödlich sind und bei intravenöser Zuführung schon 4—5 mal geringere Dosen die gleiche Wirkung geben. Für den Hund ist subcutan 0,5 die tödliche Dose und ihre Wirkung trifft in der Hauptsache das zentrale Nervensystem. *Grahn v. Petheo*⁸ hat aus der Kinderpraxis einen bemerkenswerten Fall mit stürmischem Verlauf beschrieben. Es handelt sich um ein Kind von 1½ Jahren mit Ekzem der Kopfhaut. Auf den Rat guter Nachbarn hatte die Mutter eine Behandlung des Ekzems mit Kupfervitriol vorgenommen. Am nachfolgenden Tage Erbrechen und psychische Erregung, am Tage darauf Ikterus, Anämie, Sopor und Exitus.

An der Hand unseres Falles und unter Berücksichtigung früherer Veröffentlichungen lassen sich folgende Kardinalsymptome der akuten Vergiftung mit Kupfersalzen festlegen: 1. Gastrointestinale Störungen. 2. Ikterus. 3. Anämie. 4. Störungen des zentralen Nervensystems. 5. Nierenveränderungen geringen Grades. Beachtenswert ist es, daß die nervösen Erscheinungen nicht sofort, sondern erst im weiteren Verlauf einsetzen. Damit ist die Möglichkeit gegeben, das klinische Bild der Kupfervergiftung von demjenigen der Vergiftung mit anderen Schwermetallen zu scheiden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Krawkow*, Lehrbuch der Pharmakologie. 1918. (Russisch.) — ² Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 1 u. 19. — ³ *Gutkowsky*, Inaug.-Diss. Petersburg 1909. — ⁴ Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 43. — ⁵ *Hofmann*, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. — ⁶ *Kobert*, Toxikologie. — ⁷ Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 2. — ⁸ Med. Klinik 1924, Nr. 26.