

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel.
[Direktor: Prof. Dr. Werner Gerlach].)

Über den Kupfergehalt menschlicher Organe in besonderen Fällen.

Von
Werner Gerlach.

(Eingegangen am 14. Juni 1935.)

Nachdem ich in diesem Archiv über systematische Kupferanalysen menschlicher Organe in Norm- und Pathologie berichtet hatte, lag es nahe, Ergänzungen zu bringen, die in irgendeiner Richtung etwas Abweichendes mit Bezug auf den Kupfergehalt der Organe boten, oder bei denen der pathologische Befund selbst eine Kupferbestimmung wünschenswert machte.

Bei der ersten Beobachtung handelte es sich um einen 3jährigen Knaben, der an mongoloider Idiotie litt (S. 394/1935). Aus der Sektionsdiagnose sei nur das Wichtigste herausgezogen: Konfluierende Bronchopneumonie mit linksseitigen Emphyem, rechtsseitige Pleuritis. Trübe Schwellung, leichte Verfettung und Ödem der Leber. Leichte Milzhyperplasie. Trübe Schwellung der Nieren. Leichte Hyperämie der weichen Hirnhäute, Schwellung des Gehirns. Kleine Gallensteine.

Mongoloide Idiotie. Multiple Fehlbildungen; abnorme Lappung der rechten Lunge. Beiderseitiger Bauchhoden. Fehlender Isthmus der Schilddrüse und Hypoplasie der selben.

Die Kupferanalyse wurde in diesem Falle aus zwei Gründen ausgeführt, nämlich weil Fälle von mongoloider Idiotie in dem bisher analysierten Material fehlten, und weil bei dem 3jährigen 2 harte, braune Gallensteine nach Art von Fazettensteinen in der Gallenblase gefunden wurden.

Die spektrographische Untersuchung ergab als Kupfergehalt in mehreren Proben 6γ Cu im Gramm Feuchtsubstanz, also einen Wert, den wir als völlig normal bezeichnen können. Für die Kindergruppe zwischen 1 und 5 Jahren hatte ich in den erwähnten Untersuchungen einen Durchschnitt von $10,7 \gamma$ Cu gefunden, doch schwankten in dieser Altersgruppe die Kupferwerte zwischen 2 und 10γ Cu, in einem Falle fanden sich sogar noch 40γ Cu.

Im zweiten Falle handelte es sich um ein 3 Monate altes Mädchen, das mit der klinischen Diagnose Sepsis (?), Gallengangsatresie (?), Pneumonie, Ulcus serpens corneae zur Sektion kam (S. 257/1935). Die Obduktion ergab den folgenden Befund:

Kongenitale biliäre Lebercirrhose, cholostatische Form bei Atresie des Ductus hepaticus unmittelbar an der Leberpforte. Schwerster Ikterus und leichte Anämie der Leber. Allgemeiner schwerer Ikterus. Hypertrophie und Induration der Milz. Acholischer Stuhl. Ulcus corneae. Bronchopneumonien.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigt eine schwerste biliäre Cirrhose mit Verbreiterung der *Glissonschen* Scheide mit massenhaften Rundzellinfiltraten, mit sehr reichlichen Gallengangswucherungen und deutlichem Umbau der Leber. Die Leberzellen sind schwerst ikterisch, daneben findet sich im vermehrten Bindegewebe und in den *Kupfferschen* Sternzellen eine sehr hochgradige Hämösiderose. Auch in den Leberzellen selbst findet sich außer dem Gallenfarbstoff an einigen Stellen Eisenpigment.

Einer Kupferanalyse wurden unterzogen: Leber, Milz, Niere und Lunge. Sie enthielten im Gramm Feuchtsubstanz:

Leber .	10 γ Cu	Niere .	12 γ Cu
Milz .	1 γ „	Lunge .	2,5 γ Cu.

Vergleiche ich diese Zahlen mit den früher gefundenen, so ergeben sich in verschiedener Richtung bemerkenswerte Abweichungen. Das Lebensalter zwischen 1 und 5 Monaten zeigt sehr weit schwankende Kupferwerte, da die Kinder dieses Lebensalters zum Teil noch die hohen Werte der Fötalzeit beibehalten. So fand ich für dieses Lebensalter als Durchschnitt einen Kupferwert von 47,7 γ Cu im Gramm Feuchtsubstanz, läßt man die außergewöhnlich hohen Werte fort, einen solchen von 19,3 γ Cu. So wäre also zu sagen, daß der Kupfergehalt der Leber unserer biliären Cirrhose als auffallend nieder bezeichnet werden muß, wenn man den normalen Durchschnitt heranzieht. Noch beträchtlicher wird aber die Abweichung, wenn ich zum Vergleich früher analysierte Fälle von biliärer Cirrhose heranziehe. In einem derselben, bei einem 6 Monate alten Kinde, fanden sich im Gramm Feuchtsubstanz 60 γ Cu, in einem zweiten, bei einem 1 Jahr alten Kind ein Kupfergehalt von 65 γ Cu in der Leber.

Wir dürfen also aus unserem heutigen Falle den Schluß ziehen, daß Fälle von schwerster biliärer Cirrhose vorkommen, die nicht nur keinen erhöhten Kupfergehalt aufweisen, sondern einen besonders niederen Kupfergehalt in ihrer Leber zeigen.

Suchen wir nach einer Erklärung für das eigenartige Verhalten des Leberkupfers, so gibt uns die Kupferanalyse der anderen Organe einen Anhaltspunkt. Während der Kupfergehalt von Milz und Lunge als völlig normal zu bezeichnen ist, ist der Gehalt von 12 γ Cu in der Niere ein ganz abnormer. In meiner oben erwähnten Veröffentlichung hatte ich über Kupferanalysen an insgesamt 44 Nieren verschiedener Sektionsfälle berichtet und einen Durchschnitt aller Fälle von 2,98 γ Cu, in fetalen Nieren von 3,8 γ Cu gefunden. Irgendwelche Beziehungen zu Lebercirrhosen wurden damals nicht festgestellt, weder bei Pigmentcirrhosen, noch bei Laennec. Bei Cirrhosen fand sich in den Nieren erhöhter Kupfergehalt. Als besonders hoch bezeichnet wurde damals der Gehalt von 8 γ Cu in einem Gramm Feuchtsubstanz der Niere, der sich bei einem 10 $\frac{1}{2}$ jährigen Jungen fand, den ich als Kupfersulfatvergiftung deutete. Hier war der Kupfergehalt der Leber 5 γ Cu, der der Niere also höher. Das gleiche sehen wir in unserem Falle, daß nämlich das Nierenkupfer

einen höheren Wert darstellt als das Leberkupfer. Man darf wohl, wie ich glaube, daraus den Schluß ziehen, daß in unserem Falle die Ausscheidung des Kupfers und wahrscheinlich auch seine Speicherung in abweichender Weise erfolgte, daß nämlich gegenüber der Norm die Niere wesentlich der Kupferausscheidung diene, während die Leber infolge der Atresie der Gallenwege wohl mit dem Übertritt der Galle ins Blut auch das Kupfer ans Blut abgab, so daß die Ausscheidung durch die Nieren erfolgte.

Der dritte Fall stellt eine sehr wichtige Ergänzung zu dem vorigen dar. Ein 9 Tage altes Kind geht unter dem Bilde des Ikterus gravis zugrunde (S. 402/35). Es fand sich bei der Sektion der folgende Befund:

Icterus gravis: Allgemeiner Ikterus der Haut und der inneren Organe, besonders der Leber mit leichter Hyperplasie derselben, leichte Hyperplasie der Milz. Schwere allgemeine Anämie bei hämorrhagischer Diathese. Zeichen von Blutaspiration, Bronchopneumonien.

Wir haben also hier ebenfalls wie in dem vorigen Falle einen schwersten allgemeinen Ikterus, jedoch nicht auf Grund der Verlegung der Gallenwege. Auch in diesem Falle haben wir eine Kupferanalyse von Leber, Milz und Niere vorgenommen. Sie ergab:

Leber	. 55	γ Cu im Gramm	Feuchtsubstanz
Milz	. 1	γ „ „ „ „	„
Niere	. 1,5	γ „ „ „ „	„

Die Galle, die qualitativ untersucht wurde, enthielt neben reichlichem Kupfer eine sehr beträchtliche Menge von Mangan. — Das Ergebnis der Kupferanalyse wäre also ein hoher Kupfergehalt der Leber, ein völlig normaler in Milz und Niere.

Vergleiche mit unseren früheren Untersuchungen ergaben mit Bezug auf die Leber, daß der Kupfergehalt bei 2 Tage alten bis 1 Monat alten Kindern in weiten Grenzen — 20—180 γ Cu — schwankt. Jedenfalls kann unser Kupfergehalt von 55 γ Cu nicht als ungewöhnlich hoch bezeichnet werden, da Kinder gleichen Alters gelegentlich ohne irgendwelche pathologische Leberveränderungen und ohne Ikterus einen wesentlich höheren, noch aus der Fetalzeit stammenden Kupferwert aufweisen. Das Fehlen einer Abweichung im Kupfergehalt der Leber dieses Falles zeigt uns also, daß der Ikterus als solcher keine Veränderungen des Leberkupfers zur Folge hat, daß die Abweichung im vorigen Falle also auf die Mißbildung — kongenitale Atresie der Gallenwege — zu beziehen ist.

Bei unserem vierten Falle handelt es sich um die Lebercirrhose eines 11jährigen Knaben (S. 75/35). — Die Obduktion des Knaben, der mit der klinischen Diagnose Lebercirrhose, Lebertumor (?) Anämie eingeliefert wurde, ergab:

Atrophische Lebercirrhose nach *Laennec*'schem Typ, Ascites. Schwerstes Ödem des Dickdarmes. Spontaner Talma durch Netzverwachsungen. Kollaterale Venenentwicklung der unteren Speiseröhre. Zeichen vorangegangener Blutungen, Blutkot

im Darm. Allgemeine Anämie. Allgemeiner Ikterus. Doppelseitiger, vor allem rechtsseitiger Hydrothorax. Starke Eindickung des Gallenblaseninhaltes.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergab den Befund einer schwersten Cirrhose mit stärkstem Umbau der Leber.

Die Kupferanalyse von Leber, Milz und Niere ergab die folgenden Werte:

Leber .	170 γ Cu
Milz . .	5 γ „
Niere .	110 γ „

Erörtern wir die gefundenen Werte, so sehen wir also, daß auch bei der *Laennec*-Cirrhose Jugendlicher der Kupfergehalt der Leber in ganz außerordentlichem Maße erhöht sein kann. Bei früheren Untersuchungen war der höchste bei einer *Laennec*-Cirrhose gefundene Kupferwert 180 γ Cu im Gramm Feuchtsubstanz, ein Wert, der bei der Cirrhose dieses Kindes fast erreicht ist. Etwas ganz Besonderes und zunächst nicht Erklärbares aber stellt der Wert von 110 γ Cu im Gramm Feuchtsubstanz der Niere dar, der überhaupt erstmalig gefunden wurde. Ich hatte oben darauf aufmerksam gemacht, daß bei unseren bisherigen Fällen von Lebercirrhosen der Kupferwert der Niere unbeeinflußt blieb. Unser zweiter und vierter Fall zeigen, daß der Kupfergehalt der Niere bei einer biliären Cirrhose in geringem, bei einer kindlichen *Laennec*-Cirrhose in ganz beträchtlichem Maße erhöht sein kann. Hatten wir bei der biliären Cirrhose eine Erklärungsmöglichkeit gefunden, so ist das bei der *Laennec*-Cirrhose des 11jährigen nicht der Fall. Obwohl die Galle der Gallenblase sehr stark eingedickt gewesen ist, wurde doch Galle in den Darm ausgeschieden. Der Inhalt des Darmes war nicht acholisch, es ist im Gegenteil im Protokoll ausdrücklich vermerkt, daß sich im Dünndarm neben blutigen auch gallig-schleimige Massen fanden. Worauf also die Überbelastung auch der Niere mit Kupfer beruht, muß in diesem Falle noch offen gelassen werden.

Bezüglich der Ätiologie der Lebercirrhose kann dieser Fall vielleicht einen Beitrag geben. Eine genaue Anamnese ergab, daß mit aller Sicherheit ein Alkoholismus nicht vorlag. Dagegen stellten wir fest, daß der Knabe der Sohn eines Malers und Anstreichers gewesen ist, so daß wir eine spektrographische Untersuchung auf Blei anschlossen. Diese ergab in Leber und Niere das Vorhandensein einer Spur Blei, dagegen war Blei im Knochen deutlich gespeichert, so daß wir mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß eine chronisch geringfügige Bleiintoxikation vorliegen hat.

Als fünfter und letzter Fall sei eine schwere *Laennec*sche Lebercirrhose gebracht, bei der sich ein völlig normaler Kupferbefund an der Leber ergab. Die gekürzte Sektionsdiagnose des 73jährigen Mannes lautet:

Hochgradige atrophische Lebercirrhose nach *Laennec*schem Typ. Ikterus. Leichte Hyperplasie der Milz. Allgemeine Stauungsorgane bei starker, brauner

Atrophie des Herzens. Geringgradiger Ascites. Varicen und Pachydermien der Speiseröhre. Blutung in den Magen-Darmkanal. Chronischer pigmentierter Magenkatarrh.

Die Kupferanalyse der Leber ergab in 2 Proben aus verschiedenen Abschnitten der Leber den gleichen Gehalt von nur 12 γ Cu, also einen völlig im Bereich der Norm liegenden Kupfergehalt. Gleiche Angaben über normalen Kupfergehalt bei Lebercirrhosen haben *Wegelin* und *v. Meyenburg* gemacht und auch ich fand bei den erwähnten früheren Untersuchungen gelegentlich normalen Kupfergehalt bei Lebercirrhosen, allerdings gewöhnlich bei jungen, nicht sehr fortgeschrittenen Fällen. Die jetzige Beobachtung aber zeigt, daß auch bei allerschwersten atrophischen Cirrhosen — die Leber hatte ein Gewicht von 700 (!) g — der Kupfergehalt ein völlig normaler sein kann. Gerade diese Fälle aber sprechen, wie ich das auch an anderer Stelle und mit anderen Gründen belegt habe, ganz gegen eine ursächliche Rolle des Kupfers bei der Entstehung der Lebercirrhose.

Zusammenfassung.

Es wird im Anschluß an eine frühere systematische Untersuchung über den Kupfergehalt menschlicher Organe über 5 Sektionsfälle berichtet, bei denen sich Besonderheiten im Kupferstoffwechsel feststellen ließen, die zum Teil eine Ergänzung zu früheren Befunden, zum Teil Abweichungen von früheren Beobachtungen zeigen.

Literatur.

Gerlach, W.: Virchows Arch. **294** (1934) (dort weitere Literaturangaben). — Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 194.
