

Experimentelle Beiträge zur Kritik der Kupfer- behandlung der Tuberkulose.

Von

z. Z. Assistenzarzt an der chirurgischen Universitätsklinik zu Rostock.

Inhaltsverzeichnis.

A. Einleitung.

Nachdem Robert Koch ausgangs des vergangenen Jahrhunderts den Erreger der Tuberkulose entdeckt und das Tuberkulin hergestellt hatte, glaubte man endlich, bestärkt durch die Erfahrungen der Antitoxinbehandlung bei der Diphtherie, den Weg gefunden zu haben, der es ermöglichte, der verheerenden

Seuche Einhalt zu tun. Doch nur zu bald stellte sich der Rückschlag in den zu hoch gespannten Erwartungen ein. Die Erfolge blieben aus und von mancher Seite wurde der mit Begeisterung aufgenommene Weg wieder verlassen. Die Mehrzahl der Forscher suchte freilich in der einmal beschrittenen Bahn der immunisierenden Therapie weiter vorwärts zu gelangen und die modernen Behandlungsmethoden mit Partialantigenen nach Deyke und Much und mit dem Friedmannschen Tuberkulosemittel, über die es zur Zeit noch nicht möglich ist, ein abschließendes Urteil zu fällen, geben, soweit man aus den vorliegenden Resultaten schließen darf, wenigstens der Hoffnung Raum, daß dieser immunisierenden Therapie doch noch einmal der Sieg beschieden sein könne. Eine andere Bahn ist im Anfange unseres Jahrhunderts durch Paul Ehrlich vorgezeichnet worden, als er seine Chemotherapie schuf, die er ebenfalls als eine immunisierende in einem besonderen Sinne auffaßte. Denn nach seiner Annahme beruht die Heilwirkung chemotherapeutischer Stoffe auf der Selbstimmunisierung des Organismus gegen die durch den abgetöteten Krankheitserreger frei werdenden Toxine. Der Erfolg, welcher der Chemotherapie bei der Bekämpfung der Syphilis beschieden war, lenkte naturgemäß die Blicke der Forscher auch auf die Therapie der Tuberkulose zurück und in dem Suchen nach Stoffen, die im Organismus bakterizide Wirkung entfalten sollten, ohne den Wirtsorganismus zu schädigen, war es Finkler, der auf die Schwermetalle und unter diesen auf das Kupfer aufmerksam machte, das Kupfer, das seit nunmehr 4000 Jahren in der Medizin als Heilmittel bekannt ist. Viel umstritten, von dem einen wegen seiner Giftigkeit gefürchtet, von dem andern bevorzugt, ja oft als ein Allheilmittel gepriesen, hat es sich bald größerer, bald geringerer Beliebtheit erfreut, ohne jemals vollständig aus dem Arzneischatz zu verschwinden, freilich aber auch, ohne jemals das zu halten, was seine wärmsten Anhänger versprochen.

Auf Finklers Veranlassung hat Gräfin von Linden in einer großen Reihe vielseitiger und sorgfältiger Untersuchungen die experimentellen Grundlagen einer Kupfertherapie der Tuberkulose zu legen versucht und als Ergebnis ihrer Forschungen auf eine spezifische Heilwirkung des Kupfers auch beim Menschen schließen zu dürfen geglaubt. Die wesentlichen Resultate ihrer Untersuchungen seien hier kurz zusammengestellt:

Ausgehend von der theoretischen Forderung, daß zu einer erfolgreichen Wirkung der Parasit zu dem chemischen Körper eine größere Affinität als zu dem System des Wirtsorganismus zeigen müsse und daß die Giftigkeit des chemischen Körpers für den Parasiten größer sein müsse als für die Zellen des Wirtsorganismus, wurde zunächst die Affinität der Kupfersalze zum Tuberkelbazillus und ihre Giftigkeit geprüft. V. Linden zeigte folgendes:

1. Tuberkelbazillen mit Kupfersalzlösungen überschichtet, nehmen grüne Färbung an und verlieren ihre Färbbarkeit nach Ziehl.

2. Auf Nährböden (Glyzerin-Agar), die mit Kupfersalzen (eventuell unter Zusatz von Methylenblau) versetzt sind, wird das Wachstum der Tuberkelbazillen gehemmt, und zwar in höherem Grade als das anderer Parasiten.

3. Im Meerschweinchenversuch wird bei Infektion mit Kulturen, die auf kupferhaltigen Nährböden gewachsen oder mit Kupfersalzlösungen überschichtet waren, der Ausbruch der Krankheit verhindert oder der Verlauf der Krankheit abgeschwächt, so daß die Versuchstiere am Leben bleiben, während die Kontrollen sterben.

4. Auf den Nährböden verwandelt das Kupfer die äußeren Schichten der Bazillenkolonien in schmierige Massen, die aufgefaßt werden als die gelösten, zusammengeflossenen Wachsmäntel abgestorbener oder absterbender Bazillen. Denn es können in ihnen schwächliche Bazillen nachgewiesen werden, die nur wenig säurefeste Substanz in ihren Hüllen enthalten.

Aber auch die vom Wachsmantel befreiten Bazillen färben sich mit Ferrozyankalium rot, enthalten also Kupfer. Kupfer wird also nicht nur im Wachsmantel, an Fettsäuren gebunden, sondern auch im Bazillenplasma reduziert.

5. Kupfer bindet sich mit den Endotoxinen (Alttuberkulin Koch und albumosefreies Tuberkulin) im Verhältnis von 1 : 12 bei schwacher und 1 : 6 bei starker Konzentration.

6. Die Tuberkulinreaktion verläuft beim Meerschweinchen durch Kupferbeimischung abgeschwächt und zeitlich verzögert, d. h. sie kommt erst zustande, nachdem sich im Organismus das Tuberkulin vom Kupfer abgespalten hat.

Über die Giftwirkung des Kupfers seien folgende Feststellungen v. Lindens hervor-
gehoben:

Der Grad der Giftwirkung im Organismus ist bedingt durch die Schnelligkeit, mit der sich Kupferhämol bildet. Da Kupferhämolbildung nur bei Kupfersalzen mit freien Kupferionen eintritt, sind die komplexen, nicht ionisierten Salze, z. B. das zimmtsaure Kupferlezithin, relativ ungiftig. Es wird als Kupferlezithinverbindung bei intravenöser Zuführung die doppelte Menge der sonst letalen Dosis vertragen. Das Kupferhämol macht die roten Blutkörperchen als Sauerstoffträger untauglich, so daß sie zu mechanischen Hindernissen werden, die zur Verstopfung und Schädigung der Kapillaren führen, so daß es zu Ekchymosen kommt. Im Gegensatz zu Kobert, der festgestellt hat, daß das Kupfer nur an die Blutkörperchen gebunden wird, daß das Serum aber freibleibt, konnte v. Linden durch die Flammenreaktion auch im Blutserum Kupfer nachweisen und durch quantitative Analyse bestätigen. Weiter fand sie, daß Blutkörperchen den Kupfergehalt schneller verlieren als das Serum, unabhängig von der Art der Einverleibung.

Die Vergiftungserscheinungen bestehen bei Darreichung per os in gastrischen Störungen, bei subkutaner und intramuskulärer Anwendung in lokaler Nekrose, endlich bei intravenöser Einverleibung treten motorische Störungen auf bis zu Paresen bei Erhaltung der Sensibilität, Atmungs- und Herzlähmung bei weiten Pupillen. Blutige Durchfälle, blutiger Urin und Blutungen in inneren Organen zeigen Störungen im Kapillarnetz an, die außer auf mechanischen Hindernissen auf Vasomotorenlähmung zu beruhen scheinen.

Aus vergleichenden Untersuchungen über die toxischen und letalen Dosen bei Tieren und Menschen schließt v. Linden: Es ist auf verschiedenen Wegen möglich, dem tierischen und menschlichen Organismus, ohne ihn im geringsten zu schädigen, in kürzerer oder längerer Zeit so viel Kupfer zuzuführen, daß alle theoretischen Bedingungen erfüllt sind, um eine Abtötung der Tuberkelbazillen im lebenden Organismus zu erzielen. Jedenfalls wird im Körper von Kaninchen und Meerschweinchen die Konzentration erreicht, die derjenigen entspricht, die im Reagenzglas ausgesprochen entwicklungshemmend auf den Tuberkelbazillus wirkt.

Über den Verbleib des Kupfers, die Ausnutzung im tierischen Organismus geben Analysen der Organe mit Kupfer behandelter gesunder und tuberkulöser Tiere Auskunft. Folgende Ergebnisse sind ferner von Wichtigkeit:

1. Es ist möglich, durch Einreiben von Kupfersalben in die Haut Kupfer zur Resorption und Ablagerung zu bringen.

2. Am besten ausgenützt wird Lecutyl = zimmtsaures Kupfer-Lezithin.

3. Durch Lecutyl lassen sich Kupferdepots schaffen, die ein vielfaches der letalen Dosis betragen.

4. Hauptstelle der Ablagerung ist die Leber, dann Darm und Lunge. Milz und Nieren enthalten nur wenig Kupfer.

5. Die tuberkulöse und die pneumonische Lunge nimmt mehr Kupfer auf als die gesunde.

6. Tuberkulöses Gewebe kann als besonders kupferaffin bezeichnet werden.

Damit sind die wichtigsten Grundlagen der experimentellen Kupfertherapie wiedergegeben.

Es liegen mir zugängliche Nachprüfungen der v. Lindenschen Versuche nur in geringer Zahl vor: Feldt stellte die Grenze der Bakterienwachstum hemmenden Eigenschaft der Kupfersalze auf Nährböden bei Verdünnungen von 1 : 5000 bis 1 : 50 000 fest, während v. Linden bei Verdünnungen von 1 : 100 000, ja sogar von 1 : 1 000 000 auf Nährböden noch Wachstumshemmung angegeben hatte. Die Grünfärbung der Bazillenhäufchen auf kupferhaltigen Nährböden konnte Feldt ebenfalls nicht bestätigen. Wenn Moewes und Jauer in den inneren Organen mit Kupfer behandelter Tiere kein Kupfer nachweisen konnten, so setzen sie sich in Widerspruch nicht nur zu den Erfahrungen v. Lindens.

sondern auch zu denen Koberts, Kemptners und Brandls beim gesunden Tiere. Endlich verdient die Beobachtung de Witts bemerkt zu werden, daß Tuberkelbazillen nach 4tägigem Aufenthalt in 1%iger Kupferchloridlösung ihre Virulenz für Meerschweinchen nicht verloren.

Über die klinischen Wirkungen des Kupfers im Tierversuch läßt sich auf Grund der Versuche v. Lindens folgendes sagen: Kupferbehandlung bewirkt bei tuberkulösen Meerschweinchen:

1. Lebensverlängerung: Infektion überlebt von Kontrolltieren im Durchschnitt um 15 Wochen, von den Versuchstieren im Durchschnitt um 26 Wochen.
2. Gewichtszunahme oder Verzögerung der einsetzenden Gewichtsabnahme um 6 Wochen bei den Versuchstieren.
3. Verzögerung des Fieberintrittes oder fieberlosen Krankheitsverlauf.
4. Heilung der subkutanen tuberkulösen Impfabzesse in zwei Drittel der Fälle bei den Versuchstieren, bei den Kontrolltieren nur in vereinzelt Fällen.
5. Im makroskopischen und mikroskopischen Bilde Vermehrung des Bindegewebes in den erkrankten Bezirken (oft glasperlenartiges Aussehen der Tuberkel).
6. Geringere Dissemination und Ausdehnung der Erkrankung (stets waren die Nieren verschont).
7. Beeinflussung der Krankheit in dem Sinne, daß bei den später gestorbenen Tieren die geringsten Veränderungen nachweisbar waren, bei den Kontrolltieren umgekehrt aber die meisten.
8. Nur seltenes Vorkommen nach Ziehl färbbarer Stäbchen im Gewebe.

Außerdem wurde am Kaninchen beobachtet, daß die Behandlung mit Kupferpräparaten vor der Infektion einen starken prophylaktischen Einfluß ausübte. Bei den vorbehandelten Tieren verlief die Krankheit leichter, die Lebensdauer wurde verlängert, ja einzelne Tiere lebten noch 31 oder 56 Wochen nach der Infektion.

Tiexperimentelle Bestätigungen der v. Lindenschen Versuchsergebnisse lieferten Sellei und Gensaburo Koga. Sellei erzielte unter Kupferbehandlung Verlängerung der Lebensdauer und in einem Falle Heilung der Tuberkulose, während Gensaburo Koga in 33% seiner Fälle Stillstand der Erkrankung und in 6 von 36 Meerschweinchen geheilte tuberkulöse Veränderungen fand.

Corper, Moewes-Jauer und Kaufmann dagegen konnten aus ihren Tierversuchen mit Kupferpräparaten auf keinen günstigen Einfluß bei der Tuberkulosebehandlung des Meerschweinchens schließen.

Wir lassen es dahingestellt, ob die Wahl verschiedener Präparate, die Dosierung, das Tiermaterial oder andere Umstände den verschiedenen Ausfall der Versuche zur Folge hatten, und verweisen in bezug auf Einzelheiten auf die Originalarbeiten.

Bei den bisher vorliegenden Versuchen an tuberkulösen Tieren ist in erster Linie stets der klinische Einfluß der Kupferbehandlung (Verhalten der Körpertemperatur, der Lebensdauer, des Gewichtes) studiert worden, während die pathologisch-anatomische Seite mehr in den Hintergrund gestellt und meist nur hinsichtlich der makroskopisch sichtbaren Ausdehnung der krankhaften Veränderungen berücksichtigt worden ist. Angaben über histologische Veränderungen in den Organen tuberkulöser Tiere nach der Kupferbehandlung finden wir in den Arbeiten v. Lindens und in der von Moewes und Jauer. Offenbar ist das mikroskopische Studium der Gewebsveränderungen zur Beurteilung einer Heilwirkung des Kupfers besonders geeignet und als Kriterium für eine solche unumgänglich notwendig. Es wurde deshalb in unseren Versuchen, bei denen wir von einer klinischen Beobachtung des Krankheitsverlaufes durch exakte Temperaturmessungen Abstand genommen und als Indikator für den jeweiligen Allgemeinzustand lediglich das Körpergewicht bestimmt haben, das Hauptgewicht auf das Studium der histologischen Veränderungen gelegt. Besonders geeignet hierfür ist nach den Erfahrungen Rickers und Goerdelers die Bauchfelltuberkulose, insbesondere die zirkum-

skripte Mesenterialtuberkulose, die durch Infektion des Mesenteriums des Duodenums erzielt wird, da sie den Vorzug hat, den wir uns zunutze gemacht haben, im lebenden Zustand des Tieres mikroskopisch untersuchbar zu sein. Weiter haben wir die Hauttuberkulose gewählt, die sich dadurch empfahl, daß sie makroskopisch der Beobachtung zugänglich ist.

Die Tierversuche und die histologischen Untersuchungen sind gemeinsam mit Herrn Professor Ricker vorgenommen worden und waren eben abgeschlossen, als der Krieg ausbrach; die Bearbeitung unter Berücksichtigung der seitdem erschienenen Literatur ist mir erst jetzt möglich geworden und ist in kürzerer Form als ursprünglich geplant erfolgt. Insbesondere habe ich darauf verzichtet, die Erfahrungen mit der Kupfertherapie am Menschen zu berücksichtigen.

Unsere Versuche sind ausschließlich am Kaninchen angestellt. Das Material gliedert sich in folgende Gruppen:

Bauchfelltuberkulose	16 Versuchs-	und 4 Kontrolltiere.
Isolierte Mesenterialtuberkulose	6	„ „ 4 „
Hauttuberkulose	3	Versuchstiere.
Berieselungsversuche und Versuche über Giftwirkung	15 Tiere.	

Die Tiere wurden in Versuchsreihen geordnet unter Berücksichtigung der Art der Infektion, des Zeitpunktes des Beginnes der Kupferbehandlung und des Todes oder der Tötung.

Als Infektionsmodus haben wir die intraperitoneale Infektion vermittels Einspritzung von Kulturaufschwemmung für die Bauchfelltuberkulose, das Beschicken des Mesenteriums der vorgezogenen Duodenalschlinge mit Bakterienaufschwemmung und endlich die Einreibung von Bazillenkulturen in die skarifizierten Ohren zur Erzielung einer Hauttuberkulose erwählt. Für die Versuche mit Bauchfelltuberkulose haben wir Kulturen vom Typus *bovinus* benutzt, für diejenigen an der Haut den bei der Sektion gewonnenen dünnflüssigen und bazillenreichen Kaverneninhalt einer menschlichen Lunge (Typus *humanus*).

Wir bedienten uns bei der Behandlung der inneren Tuberkulose ausschließlich des Kupferchlorids in 1% Lösung, das auch v. Linden in erster Linie in ihren Versuchen verwandt hat. Die Verabfolgung geschah subkutan jeweils an verschiedenen Stellen der Rückenhaut, doch niemals mehr als 1 ccm an einer Stelle, und zwar wurden durchschnittlich zwei Einspritzungen in der Woche mit je 0,5 ccm einer 1%igen CuCl_2 -Lösung auf 400–500 g Körpergewicht gemacht, jedoch wurde die Einzelgabe von 1,0 ccm nur in seltenen Fällen bei sehr großen Tieren überschritten. Nach 3 Wochen wurde eine Pause von 3 Wochen eingelegt und dann ein neuer Behandlungssturnus begonnen. — Die Hauttuberkulose behandelten wir ausschließlich lokal mittels der Lekutylsalbe. Hinsichtlich der weiteren technischen Einzelheiten sei auf die Versuchsprotokolle verwiesen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Organe in Paraffin eingebettet und die gewonnenen Schnitte im allgemeinen nach van Gieson gefärbt, als Kernfärbung wurde Hämalaun verwandt. Die Bazillen wurden auch in Schnittpräparaten nach der Ziehlschen Methode dargestellt. Die Untersuchung des Mesenteriums geschah zum Teil an Flächenpräparaten, die nach derselben Methode gefärbt wurden, wie die Schnittpräparate.

Wir stellen den Behandlungsversuchen an tuberkulösen Tieren einige Untersuchungen über Giftwirkung der 1% Kupferchloridlösung an gesunden Tieren voraus.

B. Vorversuche über die allgemeine und örtliche Giftwirkung des Kupfers im gesunden Körper.

Die Frage nach der Giftigkeit des Kupfers ist durch die Arbeiten der letzten Jahrzehnte, ich erinnere nur an die Lehmanns und seiner Schüler und die Koberts, endgültig dahin entschieden, daß beim Menschen eine chronische Vergiftung nach Art der chronischen Bleivergiftung nicht existiert. Dem-

entsprechend sind auch Vergiftungen unter Metallarbeitern, Kupferbergwerksarbeitern usw. nicht bekannt, ebensowenig wie eine Vergiftung durch dauernden Gebrauch kupferner oder kupferhaltiger Kochgefäße oder durch Kupfer als Konservierungsmittel gefürchtet zu werden braucht. Vereinzelt, in der Literatur von Zeit zu Zeit auftauchende Angaben über chronische Kupfervergiftung, z. B. beim Tragen von Zahnersatzstücken, die mit stark kupferhaltigen Metalllegierungen hergestellt sind, werden, selbst wenn eine exakte Untersuchung tatsächlich das Kupfer als Ursache der Vergiftungserscheinungen ergeben sollte, was aber nach den vorliegenden Untersuchungen zu bezweifeln ist, die allgemeine Gültigkeit des oben aufgestellten Satzes nicht umstoßen können. Dagegen kommt akute Kupfervergiftung beim Menschen vor und kann auch bei den Versuchstieren herbeigeführt werden; sie ist durch zahlreiche Untersuchungen genau bekannt.

Uns kam es nur darauf an, einige allgemein orientierende Versuche mit dem zu Heilzwecken benutzten Kupferchlorid in 1%-Lösung am gesunden Kaninchen anzustellen. Wir haben uns bei diesen Versuchen auf die Beobachtung des Körpergewichtes, der Lebensdauer und des lokalen Befundes an den Injektionsstellen beschränkt.

Gesunde, mit CuCl_2 subkutan behandelte Tiere. Gewicht in Gramm.
Menge der Lösung in ccm.

Datum	Nr. 1 Gew. Behndl.	Nr. 2 Gew. Behndl.	Nr. 3 Gew. Behndl.	Nr. 4 Gew. Behndl.	Nr. 5 Gew. Behndl.	Bemerkungen
17. 4.	700 1,0	700 1,0	1050 1,0	— —	— —	—
21. 4.	650 1,0	am 18.4. gest.	890 1,0	870 1,0	— —	—
24. 4.	620 0,5	— —	820 1,0	820 1,0	— —	—
28. 4.	550 0,5	— —	am 27.4. gest.	730 1,0	940 1,0	Nr. 1. Tiefe Nekrose
1. 5.	am 29.4. gest.	— —	— —	am 29.4. gest.	850 1,0	Nr. 4. Oberfl. Nekrose
3. 5.	— —	— —	— —	— —	am 3. 5. gest.	—

Wir haben, wie aus vorstehender Tabelle ersichtlich, in dieser ersten Gruppe von Versuchen die Dosis der einmaligen subkutanen Einspritzung der Kupferchloridlösung erheblich höher gewählt, als dem von v. Linden angegebenen Behandlungsschema (auf 4—500 g Körpergewicht 0,5 ccm, 2 mal in der Woche) entspricht, und konnten in allen 5 in dieser Art behandelten Fällen schädigende Wirkungen feststellen.

Tier 2 ist schon am Tage nach der einmaligen Einspritzung gestorben.

Bei den 4 übrigen Tieren setzte sofort ein starker Gewichtsverlust ein, der mit allgemeinem Kräfteverfall einherging, so daß der Tod eintrat. Nr. 1 starb am 12. Tage, nachdem es in vier Einspritzungen 3 ccm erhalten hatte. Die übrigen Tiere am 10., 8., 7. Tage. Es handelte sich um gesunde, noch nicht ausgewachsene Tiere. Die Sektion ergab bei Nr. 4 ein seröses Transsudat in der linken Pleurahöhle und Atelektase des Unterlappens der linken Lunge; im übrigen waren sämtliche Organe aller Tiere ohne auffälligen Befund. Es unterliegt für uns keinem Zweifel, daß sich in der Abnahme des Körpergewichtes und dem Tode eine allgemeine Giftwirkung der Kupferchloridlösung kundgibt.

Eine weitere, lediglich lokale Wirkung vermochten wir bei den Tieren Nr. 1 und Nr. 4 festzustellen, nämlich das Auftreten von Nekrose an den Injektionsstellen. Diese hatte bei Nr. 4 nur die Kutis und Subkutis, bei Nr. 1 dazu die Faszie zerstört.

Bei einem weiteren 1400 g schweren Kaninchen spritzten wir das $2\frac{1}{3}$ -fache der therapeutischen Dosis, also gleichzeitig je 1,25 ccm der Kupferchloridlösung beiderseits in die Glutäalmuskulatur. Es war 8 Tage nach der Injektion noch keine Nekrose der Haut aufgetreten, bei der nach Tötung am 8. Tage vorgenommenen Obduktion fand sich jedoch Nekrose in der Muskulatur.

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse seien aus den im ersten Hauptteil folgenden Versuchen mit der therapeutischen Dosis v. Lindens die einschlägigen Beobachtungen in Kürze im voraus mitgeteilt, wie wir sie aus den beigegebenen Protokollen entnehmen. Bei 30 Injektionsreihen (Injektionsreihe = Turnus von 3wöchiger Dauer mit zwei Einspritzungen in einer Woche) an 22 infizierten Versuchstieren trat 25 mal und darunter nur 3 mal (Tier Nr. 6, Nr. 26 und 27) erst nach wiederholter Einspritzung eine Abnahme des Körpergewichtes ein. Nur 5 mal konnten wir gleichbleibendes Gewicht oder sogar eine Zunahme des Körpergewichtes aufzeichnen (Nr. 22, 23, 27, erster Turnus, Nr. 28 erster und zweiter Turnus). Eine genaue Durchsicht der Protokolle gibt die Gewißheit, daß der Gewichtssturz tatsächlich eine Folge der Kupferwirkung gewesen ist, nicht etwa der tuberkulösen Infektion. Denn in fast allen Fällen, in denen der zweite Behandlungsturnus ausgeführt oder auch nur begonnen ist, fand in der Pause zwischen erstem und zweitem Turnus ein Gewichtsanstieg statt. Wo dieser nicht sofort, sondern erst allmählich während der Pause deutlich ward, fanden wir stets mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose an den Injektionsstellen verzeichnet, die ihrerseits einen das Allgemeinbefinden schädigenden Einfluß ausgeübt haben dürfte. Dieses Verhalten ist in der II. Versuchsreihe, in der der unmittelbar schädigende Einfluß der Kupferbehandlung am wenigsten auffällt, und bei den Tieren Nr. 19 und 20 der III. Reihe am deutlichsten. In der I. Versuchsreihe dagegen und bei dem Tier Nr. 26 der IV. Reihe konnten wir sogar feststellen, daß der Tod der Versuchstiere mit Wahrscheinlichkeit der Kupferwirkung zur Last zu legen war, da die in gleicher Weise infizierten Kontrolltiere nicht starben. Inwieweit bei den Vergleichstieren Nr. 11 bis 15 die Kupferwirkung den schnellen tödlichen Ausgang bedingt hat, wollen wir angesichts der schweren tuberkulösen Infektion bei diesen Tieren dahingestellt sein lassen.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind eindeutig genug, um den von uns gezogenen Schluß zu rechtfertigen, daß Kupferzufuhr, auch in von v. Linden therapeutisch verwandter Menge, das Körpergewicht der Versuchstiere in der Regel beträchtlich herabsetzt und somit den Allgemeinzustand schädigt, so daß der Tod eintreten kann.

Die erwähnten Nekrosen an den Injektionsstellen sind in den Protokollen bei 22 mit CuCl_2 behandelten Tieren in 14 Fällen verzeichnet, und zwar bei den einzelnen Tieren in wechselnder Zahl bis zu 4 Nekrosen bei einem Tier. Bei 8 Tieren sind keine Nekrosen aufgetreten, obgleich sie zum Teil recht hohe Kupfergaben erhalten hatten (z. B. Nr. 3).

Das Auftreten der Nekrosen, denen in der Regel die Bildung einer derben Verhärtung am Orte der Einspritzung vorausgeht, kann zu den verschiedensten

Zeitpunkten stattfinden. Es vergehen mindestens 6—7 Tage, ehe durch Abstoßung des Nekrotischen Geschwüre auftreten. Bei den 14 Tieren, die Nekrosen hatten, trat in 10 Fällen entweder vollständige Heilung ein unter Bildung glatter verschieblicher Narben, oder es zeigten sich wenigstens bei der Tötung der Tiere deutliche Heilungsbefunde: Verkleinerung, Verflachung und Bedeckung mit Borken. In 4 Fällen beschränkte sich indessen die Nekrose nicht auf die Haut, sondern griff auch auf die Faszie und die Muskulatur über, ja, bei dem Tiere Nr. 17 war die Nekrose geradezu verheerend, waren doch alle Schichten der Bauchwand bis zum Bauchfell und darüber hinaus die anliegende Darmwand dem Gewebstod anheimgefallen.

Wir haben, um diese lokale Wirkung des CuCl_2 auf das lebende Gewebe zu studieren, das Mikroskop zu Rate gezogen und nach der von dem Physiologen W. Kühne (1882) angegebenen und von Ricker ausgebauten und auf die Pathologie angewandten Methode das Mesenterium des lebenden Kaninchens unter dem Mikroskop der Einwirkung des CuCl_2 in verschiedenen Konzentrationen und verschiedenen Lösungsmedien ausgesetzt.

Die Methode ist ausführlich beschrieben bei Natus (Virchows Arch. Bd. 199). Sie besteht darin, daß an dem auf einem verstellbaren Brett befestigten, mit Äther narkotisierten Tiere durch eine — in unseren Fällen mediane — Laparotomie die Duodenumschlinge, deren Mesenterium beim Kaninchen das durchsichtige Pankreas einschließt, hervorgezogen und auf einem besonders konstruierten, am Mikroskop montierten Objektisch unter Kautelen zur Erhaltung der Körpertemperatur und zur Vermeidung einer Zerrung ausgebreitet und während der mikroskopischen Beobachtung mit physiologischer (0,9%) körperwarmer Kochsalzlösung oder der auf ihre Wirkung zu prüfenden, auf Körpertemperatur erwärmten Kupferlösung berieselt wird. Bei der angewandten Benutzung des Zeißschen Apochromat-Objektivs $F = 16$ und des Kompensations-Okular 6 sind Kapillaren und die einzelnen Blutkörperchen und übrigen Gewebelemente deutlich sichtbar. Am Schlusse der Beobachtung wird nach Reposition der Schlinge der Bauch verschlossen und nach 24 oder 48 Stunden unter Anwendung derselben Methode die Beobachtung wiederholt.

Ricker und Natus untersuchten mit dieser Methode die Gesetze, die zwischen Reiz — thermischem, mechanischem, chemischem Reiz — und Wirkung auf die Gefäßnerven obwalten, und stellten den aus der Physiologie bekannten Tatsachen, daß 1. die Dilatoren schon durch schwächere Reize erregt werden, als die Konstriktoren, und

2. daß bei starker Reizung die Konstriktoren erregt werden, bei fortgesetzter oder verstärkter Reizung aber ein Reizungszustand der länger erregbar bleibenden Dilatoren sich anschließen kann, einen weiteren für die Pathologie wichtigen Satz an die Seite: „Bei fortgesetzter starker Reizung eines gemischten Gefäßnerven in dem Zustande, in dem die Konstriktoren ihre Erregbarkeit verloren haben und die Dilatoren erregt sind, verlangsamt sich die Strömung und steht schließlich still, ein Vorgang, der namentlich bei langsamem Ablauf mit Diapedesis-Blutung verbunden ist (Stase, Infarzierung)“.

Als zum Verständnis unserer Berieselungsversuche unumgänglich notwendig seien noch folgende Beobachtungen von Ricker und Natus hervorgehoben: 1. Die gleiche Wirkung wie durch starke und stärkste Reize ist auch durch wiederholte oder andauernde schwache Reize zu erzielen. 2. Der Erfolg einer natürlichen oder künstlichen Reizung ist mit bedingt durch den Zustand des Nervensystems, der durch vorhergehende Reize hergestellt ist. 3. Kapillaren, Arterien und Venen reagieren nicht immer im gleichen Sinne. Es kann, um ein Beispiel anzuführen, ein Reiz auf die Kapillaren als starker Reiz im Sinne der Konstriktorenlähmung und Dilatorenerregung wirken, während die zugehörige Arterie sich noch im Zustande der Konstriktorenreizung befindet.

Es würde zu weit führen, wollten wir auf die Begründung und theoretische Verwertung des Beobachteten eingehen, wie sie in den Natusschen Abhandlungen zu finden ist und auf Grund zahlreicher neuer Experimente in einer demnächst (in Virchows Arch.) erscheinenden ausführlichen Darstellung von Ricker und Regendanz gegeben wird. Für unsere Zwecke genügen die mitgeteilten Tatsachen, deren Richtigkeit nicht bezweifelt werden kann

und die wir im folgenden als Grundlage unserer Erklärung der Kupferwirkung benutzen werden.

Wir lassen zunächst die Protokolle unserer eigenen Versuche im Auszuge folgen:

Die Zahlangaben mit 16 multipliziert ergeben bei dem angewandten optischen System die Weite der Gefäßlumina in Mikren. Die Zeitangaben gelten vom Beginn der Berieselung an.

Versuch I.

Berieselung der Regio pancreatica mesenterii mit 1,54%iger Lösung von CuCl_2 in Aqu. dest. (isotonische Lösung).

Arterie (1). Mittlere Strömungsgeschwindigkeit. Bei Beginn der Berieselung sofortige geringe Trübung des Gesichtsfeldes. Arterie verengt, Kapillaren leer. Stillstand der Strömung in den Venen. Darauf sofort Kochsalzberieselung: Trübung hellt sich auf. Nach 1 Minute Arterie und Kapillaren noch verschlossen. Nach 7 Minuten fließen ruckweise Plasma und einzelne Blutkörperchen durch die Arterie, bis nach 8 Minuten die Strömung in der ganzen Strombahn wieder kontinuierlich ist. Nach 10 Minuten tritt momentan ein vollständiger Verschluß der Arterie und der Kapillaren ein, dem sofort bei noch verengter Arterie der Wiederbeginn der Strömung in dieser und nach 12 Minuten auch in der Vene folgt. Verschiebung durch Bewegungen des Tieres zwingt eine neue Stelle derselben, Schlinge einzustellen. Arterie mißt hier 2. Nach 1 Minute Berieselung mit Kupferlösung verengt sich die Arterie auf 1, die Kapillaren sind verschlossen. Kochsalzberieselung bewirkt in 15 Minuten keine Änderung.

Ergebnis: 1,54% (isotonische) CuCl_2 -Lösung bewirkt einmal an kleiner Arterie und den Kapillaren sofortigen Verschluß, einmal an größerer Arterie dasselbe nach 6 Minuten. Kochsalzberieselung bewirkt Wiederherstellung der Strömung, doch tritt während der Berieselung eine momentane Wiederholung des Arterien- und Kapillarverschlusses ein.

Versuch II.

Berieselung der Regio pancreatica mesenterii mit 1‰iger Lösung] von CuCl_2 in 0,9% Kochsalzlösung.

Eine große Arterie (3), eine kleinere (2). Schnelle Strömung.

Nach 1 Minute Berieselung tritt Verlangsamung der Strömung in den Venen ein. Nach 2 Minuten gleichfalls in der großen Arterie, während die kleinere und die Kapillaren verschlossen sind. Nach 4 Minuten Erweiterung der Arterie auf 4 und 3; die Strömung in den sich erweiternden Kapillaren stellt sich wieder her. Nach 7 Minuten neuer Verschluß der Kapillaren und Verlangsamung der Strömung in den Venen bei erweiterten Arterien (4 und 3). Nach 13 Minuten entwickelt sich ein Dauerzustand, in dem die Kapillaren fast alle rasch durchströmt und die Arterien erweitert sind. Nur in einem umschriebenen, fleckig getrübttem Bezirk sind die Kapillaren dauernd verschlossen geblieben. Langsame Ausdehnung der Trübung. Nach 32 Minuten ist der größte Teil des Gesichtsfeldes getrübt, die Strömung in den Gefäßen ist aufgehoben, die Kapillaren sind geschlossen. Große Arterie mißt $2\frac{1}{2}$, kleine 2. — Kochsalzberieselung bewirkt nach 10 Minuten keine Änderung. Strömung in allen getrühten Bezirken durch Verschluß der Kapillaren aufgehoben, in den klaren vorhanden.

Nach 48 Stunden finden sich Verklebungen der Darmschlingen in der Umgebung des Operationsgebietes. Die Dudenalserosa ist glänzend, das Mesenterium zart. Berieselte Stelle nicht auffindbar. Überall normale Weite und Geschwindigkeit.

Ergebnis: 1‰ CuCl_2 -Lösung in 0,9%iger Kochsalzlösung bewirkt dreimal Verschluß der Kapillaren. Dabei das erste und zweite Mal Erweiterung und Verlangsamung der Arterie und Verlangsamung in den Venen, das dritte Mal Verengung und Stillstand in den Arterien und Stillstand in den Venen. Wiederherstellung auf die Dauer durch Kochsalzberieselung.

Versuch III.

Berieselung der Regio pancreatica mesenterii mit 1⁰/₁₀₀ Lösung von CuCl₂ in Aqu. dest.

Arterie (1¹/₂). Mittlere Weite der Strombahn, mittlere Strömungsgeschwindigkeit. Nach 3 Minuten Beginn einer leichten Verengung der Arterie und der Kapillaren. Nach 8 Minuten Kapillaren leer, Venenblut steht still. Arterie verschlossen. — Kochsalzberieselung: nach 5 Minuten Strömung in der Vene, dann in der Arterie und in den Kapillaren, doch noch keine vollständige Rückkehr zur ursprünglichen Weite. Fleckige Trübung des Gesichtsfeldes. Nach 10 Minuten mißt die Arterie wieder 1¹/₂ und die Strömung ist überall wieder vollständig hergestellt. Im berieselten Gebiet makroskopisch geringe Trübung, die mikroskopisch wenig auffällt.

Nach 24 Stunden: Mesenterium und Darmserosa unverändert. Die berieselte Stelle ist mit Sicherheit nicht auffindbar. Strömung normal.

Ergebnis: 1⁰/₁₀₀ CuCl₂-Lösung in Aqu. dest. bewirkt Kontraktion der Arterie und der Kapillaren. Wiederherstellung des normalen Zustandes auf die Dauer durch Kochsalzberieselung.

Versuch IV.

Berieselung der Regio pancreatica mesenterii mit 1⁰/₁₀iger Lösung von CuCl₂ in Aqu. dest.

Arterie (1) mittlere Weite der Strombahn, mittlere Geschwindigkeit der Blutströmung. Nach 1 Minute Berieselung: Kapillaren verschlossen, ohne Verengung der zugehörigen Arterie. Beginn einer geringen Verlangsamung der Strömung in der Vene. Nach 4 Minuten: Stärkere Verlangsamung in der Vene. Es bleiben zahlreiche Leukozyten an der Wand der Vene liegen. Nach 8 Minuten: Verlangsamung in Vene und auch in Arterie. Nach 9 Minuten: Stillstand in Arterie und Vene. (Das Pankreas wird während der Berieselung trüb.) — Kochsalzberieselung bewirkt in weiteren 8 Minuten keine Änderung. — Makroskopisch besteht eine völlige Blässe des Pankreas, die berieselte Stelle und einige benachbarte Serosastellen sehen weiß-bläulich, trübe, kupferhaltig aus, während das Gewebe in der Umgebung der berieselten Stelle lediglich blaß ist. In letzterem mikroskopisch teils Verschluß, teils nur spärliche Durchströmung der verengten Strombahn.

Nach 24 Stunden: makroskopisch: Darmserosa überall glatt, Pankreas völlig blaß. Mikroskopisch: Stase in Arterie und Vene bei verschlossenen Kapillaren.

Ergebnis: 1⁰/₁₀ige Lösung von CuCl₂ in Aqu. dest., bewirkt Verschluß der Kapillaren auf die Dauer, Ausbleiben der Kontraktion an Arterie und Vene. Verlangsamung und Stase in diesen.

Im ersten unserer 4 Versuche haben wir es mit einer reinen, relativ starken Kupferwirkung (der isotonischen Lösung) zu tun gehabt; sie hat in einer Konstriktorenreizung bestanden, deren Einzelheiten aus dem Protokoll unmittelbar entnommen werden können.

Im zweiten Versuch ist eine wesentlich schwächere Kupferlösung in physiologischer Kochsalzlösung verwandt worden, auch hier also war außer dem durch Kupfer bedingten kein Reiz wirksam. Der Erfolg ist am Kapillarsystem derselbe gewesen, dagegen haben die schwächer reagierenden Arterien zunächst nicht oder erst nach geraumer Weile mit einer leichten Kontraktion geantwortet. Die Wirkung ist also schwächer ausgefallen als im ersten Versuch.

Von Einzelheiten der Wirkung ist noch hervorzuheben, daß zu dem Verschluß des Kapillarnetzes anfangs eine leichte Erweiterung der ihm vorgeschalteten Arterie getreten ist; da sie sich, wie der weitere Verlauf gezeigt hat, ihre Konstriktorenregbarkeit bewahrt hatte, haben wir es mit einer mechanischen Erweiterung infolge des im verschlossenen Kapillarsystem bestehenden Hindernisses zu tun gehabt.

Im dritten Versuch ist dieselbe Kupfermenge nicht in physiologischer Kochsalzlösung, sondern in destilliertem Wasser gelöst gewesen. Wir müssen

bei dem geringen Salzgehalt eine gemeinsame Wirkung chemisch nahezu reinen Wassers und der kleinen, aber wie der zweite Versuch ergeben hat, immerhin als Konstriktorenreiz wirksamen Kupfermenge annehmen. Der Erfolg ist eine gemeinsame Kontraktion der Arterie und der Kapillaren gewesen. Die Anisotonie der Berieselungsflüssigkeit hat also eine schnellere Wirkung auf die Arterie gehabt, als die isotonische Lösung im zweiten Versuch, wo sich zu der sofortigen Kapillarreaktion die Arterienkontraktion erst beträchtlich später gesellt hat. — Hätte man die Berieselung länger fortgesetzt, so würde, wie in den Natusschen Versuchen mit destilliertem Wasser, das die gleiche Anfangswirkung gehabt hat, allmählich allgemeine Stase in erweiterter Strombahn entstanden sein.

Im vierten Versuch ist die 1‰-Kupferchloridlösung in destilliertem Wasser benutzt worden, die therapeutisch im Tierversuch und beim Menschen angewandt zu werden pflegt; auch diese Lösung ist hypotonisch, wenn auch in geringerem Grade als die im 3. Versuch gebrauchte und hat dadurch sowie durch ihren relativ großen Kupfergehalt gewirkt. Sie hat die stärkste Wirkung hervorgerufen, nämlich im Gegensatz zu den anderen Versuchen eine Dauerwirkung, die im Verschluß der Kapillaren bestanden hat. Ein Verschluß der Arterien ist überhaupt nicht aufgetreten. Das Blut ist in ihnen (und in der Vene) in Stase übergegangen; unter Verlust des Plasmas sind die Blutkörperchen aneinander geschichtet und optisch verschmolzen.

Diese Kombination von dauerhaftem Kapillarverschluß und Stase in den zugehörigen Gefäßen ist ein Reizerfolg, der unter den von Natus und anderen Mitarbeitern Rickers, die sich seines Verfahrens bedient haben, in zahlreichen Versuchen mit sehr verschiedenen Mitteln beobachteten allein dasteht, wenn auch Verwandtes beobachtet worden ist. Weitere Versuche wären notwendig, um das Ergebnis im Einzelnen aufzuklären; für unsere Zwecke genügt es, festzustellen, daß die 1‰ige wässrige CuCl_2 -Lösung, indem sie auf die angegebene Weise am Gefäßnervensystem angreift, eine Aufhebung der Blutströmung auf die Dauer herbeiführt. Von den anderen in unseren Versuchen benutzten kupferhaltigen Lösungen gilt dies nicht, sie bewirken nur vorübergehende Kreislaufstörungen.

Ehe wir diese Tatsache verwerten, beschäftigen wir uns mit einer anderen Beobachtung in den vier Versuchen, nämlich mit der Trübung, die alle Lösungen, die stärkeren stärker als die schwächeren, im Gewebe hervorgebracht haben.

Es handelt sich hierbei nicht um eine Ätzung, d. h. eine momentane Koagulation aller oder des größten Teiles der anwesenden Eiweißkörper mit sofortiger Aufhebung sämtlicher vitaler Vorgänge. Daß die trüben Teile nicht verätzt sind, ergibt sich unzweideutig aus den beschriebenen Kontraktionen der Arterie und der Kapillaren, vitalen Vorgängen, die sich im getrübten Gebiete vollziehen, ergibt sich ferner aus der Möglichkeit, die Trübung durch Kochsalzlösung zu beseitigen, schließlich daraus, daß wir nach 1 und 2 Tagen in zwei Wiederholungsversuchen (mit der 1‰-Lösung) die Trübung nicht mehr angetroffen haben, vielmehr Gewebe mit der Durchsichtigkeit des normalen und normale Strömung. Eine Ätzung, Koagulation im obigen Sinne, ist irreparabel.

Wir nehmen demgemäß an, daß nur gewisse Eiweißkörper nicht des Gewebes, auch nicht des Blutes, an dem nichts Abnormes aufgefallen ist, sondern

der Gewebsflüssigkeit von den von uns benutzten schwachen Kupferlösungen ausgefällt werden, ein Vorgang, der, wie oben nachgewiesen, den Ablauf der vitalen Vorgänge nicht beeinträchtigt, zumal die Produkte der Fällung rasch verschwinden. Im Reagenzglas kann man diese Fällung nachahmen, wenn man die von uns verwandten Kupferlösungen zu Serum setzt; es bleibt der größte Teil des Serumeiweißes unkoaguliert und bei weiterem Serumzusatz löst sich der Niederschlag wieder auf.

Wir haben nun die Aufgabe, die Beobachtung, daß die 1%ige wässrige CuCl_2 -Lösung eine dauerhafte Aufhebung der Blutströmung bewirkt, zu verwerten. Sie erklärt uns das Zustandekommen der Nekrose, da ja dauerhafte Aufhebung der Zirkulation eine solche gesetzmäßig bewirkt. Zweifellos tritt diese Wirkung ausnahmslos ein, doch ist ihr Umfang und ihre Erscheinungsform offenbar verschieden, je nach dem Injektionsdruck, der Beschaffenheit der Gewebsschicht, in der sich die Flüssigkeit mehr oder weniger weit ausbreitet, der Beschaffenheit des Gewebes (eine Faszie, Fettgewebe wird für das unbewaffnete Auge weniger auffällig reagieren als z. B. Muskulatur) und der rascheren und langsameren Verdünnung und Resorption, die die Lösung im Körper erfährt. Wir haben uns in unseren Versuchen auf die makroskopische Beurteilung beschränkt, die mikroskopische Untersuchung würde weit häufiger Nekrose nachgewiesen haben.

Wir fassen zusammen: 1%ige Kupferchloridlösung bewirkt bei subkutaner Einverleibung in der Dosis von 1 ccm auf 400 g Körpergewicht in der Woche am Kaninchen Störungen des Allgemeinbefindens, die sich in Gewichtsverlust äußern, ja bei kleinen Tieren den Tod verursachen können, und lokale Gewebststörungen in Form tiefgreifender Nekrose. Den Angriffspunkt der lokalen Giftwirkung sehen wir im Gefäßnervensystem, dessen Beeinflussung unter Aufhebung der Blutströmung den lokalen Gewebstod herbeiführt.

Es folgen nun die Protokolle über die Heilungsversuche bei Bauchfell- und Hauttuberkulose.

C. Erster Hauptteil.

Versuche über die Wirkung subkutan gegebenen Kupfers auf die allgemeine Bauchfelltuberkulose.

Reihe I.

Tod 4 Wochen nach der Infektion, Beginn der Behandlung 8 Tage nach der Infektion.

Intraperitoneale Infektion: Eine Platinöse Tuberkelbazillen (lebende Kultur vom Typus bovinus) auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit stumpfer Nadel durch Stichinzision in der Linea alba in Äthernarkose in die Bauchhöhle injiziert. Behandlung: Subkutane Injektion von CuCl_2 . Beginn 8 Tage nach der Infektion, erste Dosis 0,5 ccm, dann zweimal wöchentlich 1,0 bzw. 2,0 je nach dem Gewicht des Tieres. Tod: 4 Wochen nach der Infektion.

Nr. 1.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
11. 3.	1890	Infektion	—
14. 3.	1800	—	—
18. 3.	1750	0,5 ccm CuCl ₂	—
21. 3.	1820	1,0 „ „	—
25. 3.	1800	2,0 „ „	—
28. 3.	1740	2,0 „ „	—
31. 3.	1550	2,0 „ „	5 markstückgroße Nekrose in der
3. 4.	1350	2,0 „ „	rechten Glutäalgegend
8. 4.	—	Gestorben	—

Sektion: In der rechten Glutäalgegend 5 markstückgroße, bis in die Muskulatur reichende Nekrose. Magen und Darm fast völlig leer. Die Innenfläche des Bauchfelles ist besonders an der Infektionsstelle mit dicken, zum Teil verkästen Knötchen besetzt, die teilweise gestielt sind. Die größten Knötchen erreichen Bohnengröße. Knötchen verschiedener Größe finden sich in der Dickdarmserosa, im Netz und im Mesenterium, hier am zahlreichsten. Die größeren sind teilweise zerfallen. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind stark vergrößert. Milz und Leber o. B. Die Pleurahöhlen enthalten keine freie Flüssigkeit. In der Pleura beider Lungen zahlreiche kleinste Knötchen, im Lungengewebe keine Knötchen sichtbar.

Mikroskopischer Befund: Bauchfell, Netz, Darmserosa: teilweise gestielte, verkäste Tuberkelgruppen, die von vermehrtem Bindegewebe umgeben sind, in dem zellige Tuberkel liegen. Mesenterium: mäßig zahlreiche zellige, zum Teil mehr fibröse Tuberkel. Milz: ganz vereinzelte Epitheloidzelltuberkel und verkäste Tuberkel in der Serosa. Leber: o. B. Lungen: Spärliche lobuläre käsige Hepatisationen. Vereinzelte, meist in Gruppen von zwei bis drei zusammenliegende Epitheloidzelltuberkel ohne Verkäsung.

Ergebnis: Nach der 3 Wochen lang durchgeführten Kupferbehandlung ist 4 Wochen nach der Infektion der Tod eingetreten. Das Körpergewicht sank nach der Infektion um rund 100 g, hielt sich mit Schwankungen innerhalb einer Breite von 80 g. 14 Tage lang auf gleicher Höhe, um dann wieder abzufallen. Es bestand Nekrose an einer Injektionsstelle. Der Tod ist an schwerer allgemeiner fortschreitender tuberkulöser Infektion erfolgt, die in dem Vorhandensein aller Stadien der tuberkulösen Veränderungen von kleinen Rundzellenhäufchen bis zur ausgedehnten Verkäsung in den serösen Häuten und in der Milz und in der käsigen Hepatisation in den Lungen ihren Ausdruck gefunden hat.

Nr. 2.

Datum	Gewicht g	Behandlung
12. 3.	1600	Infektion
14. 3.	1500	—
19. 3.	1500	0,5 ccm CuCl ₂
23. 3.	1400	1,0 „ „
2. 4.	1150	1,0 „ „
6. 4.	1000	1,0 „ „
9. 4.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. Magen und Dünndarm fast leer. Das Bauchfell ist im großen und ganzen glatt, nur an der Infektionsstelle zwei fast bohnen große Knoten und im unteren Abschnitte der Bauchhöhle, sowie im Zwerchfellüberzug mehrere stecknadelkopf- bis linsengroße und feinste gleichmäßige Knötchen. Die Dickdarmserosa zeigt fast überall allerfeinste und hirsekorngroße, zum Teil gestielte Knötchen.

chen, die Dünndarmserosa vereinzelte feinste Knötchen. Das fettarme Netz und das Mesenterium sind in vollkommen gleichmäßiger Weise von kleinsten blaßgrauen Knötchen durchsetzt. Die Drüsen des Mesenteriums und der Leistenbeuge sind vergrößert. Die Milz zeigt nur in der Serosa zwei Knötchen. Die Pleurahöhlen sind leer, die Pleura des linken Unterappens trägt einen linsengroßen, weißen prominierenden Bezirk. Beide Lungen gut lufthaltig.

Mikroskopischer Befund: Bauchfell: Aus zerfallenen Zellen bestehende, größtenteils verkäste Tuberkel. Teilweise bindegewebige Peripherie mit kleinen zelligen Tuberkeln. Mesenterium: Flächenpräparat: dicht mit kleinsten zelligen Tuberkeln übersät, massenhaft säurefeste Stäbchen. Netz: stark vermehrtes Bindegewebe mit Rundzelleninfiltration und zahlreichen zelligen, nur wenig verkästen Tuberkeln. Milz: zahlreiche zellige Tuberkel. Lungen: vereinzelte zellige Tuberkel in beiden Lungen, im linken Unterlappen ein zentral verkäster großer Tuberkel.

Ergebnis: 4 Wochen nach der Infektion ist nach der mit Unterbrechung 3 Wochen lang fortgeführten Kupferbehandlung nach 4 Wochen der Tod eingetreten. Das Körpergewicht sank nach der Infektion erst langsam, dann schneller um 600 g. Der Tod ist erfolgt an ziemlich ausgebreiteter allgemeiner Tuberkulose. Die wenigen verkästen und die zahlreichen frischen Tuberkel sprechen dafür, daß die Krankheit zuerst langsam fortgeschritten ist und dann schnell um sich gegriffen hat.

Nr. 3.

Datum	Gewicht g	Behandlung
12. 3.	1600	Infektion
14. 3.	1500	—
19. 3.	1520	0,5 ccm CuCl ₂
23. 3.	1400	1,0 „ „
26. 3.	1450	1,0 „ „
30. 3.	1400	1,0 „ „
2. 4.	1350	1,0 „ „
6. 4.	1320	1,0 „ „
11. 4.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. An der Infektionsstelle ein bohnen großer tuberkulöser Abszeß, an derselben Stelle im Peritoneum ein erbsengroßer und mehrere linsengroße Knötchen. Zwerchfellüberzug, Netz und Mesenterium sind mehr oder weniger dicht mit stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Die inguinalen und mesenterialen Lymphdrüsen sind vergrößert. Milz und Leber zeigen in der Serosa spärlich verstreute Knötchen. Pleura und Lungen o. B.

Mikroskopischer Befund: Bauchfell und Darmserosa: große, zum Teil gestielte, im Zentrum verkäste Tuberkel mit breiter bindegewebiger Randzone. Mesenterium: zellige, zum Teil fibröse Tuberkel. Milz: zahlreiche, größtenteils verkäste Tuberkel. Leber: großzellige und fibröse, teilweise zentral verkäste Tuberkel. Lungen: mäßig zahlreiche Epitheloidzelltuberkel mit teilweiser Verkäsung. Vereinzelte Riesenzellen. Spärliche käsige Hepatizationen.

Ergebnis: Der Infektion ist nach 3wöchiger Kupferbehandlung der Tod nach 4½ Wochen erfolgt. Das Körpergewicht sank dauernd gleichmäßig. Der Tod ist an ausgebreiteter allgemeiner Tuberkulose eingetreten. Bei verhältnismäßig wenig ausgedehnter Verkäsung kein Zeichen einer Ausheilung.

Nr. 4. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g	Behandlung
5. 5.	1740	Infektion
9. 5.	1750	—
23. 5.	1800	—
27. 5.	1720	—
29. 5.	1800	d. Chloroform getötet

Sektion: Das Bauchfell zeigt im Bereiche der Infektionsstelle einen über haselnußgroßen, an anderen Stellen mehrere gestielte bis erbsengroße und im Zwerchfellüberzug kleinere Knoten. Darmserosa und das Mesenterium sind von stecknadelkopfgroßen nicht sehr zahlreichen Knötchen, das fettreiche Netz von solchen bis zur Bohnengröße

durchsetzt. Die Milz läßt keine Knötchen erkennen, dagegen die Leberoberfläche ganz vereinzelte kleinste. Desgleichen die Pleura beider Lungen, während diese selbst auf der Schnittfläche unauffällig sind.

Mikroskopischer Befund: Die gestielten Knoten des Bauchfelles zeigen im Zentrum Zerfall. Die bindegewebige Peripherie ist von Zellhäufchen und teils zelligen, teils zerfallenen Tuberkeln durchsetzt. In diesen einzelne und Gruppen säurefester Stäbchen. Milz: keine Tuberkel. Leber: vereinzelte Tuberkel mit zentralem Zerfall. Lungen: Zahlreiche zellige, meist peribronchial gelegene Tuberkel ohne Zerfall.

Ergebnis: Bei schwankendem Körpergewicht hat sich nach dem Tode eine allgemeine, offenbar langsam fortgeschrittene Tuberkulose der serösen Häute, der Leber und der Lungen gefunden.

Nr. 5. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g	Behandlung
5. 5.	1620	Infektion
9. 5.	1620	—
23. 5.	1750	—
27. 5.	1590	—
29. 5.	1600	getötet d. Chloroform

Sektion: Das Bauchfell zeigt nur an der Infektionsstelle ein Paket linsengroßer und im Zwerchfellüberzug vereinzelte gleichgroße Knoten. Das mit der Bauchwand verwachsene Netz ist in großer Ausdehnung von kleinsten bis bohngroßen, zum Teil in Gruppen stehenden Knötchen durchsetzt. Dagegen gleiches das Mesenterium.

zeigt die Darmserosa außer einem mehr als erbsengroßen gestielten Knoten am Dickdarm nur vereinzelte feinste Knötchen. Milz und Leber zeigen nur in der Oberfläche einzelne Knötchen, ebenso die Lungen nur auf dem Pleuraüberzug.

Mikroskopischer Befund: Bauchfell und Netz: von großen und kleinen, mehr oder weniger verkästen Bezirken und kleinsten Epitheloidzelltuberkeln durchsetzt, das Netz zellig infiltriert. Ganz vereinzelte säurefeste Stäbchen. Der große gestielte Serosatuberkel ist im Zentrum zerfallen, an der Peripherie dicht von ein- und mehrkernigen Zellen und kleinsten und größeren, zum Teil verkästen Tuberkeln durchsetzt. Säurefeste Stäbchen vorwiegend am Rande des Käses. Milz: ganz vereinzelte Epitheloidzelltuberkel der Serosa in der Hilusgegend. Leber: vereinzelte zerfallene Tuberkel. Lungen: kleinste, meist zellige, zum Teil zerfallene subpleural- und perivaskulär gelegene Tuberkel.

Ergebnis: Bei wenig schwankendem Gewicht hat es sich um eine fortschreitende ausgebreitete allgemeine Tuberkulose gehandelt.

Eine vergleichende Betrachtung der Protokolle dieser Versuchsreihe stellt uns vor die bemerkenswerte Tatsache, daß bei den Kontrolltieren das Körpergewicht sich mit geringen Schwankungen dauernd auf gleicher Höhe gehalten hat. Beide wurden getötet. Bei den mit Kupfer behandelten Tieren dagegen sank das Gewicht bei Nr. 1 und Nr. 2 unter großen Schwankungen oder gleichmäßig bis zu einem Zeitpunkt jähen Absturzes 1 und 2 Wochen vor dem Tode. Nur bei Nr. 3 fiel das Gewicht von Anfang bis Ende gleichmäßig. Klinisch ist der Einfluß des Kupfers also in der Beschleunigung des Krankheitsverlaufes zum Tode in die Erscheinung getreten. Nekrose an den Injektionsstellen hat sich in einem Falle eingestellt. Auf Grund der Versuche über die Giftwirkung des Kupfers in Form des CuCl_2 liegt der Schluß nahe, daß die Summe der schädigenden Einflüsse, Infektion und CuCl_2 -Injektion, den Tod herbeigeführt haben.

Das makroskopische Bild der pathologisch-anatomischen Veränderungen hat keinerlei auffallende Unterschiede zwischen den Versuchs- und den Kontrolltieren dargeboten. Wir fanden in allen Fällen ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen der serösen Häute der Bauchhöhle in der mit der Perlsucht vergesellschafteten disseminierten Form und metastatische Tuberkel in Leber, Milz und Lunge.

Auch in dem histiologischen Befunde ist ein wesentlicher Unterschied zwischen dem der behandelten und dem der nicht behandelten Tiere nicht zutage getreten. Die großen, perlsuchtartigen, zum Teil an einem bindegewebigen Stiel hängenden Knoten haben allgemein das von einer breiten, bindegewebigen Hülle umgebene, mehr oder weniger verkäste Zentrum gezeigt. Die in dem Binde-

gewebssaum eingebetteten kleinen verkästen oder zelligen Tuberkel ließen darauf schließen, daß an der Grenze des großen Knotens der tuberkulöse Prozeß noch nicht zum Stillstand gekommen war. Neben den größeren, flach in den serösen Häuten liegenden Knoten gleichen Baues fanden wir, ebenso wie in der Leber, Milz und Lunge, die folgenden drei Formen: den kleinen Rundzellentuberkel, den Epitheloidzelltuberkel und den fibrösen Tuberkel; alle drei Formen teils mit, teils ohne zentrale Verkäsung.

Als bemerkenswerte Besonderheiten in dem histiologischen Befunde sind zu erwähnen: Bei Nr. 2 stark vermehrtes Bindegewebe mit Rundzelleninfiltraten im Netz. Bei Nr. 1 und 3 verkäste Läppchen in den Lungen. Nr. 2 nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als im Vergleich zu den übrigen Tieren weniger Verkäsung und vorwiegend der Typ des kleinsten Rundzellentuberkels gefunden ward, ein Umstand, den wir als das Ergebnis einer etwa zur Zeit des Aussetzens der Behandlung beginnenden allgemeinen Verbreitung der bis dahin vorwiegend auf einzelne Stellen begrenzten Tuberkulose deuten dürfen. Nr. 2 ist auch außer den Kontrolltieren das einzige Tier, bei dem säurefeste Stäbchen gefunden wurden.

Es ist ohne weiteres klar, daß diese lediglich durch die Form der Ausbreitung der Krankheit bedingten Unterschiede zu gering sind, als daß sie irgendeinen Schluß auf die Heilwirkung des Kupfers, die sich im histiologischen Befunde aussprechen würde, zuließen.

Die Versuchsreihe läßt demnach bei ungünstiger Wirkung der Kupferbehandlung auf den Allgemeinzustand einen heilenden Einfluß auf das tuberkulös erkrankte Gewebe nicht erkennen.

Reihe II.

Tod 6—10 Wochen nach der Infektion, Beginn der Behandlung (wie in Reihe I) 8 Tage nach der Infektion.

Intraperitoneale Infektion wie bei Reihe I. Behandlung: Subkutane Injektion von Cu Cl₂. Beginn 8 Tagen nach der Infektion mit 0,5 ccm. Dann 3 Wochen hindurch je 2 Injektionen von 1,0—2,0 ccm, je nach Körpergewicht, sodann nach 3 Wochen Pause Wiederholung der Injektion. Tod: 10 Wochen nach der Infektion bei den Versuchstieren, 6½ und 9 Wochen nach der Infektion bei den Kontrolltieren.

Nr. 6. Sektion: Kräftiges fettreiches Tier. Nekrosen glatt vernarbt. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle über haselnußgroßer tuberkulöser Abszeß. In der Nähe zeigt das Bauchfell mehrere über linsengroße Knoten. Gleiche Knoten finden sich im Zwerchfellüberzug, in der Leber und Milzserosa, dagegen zeigen Dick- und Dünndarmserosa nur wenige feinste Knötchen. Netz und Mesenterium sind von zahllosen, über stecknadelkopfgroßen bis linsengroßen Knoten durchsetzt. Die Lymphdrüsen sind groß und feucht. Milz und Leber o. B. Dagegen zeigen die Nieren einzelne stecknadelkopfgroße Knötchen. Die Pleuren sowie die Schnittflächen beider gut lufthaltigen Lungen sind von Knoten und Knötchen durchsetzt.

Mikroskopischer Befund: An den Tuberkeln des Bauchfelles, des Netzes und des Mesenteriums fällt ganz allgemein eine starke Bindegewebsproduktion auf. Das Bindegewebe durchsetzt von der breiten Peripherie her die in verhältnismäßig geringer Ausdehnung vorhandenen Zerfallsmassen. Die Durchsetzung mit Rundzellen ist weit geringer als in ähnlichen Tuberkeln der andern Tiere dieser und der vorigen Reihe. Auch fallen keine kleinsten, neugebildeten Tuberkel auf. Auffallend wenig Zerfall, meist zellige Tuberkel, nirgends werden säurefeste Stäbchen gefunden. Milz: Pulpa frei von Tuberkeln. Die weißen Knoten entsprechen von Serosaepithel überkleideten Serosaverdickungen, die aus faserigem Bindegewebe bestehen und keinen Anhaltspunkt für tuberkulöse Herkunft bieten. Leber:

Große Serosatuberkel mit bindegewebiger Peripherie und geringen Zerfallsveränderungen im Zentrum. Parenchym frei von Tuberkeln. Nieren: Den Knoten entsprechend umschriebene Stellen mit vermehrtem Bindegewebe und intakten Glomerulis. Ein unregelmäßiger umschriebener Bezirk ist durch einen Wall von Rundzellen begrenzt. Im Inneren dieses Bezirkes keine Nierengewebsstruktur, sondern epitheloide und Rundzellen (aus Nierenepithel entstandene Fröhntuberkel?). Lungen: Vereinzelt große, durch Bindegewebe scharf begrenzte und im Zentrum nur wenig zerfallene Tuberkel. Daneben kleinere zellige Tuberkel mit von Rundzellen umgebener Peripherie, vorwiegend peribronchial und perivaskulär gelegen.

Nr. 6.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
12. 3.	1790	Infektion	
14. 3.	1650	—	
19. 3.	1650	0,5 ccm CuCl ₂	
23. 3.	1650	1,0 „ „	
26. 3.	1650	1,0 „ „	
30. 3.	1650	1,0 „ „	Rückenmitte r. l markstückgroße oberflächliche Nekrose
2. 4.	1570	1,0 „ „	
6. 4.	1450	1,0 „ „	An Stelle der Nekrose trockene Narbe
18. 4.	1670	—	Beiders. hinten u. Mitte r. oberfl. Nekt.
22. 4.	1650	—	Heute auch hinten l. eine Nekrose
25. 4.	1670	—	Die Nekrosen zeigen Heilungstendenz
29. 4.	1720	—	Sie verkleinern sich zusehends und sind trocken verschorft.
2. 5.	1720	—	
16. 5.	1900	2,0 ccm CuCl ₂	Nekrosen völlig abgeheilt.
20. 5.	1870	1,0 „ „	
23. 5.	1820	getötet d. Chloroform	

Nr. 7.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
12. 3.	1400	Infektion	
14. 3.	1270	—	
19. 3.	1350	0,5 ccm CuCl ₂	
23. 3.	1150	1,0 „ „	
26. 3.	1190	1,0 „ „	
30. 3.	1220	1,0 „ „	
2. 4.	1200	1,0 „ „	
6. 4.	1140	1,0 „ „	
18. 4.	1220	—	An den Injektionsstellen bds. oberfl. Nekrose
22. 4.	1190	—	Nekrosen trocknen aus und verkleinern sich
25. 4.	1260	—	
29. 4.	1390	—	
2. 5.	1430	—	
16. 5.	1470	2,0 ccm CuCl ₂	Nekrosen glatt vernarbt.
20. 5.	1460	1,0 „ „	
23. 5.	1440	d. Chloroform getötet	

Ergebnis: Das mit einer Pause in zwei Perioden behandelte und 10 Wochen nach der Infektion getötete Tier zeigte in seiner Gewichtskurve das bemerkenswerte Bild, daß die Infektion zuerst von einem Abfall des Gewichtes um 140 g gefolgt war und dann erst nach 2wöchiger Kupferbehandlung in der nächsten Woche um weitere 200 g gesunken ist. Mit dem Aussetzen der Behandlung hat ein Anstieg stattgefunden, der nach 5 Wochen das Anfangsgewicht um 110 g übertroffen hat. Mit dem Beginn der zweiten Behandlungsperiode ist sogleich wieder eine Abnahme des Gewichtes eingetreten. Die im Anfang der Behandlung aufgetretenen Nekrosen der Injektionsstelle sind mit glatten Narben geheilt. Die bei der Tötung des Tieres makroskopisch festgestellte allgemeine Ausbreitung der Tuberkulose zeigte histiologische Besonderheiten: Das Überwiegen der Bindegewebsproduktion, die geringe zellige Infiltration, das Fehlen säurefester Stäbchen, die der Ausdruck eines chronischen Verlaufes einer zwar ausgebreiteten, aber nicht sehr schweren Infektion sind. (Keine Tuberkel in Leber- und Milzparenchym.) In diesen Eigentümlichkeiten eine ausgesprochene Heilungstendenz erblicken zu wollen, ist angesichts der kleinen zelligen Tuberkel in den serösen Häuten, in den Lungen und den Nieren nicht angängig.

Nr. 7. Sektion: An den Injektionsstellen glatte Narben. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle haselnußgroßer tuberkulöser Abszeß. Das Bauchfell trägt an dieser Stelle 3 gestielte und 1 kurz aufsitzenden, in der Zwerchfellunterfläche zahlreiche kleinere und bis über linsengroße Knoten. In der Darmserosa nur vereinzelte Knötchen, dagegen sind das fettreiche Netz und das Mesenterium dicht von zahllosen kleinsten bis linsengroßen Knötchen durchsetzt. Milz und Leber zeigen nur in dem Serosaüberzug feinste-Knötchen, ebenso die Nieren nur in der Oberfläche. Beide Lungen sind auf der Pleura und auf der Schnittfläche von zahlreichen, zum Teil verschmolzenen Knoten durchsetzt.

Mikroskopischer Befund: Das Netz ist diffus verdickt, dicht von Rundzellen infiltriert und enthält viele, meist verkäste Tuberkel in allen Größen. In den übrigen serösen Häuten finden sich nur große Perlen mit zirkulärer und septenförmiger Anordnung des Bindegewebes, das mehr oder weniger käsig zerfallenes Zellmaterial umschließt. Daneben auch kleine frische Tuberkel im Bindegewebe. Nirgends säurefeste Stäbchen. Die Milz enthält mikroskopisch keine Tuberkel, nur umschriebene bindegewebige Serosaverdickungen. Desgleichen die Leber, in der außerdem perivaskuläre Rundzelleninfiltrate auffallen. In einem Markkegel der untersuchten Niere liegen zwei zellige, zentral verkäste Tuberkel. In den Lungen nicht scharf abgegrenzte, aus in den Alveolen liegenden epitheloiden Zellen und Rundzellen bestehende Tuberkel.

Ergebnis: Bei der gleichen Behandlung wie bei Tier Nr. 6 ist auch ein gleiches Verhalten der Gewichtskurve aufgefallen, die nach der Infektion und zur Zeit der Behandlung in Schwankungen gefallen ist und sich in der Pause zwischen den Behandlungsperioden wenig über das Anfangsgewicht erhoben hat. Die Nekrosen an den Injektionsstellen sind in kurzer Zeit mit glatten Narben geheilt. Auch bei diesem Tier hat das histiologische Bild der allgemein ausgedehnten Tuberkulose die für einen chronischen Verlauf charakteristischen Merkmale gezeigt. Daneben allerdings in höherem Grade Neubildung von Tuberkeln in den Geweben, Infiltration des Netzes und Rundzelleninfiltrate der Leber, so daß man noch weniger als im vorhergehenden Falle von einer Heilungstendenz zu sprechen berechtigt ist.

Nr. 8. Sektion: An den Injektionsstellen glatte Narben. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle ein walnußgroßer Abszeß. Das Bauchfell, auch im Zwerchfellüberzug, zeigt, wie die Darmserosa, das Netz und das Mesenterium zwischen gestielten, Bohnengroße erreichenden Knötchen in großer Menge verstreute Knoten und Knötchen. In der Serosa der Milz und der Leber ganz vereinzelte kleinste Knötchen. Gleiche Knötchen zeigen die Nierenoberflächen. Beide Lungen sind auf Pleura und Schnittfläche dicht von teilweise konfluierenden Knötchen durchsetzt.

Mikroskopischer Befund: Die großen Perlen, sowie größere verkäste Knoten bestehen aus Bindegewebe, in dem viele frische zellige Tuberkel liegen. Das stellenweise stark verdickte und von Rundzellen infiltrierte Netz enthält neben den großen kleinste Epitheloid- und Rundzellentuberkel. Säurefeste Stäbchen wurden vereinzelt gefunden. Die Milz enthält Epitheloidzelltuberkel in wechselnder Größe. Die Leber ganz vereinzelte kleinste zellige Tuberkel mit schmalem bindegewebigem Saum. In der untersuchten Niere

findet sich ein Bezirk mit stark vermehrten epitheloiden Zellen (Frühtuberkel). Die Lungen enthalten vorwiegend subpleural und peribronchial gelegene, zellige, im Zentrum verkäste Tuberkel ohne jede bindegewebige Abgrenzung.

Nr. 8.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
12. 3.	1620	Infektion	
14. 3.	1470	—	
19. 3.	1520	0,5 ccm CuCl ₂	
23. 3.	1500	1,0 „ „	
26. 3.	1400	1,0 „ „	
30. 3.	1420	1,0 „ „	
2. 4.	1340	1,0 „ „	
6. 4.	1270	1,0 „ „	
18. 4.	1340	—	
22. 4.	1320	—	
25. 4.	1390	—	An den Injektionsstellen hinten bds. oberflächliche Nekrose an vier Stellen Nekrosen trocknen aus.
29. 4.	1440	—	
2. 5.	1370	—	
16. 5.	1520	2,0 ccm CuCl ₂	Nekrosen glatt vernarbt.
20. 5.	1450	1,0 „ „	
23. 5.	1400	d. Chloroform getötet	

Ergebnis: Bei gleicher Behandlung das gleiche Verhalten der Gewichte wie bei den letzten Tieren. Abfall des Gewichtes bis zum Ende der ersten Behandlungsperiode, dann Anstieg, dem ein zweiter Abfall folgt. Die Nekrose an den Injektionsstellen ist glatt vernarbt. Die makroskopisch noch weiter als bei den letzten Tieren verbreitete Tuberkulose hat histiologisch wohl am wenigsten die Charaktere des chronischen Verlaufes gezeigt. Obwohl die bindegewebige Form durchaus überwogen hat, haben wir doch die Infiltration des Netzes, die besonders zahlreichen frischen zelligen Tuberkel innerhalb der bindegewebigen Knoten und daneben frische Epitheloidzelltuberkel gefunden. Wir haben säurefeste Stäbchen gefunden. Von einer Heilungstendenz kann somit nicht die Rede sein.

Nr. 9. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g	Behandlung	
18. 3.	2020	Infektion	Sektion: In den Bauchdecken an der Infektionsstelle ein über haselnußgroßer eingedickter tuberkulöser Abszeß. Vom Bauchfell in die Bauchhöhle hinein hängen an bis zu 2 cm langen bindegewebigen Stielen erbsengroße Knötchen. Zwerchfellüberzug und Serosaüberzug der Milz und Leber sowie die Darmserosa zeigen teils die gleichen Gebilde, teils bis linsengroße flache Knoten,
4. 4.	2050	—	
17. 4.	2050	—	
25. 4.	2150	—	
9. 5.	2320	—	
23. 5.	2250	getötet d. Chloroform	

zwischen denen spärlich kleinere Knötchen verstreut sind. Netz und Mesenterium sind stellenweise verdickt und von großen und kleinsten, zum Teil gestielten Knoten durchsetzt. Die Pleuren beider Lungen zeigen zahlreiche, die Schnittflächen vereinzelte grauweiße Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Flächenpräparat des Mesenteriums: starke Kapillarneubildung. Zellextravasate in wechselnder Ausdehnung. Ausschließlich zellige Tuberkel ohne Zerfallserscheinungen in meist stark vermehrtem Bindegewebe. In den übrigen serösen Häuten zeigen die Tuberkel nur wenig Zerfallserscheinungen und überall gute bindegewebige

Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe. Die Milzpulpa enthält keine Tuberkel, dagegen enthält die Leber einen zelligen, im Zentrum verkästen Tuberkel mit breiter bindegewebiger Peripherie und mehrere kleine, einzellige Tuberkel im interlobulären Bindegewebe. In den Lungen zahlreiche, teils rein-zellige, teils zentral verkäste Tuberkel, die sowohl in den Alveolen, wie auch peribronchial und perivaskulär liegen. Keine säurefesten Stäbchen gefunden.

Ergebnis: Der Infektion ist eine, wenn auch nur geringe, so doch fast konstante Gewichtszunahme gefolgt. Das 9 Wochen nach der Infektion getötete Tier hat makroskopisch die gleiche allgemeine Ausbreitung in derselben Form wie die drei behandelten Versuchstiere gezeigt. Mikroskopisch haben die Bilder der epitheloiden, mit Bindegewebe umgrenzten Tuberkel durchaus im Vordergrunde gestanden. Zeichen für progressiven Charakter der Tuberkulose haben somit gefehlt.

Nr. 10. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g	Behandlung
18. 3.	1100	Infektion
4. 4.	950	—
17. 4.	1070	—
28. 4.	940	Ekzem auf d. Rücken
2. 5.	850	Gestorben

Sektion: Auf dem Rücken ein hand tellergroßer Bezirk, in dem die Haare fehlen und dessen Haut mit Schuppen bedeckt ist, unter denen sich flache Exkorationen finden. In dem Bauchfell an der Infektionsstelle ein bohnen-großer verkäster Knoten. In dem übrigen Bauchfell, sowie auf der Serosa des Dickdarms nur kleinste stecknadel-

kopf-große Knötchen. Dazwischen in der Unterfläche des Zwerchfells vereinzelte bis linsengroße Knoten. Netz und Mesenterium sind gleichmäßig von feinsten grauweißen Knötchen übersät. Milz unauffällig. In den Pleuren der Lunge fallen weißliche nicht prominierende Bezirke auf. Die Schnittflächen der Lungen sind unauffällig.

Mikroskopischer Befund: Flächenpräparat des Mesenteriums: Diffuse Bindegewebsvermehrung mit Neubildung von Kapillaren. Stellenweise kleinste Rundzellenhäufchen, ganz vereinzelt Tuberkel. Keine säurefesten Stäbchen. Im Netz findet sich vermehrtes, von Zellinfiltraten durchsetztes Bindegewebe mit zelligen und verkästen Tuberkeln, die zahlreiche säurefeste Stäbchen enthalten. Milz und Leber frei von Tuberkeln. Die eine Lunge enthält vereinzelte, meist subpleural gelegene Hepatisationen mit säurefesten Stäbchen, die andere vorwiegend in der Hilusnähe kleinste atelektatische Bezirke und verdickte Alveolarsepten.

Ergebnis: Das Tier hat bis zu dem nach 6½ Wochen eintretenden Tod eine unter Schwankungen abnehmende Gewichtskurve gezeigt. Die makroskopisch zwar nicht sehr ausgebreitete Tuberkulose hat doch in ihrem histiologischen Bilde die Zeichen der Progression gezeigt, — Zellinfiltrate, käsige Hepatisationen, wenig bindegewebige Tuberkel, zahlreiche säurefeste Stäbchen — so daß sie zusammen mit dem ausgedehnten Hautekzem den Tod herbeigeführt hat.

Die Tatsache, daß von den Tieren dieser Versuchsreihe, außer dem Kontrolltier Nr. 10, bei dem zu der allgemeinen Tuberkulose ein ausgedehntes Ekzem hinzutrat, keines innerhalb der festgesetzten Versuchszeit gestorben ist, ist mit Rücksicht auf die Beeinflussung des Gewichtes durch das Kupfer bereits in dem Abschnitt über die Giftwirkung gewürdigt worden; wenn im Gegensatz zu dem uns jetzt beschäftigenden Tiere die Tiere der ersten Reihe gestorben sind, so dürfen aus diesem Unterschied nicht etwa Schlüsse auf einen Einfluß der Behandlung, Art der Infektion usw., die sich ja in beiden Reihen gleich verhalten haben, gezogen werden, da die Reihen willkürlich nach dem Gesichtspunkt des zu erwartenden histiologischen Befundes zusammengestellt sind.

Der beinahe gesetzmäßige Einfluß des Kupfers auf das Gewicht im Sinne einer Gewichtsabnahme der Versuchstiere im Gegensatz zu den Kontrolltieren hat sich auch in dieser Reihe bestätigt und sei noch einmal nachdrücklich hervor-

gehoben. Hautnekrose an den Injektionsstellen ist bei allen Versuchstieren aufgetreten, jedoch nach Aussetzen der Behandlung regelmäßig spontan abgeheilt.

Makroskopisch boten die tuberkulösen Veränderungen der sämtlichen Tiere dieser Reihe unter sich und mit denen der ersten Reihe verglichen gar keinen auffallenden Unterschied dar. In den mikroskopischen Befunden finden wir eine vorwiegend bindegewebige Form der Tuberkel mit mehr oder minder vollständig fehlenden Zeichen des progressiven Charakters der Krankheit am ausgesprochensten bei dem Kontrolltier Nr. 9 erwähnt, bei dem wir in dem histiologischen Befunde geradezu den Ausdruck einer Heilungstendenz erblicken zu können glauben. Es folgt Versuchstier Nr. 6, bei dem schon eine Heilungstendenz nicht mehr angenommen werden kann. Die übrigen Tiere bestätigen die Lehre der ersten Versuchsreihe. Es läßt sich demnach aus dieser Reihe ein heilender Einfluß des Kupfers auf die Tuberkulose, ihren Verlauf und die Gewebsveränderungen nicht nachweisen.

Es mögen an dieser Stelle einige Protokolle in gleicher Weise infizierter und behandelter Tiere ihren Platz finden, die sich nicht zwanglos in eine der beiden Versuchsreihen einordnen ließen, da ihr Tod innerhalb der ersten drei Wochen an der Infektion oder an interkurrenter Krankheit erfolgt ist. Die Übereinstimmung der makro- und mikroskopischen Befunde bei diesen Tieren mit denen der beiden Versuchsreihen berechtigt uns, sie an dieser Stelle zu erwähnen.

Vergleichstiere.

Intraperitoneale Infektion und Behandlung wie bei Reihe 1 und 2.

Protokolle stark gekürzt wiedergegeben.

Nr. 11.

Datum	Gewicht g	Behandlung
11. 3.	1790	Infektion
14. 3.	1520	—
19. 3.	1450	0,5 ccm CuCl ₂
21. 3.	1450	1,0 „ „ abends tot im Stall

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. Im Peritoneum, Netz, Mesenterium und in der Leberserosa zahllose, teils gestielte, derbe Knoten, teils kleinste Knötchen.

Mikroskopischer Befund: In den serösen Häuten vorwiegend verkäste Tuberkel mit bindegewebiger Randzone. In der Leber zahlreiche, zum Teil ver-

käste Epitheloidzelltuberkel. Milz frei von Tuberkeln.

Ergebnis: Das Tier ist nach rapider Gewichtsabnahme am 10. Tag nach der Infektion an ausgedehnter Bauchfelltuberkulose gestorben.

Nr. 12.

Datum	Gewicht g	Behandlung
12. 3.	970	Infektion
14. 3.	852	—
19. 3.	770	0,5 ccm CuCl ₂
23. 3.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstelle unauffällig. Im Peritoneum und in der Darmserosa zahllose Knoten und Knötchen verschiedener Größe.

Mikroskopischer Befund: Die Tuberkel des Bauchfelles zeigen breite bindegewebige Randzone und zentralen Zerfall. Viele säurefeste Stäbchen. In

der Leber vereinzelte zellige Tuberkel. Milz hyperämisch ohne Tuberkel.

Ergebnis: Der Tod ist am 11. Tage nach der Infektion nach regelmäßig fortschreitender Gewichtsabnahme an allgemeiner Bauchfelltuberkulose eingetreten.

Nr. 13.

Datum	Gewicht g	Behandlung
11. 3.	850	Infektion
14. 3.	820	—
18. 3.	750	0,5 ccm CuCl ₂
21. 3.	650	1,0 „ „
23. 3.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. Im Peritoneum, Netz und Mesenterium zahlreiche, teils derbe Knoten, teils feinste Knötchen.

Mikroskopischer Befund: In Bauchfell und Netz zellige, im Zentrum verkäste Tuberkel mit bindegewebiger Peripherie, in der kleine zellige Tuberkel liegen. Im Käse säurefeste Stäbchen.

In der Milz zahlreiche zellige Tuberkel und Riesenzellen. In der Leber keine Tuberkel.

Ergebnis: Der Tod ist am 11. Tage nach der Infektion und nach dauerndem Gewichtsabfall an Bauchfelltuberkulose eingetreten.

Nr. 14.

Datum	Gewicht g	Behandlung
10. 3.	1220	Infektion
14. 3.	1100	—
17. 3.	1120	0,5 ccm CuCl ₂
20. 3.	920	1,0 „ „
23. 3.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. Zahllose gestielte Knoten und Knötchen im Bauchfell, vereinzelte im Netz.

Mikroskopischer Befund: In Bauchfell und Netz große verkäste Tuberkel mit bindegewebiger Peripherie. Im Käse säurefeste Stäbchen. Leber und Milz ohne Befund.

Ergebnis: Der Tod ist am 13. Tage nach der Infektion nach gleichmäßiger Gewichtsabnahme an Bauchfelltuberkulose eingetreten.

Nr. 15.

Datum	Gewicht g	Behandlung
10. 3.	1120	Infektion
14. 3.	1020	—
17. 3.	1040	0,5 ccm CuCl ₂
20. 3.	1020	1,0 „ „
24. 3.	970	1,0 „ „
28. 3.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle bis fast zur Symphyse reichender Abszeß mit gelbem, eingedicktem Eiter. Auf dem Zwerchfellüberzug und im Netz zahllose, nicht über stecknadelkopfgroße Knötchen. Das stellenweise leicht verdickte Mesenterium enthält ganz vereinzelte blaßweiße Knötchen.

Mikroskopischer Befund: In den serösen Häuten zahlreiche kleinste zellige Tuberkel mit säurefesten Stäbchen. In der Leber keine Tuberkel. Dagegen sehr kleine zellige Tuberkel in der Milz an der Peripherie der Follikel. Die gleichen Tuberkel vereinzelt in den Lungen. Im Abszeßleiter Strepto- und Staphylokokken.

Ergebnis: Nach ständiger Gewichtsabnahme ist der Tod am 18. Tage nach der Infektion eingetreten. Bei verhältnismäßig geringer und frischer Ausdehnung der Tuberkulose dürfte der Bauchdeckenabszeß mit eine Ursache des tödlichen Ausgangs gewesen sein.

Ein Eingehen auf Einzelheiten erübrigt sich; die Versuche bestätigen lediglich das, was die ersten beiden Versuchsreihen gezeigt haben.

Wir können daher zu unserer dritten Versuchsreihe übergehen.

Reihe III.

Tod 9 Tage bis 7 Wochen nach der Infektion. Beginn der Behandlung gleichzeitig mit der Infektion.

In dieser Versuchsreihe sollte festgestellt werden, ob die gleichzeitig mit der Infektion einsetzende Kupferbehandlung die Tuberkulose in ersichtlichem Grade beeinflußt. Infektion wie bei Reihe I und II. Behandlung:

In den ersten zwei Wochen je 2 Injektionen zu 1,0 ccm. Tod: Bei Nr. 16 bis 18 nach 9 bis 24 Tagen, bei Nr. 19 und 20 nach 6 bis 7 Wochen. Als Kontrolltiere zu dieser Reihe vergleiche Nr. 4, 5, 9, 10.

Nr. 16.

Datum	Gewicht g	Behandlung
1. 4.	850	Infektion
—	—	1,0 ccm CuCl ₂
4. 4.	740	1,0 „ „
8. 4.	650	1,0 „ „
10. 4.	—	Gestorben

Sektion: Injektionsstellen unauffällig. Das Bauchfell zeigt an der Infektionsstelle 4 linsengroße und vereinzelte stecknadelkopfgroße Knoten, letztere auch am Zwerchfellüberzug. Die Darmserosa trägt nur zwei gestielte Knoten in der Nähe der Infektionswunde. Das Netz ist von zahlreichen Knoten und Knötchen durchsetzt, das

Mesenterium nur von vereinzelt Knötchen. Leber, Milz, Lymphdrüsen und Lungen ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: Im Bauchfell und Netz große zentral verkäste Tuberkel mit bindegewebiger Randzone und säurefesten Stäbchen im Käse. Mesenterium nur wenig verdickt durch Vermehrung der Fasern. Milz, Leber, Lungen und Lymphdrüsen frei von Tuberkeln.

Ergebnis: Das Tier ist nach Gewichtsabnahme am 9. Tage nach der Infektion, die makroskopisch nur wenig ausgebreitet war und mikroskopisch keine Besonderheiten zeigte, gestorben. Wahrscheinlich hat die Dosis von 3,0 CuCl₂ innerhalb dieser Tage nicht unwesentlich zum Tode beigetragen.

Nr. 17.

Datum	Gewicht g	Behandlung
1. 4.	1150	Infektion
—	—	1,0 ccm CuCl ₂
4. 4.	1040	1,0 „ „
10. 4.	950	1,0 „ „
16. 4.	—	Gestorben

Sektion: Links neben der Wirbelsäule dicht über der Darmbeinschaukel eine zehnpfennigstückgroße Nekrose, die die Bauchdecken völlig durchsetzt. In der Wunde liegt eine perforierte Dickdarmschlinge frei zutage. Doch bestehen keine Peritonitis-Veränderungen. In den Bauchdecken ausgedehnter Abszeß. Das Bauchfell zeigt nur an der

Infektionsstelle und im Zwerchfellüberzug linsengroße konfluierende und feinste Knötchen. Die Darmserosa ist frei von Knoten, dagegen sind Netz und Mesenterium durch dicht stehende allerfeinste Knötchen getrübt. Milz, Leber und Lungen ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: In dem Eiter des Bauchdeckenabszesses zahlreiche säurefeste Stäbchen. Das Netz ist diffus verdickt und von Zellinfiltraten dicht durchsetzt. Dazwischen zahlreiche zellige Tuberkel und säurefeste Stäbchen. Das Flächenpräparat des Mesenteriums läßt Vermehrung der Kapillaren und der Fasern erkennen, daneben zahlreiche feinste zellige Tuberkel und säurefeste Stäbchen. In der Milz finden sich zahlreiche zellige Tuberkel. Leber und Lungen frei von Tuberkeln.

Ergebnis: Der Tod ist 15 Tage nach der Infektion nach erheblicher Gewichtsabnahme und Verabreichung von insgesamt 3,0 CuCl₂ eingetreten. Neben der die Bauchdecken perforierenden Nekrose an der linken Injektionsstelle und dem ausgedehnten tuberkulösen Bauchdeckenabszeß ist die mikroskopisch bestätigte miliare Aussaat der Tuberkulose im Netz, Mesenterium und Milz als Todesursache anzusprechen. Vollständiges Fehlen von Befunden, die als Heilungsvorgänge hätten gedeutet werden können.

Sektion: Rechts neben der Wirbelsäule über fünfmarkstückgroße, durch die Muskulatur bis auf die Wirbelsäule und das Bauchfell greifende Nekrose. Links ganz kleiner mit Borken bedeckter oberflächlicher Bezirk. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle findet sich ein durch das Bauchfell gegen die Bauchhöhle abgeschlossener pfennigstückgroßer und ein gleicher bohnen großer verkäster Bezirk. Das Bauchfell zeigt nur auf dem Zwerchfellüberzug kleinste grauweiße Knötchen, die Darmserosa nur ganz vereinzelte kleine gestielte Knoten. Netz und Mesenterium sind allgemein verdickt, milchig getrübt und in wechselnder Ausdehnung von kleinsten Knötchen durchsetzt. Milz, Leber und Lungen ohne Befund.

Nr. 18.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
31. 3.	1120	Infektion	
—	—	1,0 ccm CuCl ₂	
4. 4.	1170	1,0 „ „	
8. 4.	1100	1,0 „ „	
11. 4.	1070	1,0 „ „	Oberflächliche linsengroße Hautnekrose
17. 4.	1270	—	
21. 4.	1250	—	Tiefgreifende dreimarkstückgroße Nekrose
24. 4.	1250	Wegen Gefährdung des Lebens durch die Nekrose getötet	

Mikroskopischer Befund: An der Infektionsstelle der Bauchdecken sind die Gewebe von ein- und mehrkernigen Zellen und kleinsten zelligen Tuberkeln durchsetzt. Daneben durch Bindegewebe begrenzte, zellig zerfallene Bezirke mit säurefesten Stäbchen. Die gestielten Knoten der Darmserosa zeigen das übliche Bild und enthalten gleichfalls säurefeste Stäbchen. Im Netz und Mesenterium fallen starke Vermehrung des Bindegewebes, ausgedehnte Zellinfiltrate und zellige, zum Teil verkäste Tuberkeln in großer Zahl auf. Milz, Leber und Lungen frei von Tuberkeln.

Ergebnis: Trotz der ausgedehnten tiefgreifenden Nekrose ist nach vorausgegangenem Gewichtsabfall vom Beginne des Aussetzens der Behandlung an eine Gewichtszunahme aufgetreten. Das Tier wurde am 24. Tage getötet. Die Sektion hat eine durch histiologische Untersuchung bestätigte, weit verbreitete Tuberkulose der serösen Häute der Bauchhöhle ergeben, ohne Befunde, die auf eine Heilungstendenz hätten schließen lassen.

Nr. 19.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
31. 3.	1052	Infektion	
—	—	1,0 ccm CuCl ₂	
4. 4.	950	1,0 „ „	
8. 4.	900	1,0 „ „	
11. 4.	870	1,0 „ „	
17. 4.	900	—	Rechts hinten fünfmarkstückgroße oberflächliche Nekrose
21. 4.	920	—	
24. 4.	920	—	Nekrose mit Borken bedeckt
28. 4.	920	—	
1. 5.	870	—	Weitere Verkleinerung der Nekrose, zunächst unter Nassen, dann unter trockener Borkenbildung
5. 5.	830	—	
8. 5.	880	—	
15. 5.	—	mit Chloroform getötet	

Sektion: Auf der rechten Rückenseite fünfmarkstückgroße, mit Borken bedeckte Hautnekrose. In den Bauchdecken an der Infektionsstelle zwei pflaumengroße und mehrere kleine verkäste Bezirke. Das Bauchfell ist von zahlreichen feinsten, am Zwerchfellüberzuge von hanfkorngroßen Knötchen durchsetzt. Darmserosa, Netz und Mesenterium sind matt und von gleichmäßig dichtstehenden allerfeinsten Knötchen, zwischen denen einzelne größere hervorragen, durchsetzt. Milz und Leber unauffällig, dagegen zeigen beide Lungen auf Pleura und Schnittfläche verkäste, Linsengröße erreichende Bezirke.

Mikroskopischer Befund: In den die Bauchdeckenabszesse umgebenden Bindegewebe kleinste Tuberkel ohne säurefeste Stäbchen. Bauchfell, Netz und Darmserosa zeigen zahllose Tuberkel aller Größen im vermehrten Bindegewebe. Die größeren haben verkästes Zentrum mit vielen säurefesten Stäbchen und bindegewebige, von Rundzellen und zelligen Tuberkeln durchsetzte Peripherie. Im Flächenpräparat des Mesenteriums fallen Vermehrung der Fasern und Neubildung von Kapillaren vorwiegend am Rande der dichtstehenden zelligen Tuberkel auf. Die Milz und Leber enthalten ganz vereinzelte zellige und zerfallene Tuberkel, die Lungen teils subpleural gelegene, teils zentral angeordnete aus in den Alveolen gelegene Tuberkeln hervorgegangene Bezirke mit zentraler Verkäsung und Verschmelzung zelliger Tuberkel in der Peripherie. Zahlreiche säurefeste Stäbchen.

Ergebnis: Das 6 Wochen nach der Infektion getötete Tier hat sich nach Aussetzen der Kupferbehandlung nicht erholt. Das Gewicht ist trotz der heilenden Nekrose beständig, wenn auch langsam, gesunken. Die Tuberkulose, die bereits Milz, Leber und Lungen ergriffen hatte, hat ausgesprochen progredienten Charakter (Ausbreitung, Fehlen der bindegewebigen Form, Vorhandensein zahlloser Stäbchen) gezeigt.

Nr. 20.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
31. 3.	1050	Infektion	
—	—	1,0 ccm CuCl ₂	
4. 4.	1000	1,0 „ „	
8. 4.	920	1,0 „ „	
11. 4.	950	1,0 „ „	Rechts hinten markstückgroße oberflächliche Hautnekrose
17. 4.	870	—	
21. 4.	920	—	
24. 4.	1000	—	Dazu rechts und links je eine kleine flache Nekrose
28. 4.	1020	—	
1. 5.	1000	—	
5. 5.	1050	—	
8. 5.	1100	—	
16. 5.	1170	—	Die kleinen Nekrosen abgeheilt
20. 5.	1300	—	
22. 5.	—	d. Chloroform getötet	

Sektion: In der rechten Rückenseite ein flacher mit Borken bedeckter Hautdefekt. An der Infektionsstelle in den Bauchdecken haselnußgroßer verkäster Abszeß. Das Bauchfell zeigt an dieser Stelle sowie am Zwerchfellüberzug zahlreiche, zum Teil verkäste Knötchen. Die Darmserosa weist vereinzelte gestielte, linsengroße Knoten, Netz und Mesenterium überall dicht stehende allerfeinste Knötchen auf. Milz, Leber und Lungen unauffällig.

Mikroskopischer Befund: In der bindegewebigen Begrenzung des Bauchdeckenabszesses viele Tuberkel. Im Bereich des Zwerchfellüberzuges Rundzelleninfiltrate und kleinste zellige Tuberkel. Ein gestielter Serosatuberkel bietet nichts Auffallendes. Im bindegewebig verdickten und von ein- und mehrkernigen Zellen infiltriertem Netz liegen Tuberkel aller Größen und Stadien. Zellige, im Zentrum verkäste, vollständig verkäste und solche mit bindegewebiger Randzone. Das Flächenpräparat zeigt in diffus vermehrtem Bindegewebe alle Übergänge vom kleinsten Rund- und Epitheloidzellhäufchen bis zu fast stechnadelkopfgroßen Tuberkeln. Milz und Leber ohne Befund. In den Lungen finden wir vereinzelte Gruppen in Alveolen gelegener zelliger Tuberkel. Spärliche säurefeste Stäbchen nur in einem Tuberkel der Darmserosa.

Ergebnis: Das nach der Kupferbehandlung (4,0 ccm CuCl₂ in 2 Wochen) gefallene Gewicht hat am Ende des Versuches das Anfangsgewicht beträchtlich überschritten. Die

Nekrosen sind geheilt. Die Tuberkulose ist nicht so ausgedehnt gewesen, wie im vorigen Fall — Milz und Leber frei — und hat nicht den fortschreitenden Charakter wie dort gezeigt (auffallende Bindegewebsvermehrung, nur vereinzelte Bazillen).

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe täuschten die Erwartung, daß sich aus der fortlaufenden Reihe einerseits der nach 9 und 15 Tagen gestorbenen, andererseits der nach rund 3, 6 und 7 Wochen getöteten Tiere gesetzmäßige Befunde einer Heilung der Krankheit durch das verabfolgte Kupfer ergeben würden. Es besteht in keiner Weise irgendeine Gesetzmäßigkeit.

Die beiden ersten Tiere sind offensichtlich nicht nur der Infektion erlegen, sondern es untersteht keinem Zweifel, daß bei dem verhältnismäßig kleinen Tier Nr. 16 die Kupferbehandlung, bei dem etwas größeren Nr. 17 diese und die tiefgreifende vom Kupfer erzeugte Nekrose ursächlich beteiligt waren. Auch bei Nr. 18 ist eine bis auf das Bauchfell reichende Nekrose verzeichnet, die zur Tötung des Tieres nötigte. Dagegen waren bei den beiden letzten Tieren die Nekrosen gutartiger und neigten zur vollständigen Ausheilung.

Reihen wir die bei den Sektionen erhobenen makroskopischen Befunde aneinander, so können wir feststellen: bei Nr. 16 nach 9 Tagen eine spärliche, ausschließlich auf das Bauchfell beschränkte Tuberkulose, bei Nr. 17 nach 15 Tagen eine miliare Aussaat der Tuberkulose im Netz, Mesenterium und Milz. Nr. 18 hat nach 24 Tagen einen ähnlichen Befund wie Nr. 16 dargeboten, nur bei weitem ausgedehnter; Nr. 19 nach 6 Wochen dagegen eine allgemeine Tuberkulose, die auch Milz, Leber und Lungen ergriffen hatte und histologisch die Zeichen eines ausgesprochen progressiven Charakters zeigte. Bei Nr. 20 nach 7 Wochen sind außer den serösen Häuten nur die Lungen erkrankt gewesen, doch ist dies das einzige Tier, bei dem eine vorwiegend bindegewebige Form der Tuberkulose aufgefallen ist, die indessen auch der Zeichen einer Heilung entbehrte.

Die übrigen Tiere haben histologisch keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Tieren der früheren Reihen dargeboten.

Auch mit Rücksicht auf das Gewicht nimmt Nr. 20 eine Sonderstellung ein. Zwar zeigt dieses ebenso wie bei allen anderen Tieren nach der Infektion und während der CuCl_2 -Behandlung fallende Tendenz, doch erhebt es sich schon 14 Tage nach Schluß der Behandlung zum Anfangsgewicht, um dieses von der 6. Woche an zu übersteigen. Es ist dies im Vergleich zu dem nächststehenden Tiere Nr. 19, dessen Gewichtskurve sich nicht wieder erhoben hat, bemerkenswert, da es in dem Sinne deutbar ist, daß dort die bei Nr. 19 fehlende Möglichkeit einer Ausheilung bestanden hat, die aber wohl mehr in der individuellen Widerstandsfähigkeit des Tieres und in der Form der Tuberkulose ihren Grund hat, als in der Kupferbehandlung, die ja bei allen Tieren die gleiche in Art der Anwendung und in Menge des verabreichten CuCl_2 war.

Wenn somit die uns jetzt beschäftigende Versuchsreihe in den bisher berücksichtigten Punkten ebenso ausgefallen ist wie die vorhergehenden, so ergibt doch der Vergleich zwischen den Befunden bei den gleichzeitig mit der Infektion in Behandlung getretenen Tieren und den früher mitgeteilten bei den Tieren, die erst 8 Tage nach der Infektion zum ersten Mal behandelt sind, in anderer Richtung etwas bemerkenswertes; selbstverständlich dürfen hier nur Tiere von

annähernd gleicher Lebensdauer — bis zum 18. Tage nach der Infektion (Tiere mit nachträglicher Behandlung) und bis zum 24. Tage (Tiere mit Behandlung von vornherein) — berücksichtigt werden.

Es zeigt sich nämlich, daß die nachträglich der Behandlung unterworfenen Tiere — bis auf Nr. 14 (gest. am 13. Tage) — außer der Bauchfelltuberkulose Tuberkel in Milz, Leber und Lungen hatten; dagegen haben die gleichzeitig mit der Infektion behandelten Tiere nur Bauchfelltuberkulose aufgewiesen, während die anderen Organe frei von tuberkulösen Veränderungen gewesen sind. In einem Ausnahmefalle allerdings — (Tier Nr. 17 gest. am 15. Tag) — haben sich aller kleinste Tuberkel, übrigens nur in der Milz, gefunden, die offenbar ganz jung gewesen sind.

Es ergibt sich somit der Eindruck, daß bei Tieren, die gleichzeitig mit der Infektion in Behandlung genommen sind, die Tuberkulose sich weniger leicht — auf dem Blutwege — ausbreitet, als bei Tieren, deren Behandlung erst eine Reihe von Tagen nach der Infektion begonnen wird.

Dasselbe scheint bis zu einem gewissen Grade für die — auf dem Lymphwege erfolgende — Ausbreitung der Tuberkulose im Bauchfell zu gelten; denn in den Protokollen der nachträglich der Behandlung unterworfenen Tiere fehlen die sehr großen gestielten oder ungestielten Bauchfellknoten nur bei einem Tier (Nr. 15), während bei den Tieren der 3. Reihe (sofortige Behandlung) ausschließlich kleine bis linsengroße Knötchen im Bauchfell gefunden worden sind.

Wir werden im weiteren Verlauf unserer Darstellung sehen, ob dieser Eindruck an Sicherheit gewinnt.

Reihe IV.

Versuche über die Wirkung subkutan gegebenen Kupfers auf die umschriebene Bauchfell-tuberkulose.

Tod oder Tötung 1—15 Wochen nach der Infektion. Beginn der Behandlung teils gleichzeitig, teils nachträglich.

In dieser Versuchsreihe war beabsichtigt, eine möglichst leichte Infektion zu erzielen und ihr Verhalten gegen gleichzeitig beginnende und später einsetzende Kupferbehandlung zu untersuchen.

Die Infektion der Regio pancreatica mesenterii wurde daher in der Weise ausgeführt, daß am narkotisierten Tiere nach Laparotomie in der Mittellinie die Duodenalschlinge vorgezogen und auf einer Glasplatte ausgebreitet wurde unter Befeuchtung mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung. Auf das Mesenterium wurden sodann 3 ccm einer Bazillenaufschwemmung von einer Platinöse auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung durch Aufspritzen gleichmäßig verteilt und nach 3 Minuten mit trockenem Tupfer lose abgetupft. Hierauf Reposition der Schlinge und Naht der Bauchwunde.

Bei 3 Tieren, die 4 Wochen nach der Infektion getötet wurden, setzte die Kupferbehandlung in Form der CuCl_2 -Injektion am Infektionstage ein. Bei den übrigen 3 Tieren nach 8 Tagen bzw. 2 Monaten. Diese letzteren starben oder wurden getötet nach 7,9 und 15 Wochen. Hierzu zwei Kontrolltiere. Die Behandlung war individualisiert, ist aber von den Grundsätzen ausgegangen, daß bei zweimaliger Injektion in der Woche niemals mehr als 0,5 ccm auf 500 g Körpergewicht gegeben wurde und daß zwischen den 3 bis 4 Wochen dauernden Behandlungszeiten eine ebenso lange Pause eingeschoben wurde.

Nr. 21.

Datum	Gewicht g	Behandlung
4. 5.	1920	Infektion
—	—	1,5 ccm CuCl ₂
8. 5.	1550	1,5 „ „
13. 5.	1510	1,5 „ „
16. 5.	1580	1,0 „ „
20. 5.	1550	1,0 „ „
23. 5.	1700	beiders.flache Nekrosen
27. 5.	1600	1,0 ccm CuCl ₂
29. 5.	1620	d. Chloroform getötet

Sektion: Auf beiden Seiten ausgedehnte bis in die Muskulatur reichende Nekrose. Das Bauchfell trägt in der Operationsnarbe vereinzelte gestielte Knötchen, im übrigen zeigt es auch als Zwerchfellüberzug und als Darmserosa nur spärliche kleinste Knötchen. Das Mesenterium der infizierten Dünndarmschlinge ist dicht von Tuberkeln in allen Größen, das dieser Schlinge auflagernde Netz von zahllosen kleinsten Knötchen durchsetzt. Das Mesenterium benachbarter Darmschlingen zeigt nur ganz spärliche Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Das Netz ist durch vermehrtes Bindegewebe diffus verdickt und enthält zahlreiche Epitheloidzelltuberkel ohne Zerfall. Ganz vereinzelt säurefeste Stäbchen. Das Flächenpräparat des Mesenteriums zeigt gleichfalls Bindegewebsvermehrung und zahllose kleinste Epitheloidzelltuberkel ohne Zerfallserscheinungen mit spärlichen Stäbchen.

Ergebnis: Nach der Infektion und während der Kupferbehandlung rapider Gewichtsverlust, nach Aussetzen der Behandlung geringer Anstieg. Das Tier wurde 4 Wochen nach der Infektion getötet, nachdem zuerst 6,5 ccm CuCl₂ und dann nach einwöchiger Unterbrechung 1,0 ccm verabreicht waren. Tiefe Nekrosen traten beiderseits auf. Die Tuberkulose ist makroskopisch als eine lokale anzusprechen, insofern, als nur die der infizierten Mesenterialschlinge unmittelbar benachbarten Gewebe (Netz usw.) miterkrankten (Kontaktinfektion). Histologisch hat sie den Befund einer frischen, wenig ausgedehnten Erkrankung von fortschreitendem Charakter ergeben.

Nr. 22.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
4. 5.	1720	Infektion	
—	—	1,5 ccm CuCl ₂	
8. 5.	1600	1,5 „ „	
13. 5.	1450	1,5 „ „	
16. 5.	1500	1,0 „ „	Rechts hinten oberflächliche Nekrose
20. 5.	1550	1,0 „ „	
23. 5.	1570	—	
27. 5.	1500	1,0 ccm CuCl ₂	Beiderseits oberflächliche Nekrose
29. 5.	1650	d. Chloroform getötet	

Sektion: Rechts hinten in der Rückenhaut 2 kleinste oberflächliche, mit Borken bedeckte Nekrosen. Links sind die Nekrosen vernarbt. Die infizierte Regio pancreatica zeigt nur ganz vereinzelte feinste Knötchen im Mesenterium, das Netz weißliche, Knötchenverdächtige Bezirke. Das Mesenterium der übrigen Darmschlingen enthält sehr spärlich hier und da ein feinstes Knötchen. Alle anderen Gewebe unauffällig.

Mikroskopischer Befund: Das Netz ist stellenweise durch Bindegewebsvermehrung verdickt und enthält Epitheloidzelltuberkel in großer Zahl und in verschiedenen Größen und ganz vereinzelte säurefeste Stäbchen. Das Flächenpräparat des Mesenteriums zeigt nur geringe Bindegewebsvermehrung und ausschließlich zellige Tuberkel ohne Stäbchen, zum Teil mit neugebildeten Randkapillaren.

Ergebnis: Bei gleicher Behandlung wie bei Nr. 21 hat ein anfänglicher Gewichtsabfall stattgefunden, dem ein Anstieg bis fast zum Ausgangsgewicht gefolgt ist. Die noch nicht

geheilten Nekrosen haben Heilungstendenz gezeigt. Die makroskopisch außer auf die infizierte Schlinge auf das Netz und wenige Stellen des übrigen Mesenteriums beschränkte Tuberkulose hat mikroskopisch die Merkmale der Progressive dargeboten.

Nr. 23.

Datum	Gewicht g	Behandlung
4. 5.	1400	Infektion
—	—	1,0 ccm CuCl ₂
8. 5.	1470	1,0 „ „
13. 5.	1510	1,0 „ „
16. 5.	1420	1,0 „ „
20. 5.	1400	1,0 „ „
23. 5.	1520	flache Oberflächen- Nekrose beiderseits
27. 5.	1460	1,0 ccm CuCl ₂
29. 5.	1500	d. Chloroform getötet

Sektion: Links hinten auf der Rückenhaut oberflächliche mit Borken bedeckte Nekrose. Rechts an Stelle der Nekrose glatte Narben. In den Bauchdecken an der Stelle der Operationsnarbe ein verkäster Abszeß. An der entsprechenden Stelle trägt das Peritoneum zahlreiche, als Zwerchfellüberzug ganz vereinzelte Knötchen. Das infizierte Mesenterium ist verdickt und von nicht sehr zahlreichen feinsten und wenigen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Das zarte Netz enthält vereinzelte feinste Knötchen.

Mikroskopischer Befund: In dem den Bauchdeckenabszeß umgebenden Bindegewebe verkäste Tuberkel. Das Netz ist von ausschließlich zelligen, in diffus vermehrtem Bindegewebe liegenden Tuberkeln durchsetzt. Vereinzelte säurefeste Stäbchen. Das Flächenpräparat des Mesenteriums zeigt bei geringer Bindegewebsvermehrung zahlreiche, teilweise konfluierende, rein zellige Tuberkeln ohne Stäbchen.

Ergebnis: Bei gleicher Behandlung wie bei den letzten Tieren ist das Gewicht gleich nach der Infektion gestiegen und dann vorübergehend auf das Anfangsgewicht gesunken, um sich später über dieses zu erheben. Nekrose ist teils geheilt, teils in Heilung begriffen gewesen. Außer der nur auf unmittelbar benachbartes Gewebe (Netz, Bauchfell) übergegangenen lokalen Infektion hat ein tuberkulöser Bauchdeckenabszeß bestanden. Histologisch frische Tuberkulose mit den Merkmalen der Progressive.

Nr. 24. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g
4. 5.	1280
—	Infektion
9. 5.	1340
23. 5.	1400
27. 5.	1300
29. 5.	1370
Getötet	

Sektion: In den Bauchdecken im Bereich der Operationswunde vereinzelte stecknadelkopfgroße Knötchen. Das Bauchfell zeigt am Zwerchfell zwei kleinste weiße Knötchen. Die infizierte Mesenterialschlinge ist nur spärlich von Stecknadelkopfgroße nicht erreichenden Knötchen durchsetzt. Das Netz ist zart und läßt nur wenige kleinste Knötchen erkennen, ebenso wie die Darmserosa und das Mesenterium der übrigen Darmschlingen. In der Leber vereinzelte blaßweiße Bezirke.

Mikroskopischer Befund: Die Bauchdecken sind von Zellinfiltraten und zelligen, teilweise verkästen Tuberkeln durchsetzt, von denen einige zahlreiche Stäbchen enthalten.

In dem stellenweise verdickten Netz finden sich Zellinfiltrate und kleinste Epitheloidzell-tuberkel mit vereinzelten Zerfallserscheinungen und spärlichen Stäbchen. Das Flächenpräparat des Mesenteriums zeigt geringe Bindegewebsvermehrung und Kapillarneubildung in wechselnder Ausdehnung; einzelne Gruppen von rein zelligen Tuberkeln mit Stäbchen

am Rande. Die Leber enthält keine Tuberkeln, sondern Bindegewebsvermehrung um die Gallengänge. Dagegen finden sich in beiden Lungen kleinste peribronchial und perivaskulär gelegene zellige Tuberkel ohne Stäbchen.

Ergebnis: Der Infektion ist die geringe Gewichtszunahme gefolgt. Es hat eine leichte, nur wenig über das Infektionsgebiet hinaus ausgedehnte Tuberkulose von fortschreitendem Charakter mit Infektion der Lungen bestanden.

Nr. 25. Kontrolltier.

Datum	Gewicht g
5. 5.	Infektion
9. 5.	1620
23. 5.	1770
27. 5.	1750
29. 5.	1750
Getötet	

Sektion: Das Bauchfell zeigt im Bereich der Operationsnarbe vereinzelte, teilweise gestielte, hirsekorngroße, am Zwerchfell spärliche kleinste Knötchen. Die infizierte Gegend enthält in Mesenterium und Serosa, ebenso wie die Serosa der benachbarten Darmschlingen, zahlreiche über stecknadelkopfgroße Knötchen. Das übrige Mesenterium ist stellenweise, das Netz in ganzer Ausdehnung von feinsten Knötchen durchsetzt. In beiden Lungen zahllose kleinste weiße Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Das Netz ist in ganzer Ausdehnung durch unregelmäßige Häufchen epitheloider Zellen verdickt. Kein Zerfall, keine Stäbchen. Im Flächenpräparat des Mesenteriums Bindegewebsvermehrung, stellenweise sehr dichtes Netz neugebildeter Kapillaren und sehr dicht liegende Gruppen epitheloider Tuberkel ohne Stäbchen. In der Milz vereinzelte Epitheloidzelltuberkel ohne Stäbchen, in den Lungen zahlreiche meist peribronchial gelegene, ohne Zerfallserscheinungen und ohne Stäbchen.

Ergebnis: Der Infektion ist geringe, gleichmäßige Gewichtszunahme gefolgt. Makroskopisch konnte bei Beteiligung der Milz, der Lungen und der Darmserosa die Tuberkulose nicht mehr als lokalisiert bezeichnet werden, mikroskopisch hat sie trotz fehlender Stäbchen die Merkmale des Fortschreitenden gezeigt.

Es möge nun gestattet sein, an dieser Stelle die Reihe der Protokolle zu untersuchen und die Befunde bei den bisher angeführten 5 gleichzeitig infizierten und nach gleichem Zeitraum getöteten Tiere einer kurzen Betrachtung zu unterziehen.

Wir heben folgende Tatsachen als bemerkenswert hervor: Bei zwei Versuchstieren ist der Infektion und der gleichzeitig einsetzenden Behandlung eine Gewichtsabnahme gefolgt, dagegen bei Nr. 23 und den Kontrolltieren nicht. Im übrigen zeigt der Verlauf der Gewichtskurve eine gleiche oder größere Gewichtszunahme als bei den Kontrolltieren (um rund 100 g bei den Kontrollen und bei Nr. 21 und 22, um 200 g bei Nr. 23), obgleich dieses Tier einen großen tuberkulösen Bauchdeckenabszeß gehabt hat.

Wichtiger ist die Tatsache, daß wir, bei histiologisch gleichen Befunden, bei den Versuchs-Tieren von einer in dem Sinne lokalisierten Tuberkulose sprechen durften, als außerhalb der infizierten Gegend nur die dieser unmittelbar benachbarten Gewebe erkrankt waren daß dagegen bei dem Kontrolltier Nr. 24 die Tuberkulose, wenn auch auf das Bauchfell in weitestem Sinne beschränkt, eine weit größere Ausdehnung angenommen hatte und bei dem Kontrolltier Nr. 25 geradezu zu einer Allgemeinkrankheit geworden war.

Diese Beobachtungen sind somit dazu angetan, den bei dem Vergleich der Tiere der dritten Reihe mit den Vergleichstieren gewonnenen günstigen Eindruck der gleichzeitig mit der Infektion beginnenden Kupferbehandlung zu verstärken.

Wir fahren nun in der Mitteilung der Protokolle dieser Reihe fort.

Nr. 26.

Datum	Gewicht g	Behandlung
10. 2.	1570	Infektion
12. 2.	1370	
14. 2.	1340	
27. 2.	1400	
7. 3.	1470	
14. 3.	1200	0,5 ccm CuCl ₂
17. 3.	1270	
20. 3.	1250	
24. 3.	1120	
27. 3.	—	
		Gestorben

Sektion: Auf dem Rücken rechts neben der Wirbelsäule zehnpfennigstückgroße oberflächliche Hautnekrose. Ödem der Bauchdecken. Das Bauchfell und die Darmserosa sind frei von Knötchen. Das Mesenterium der infizierten Schlinge ist fibrös verdickt und enthält vereinzelte stechnadelkopfgroße Knötchen. Desgleichen das Netz. Auf dem Mesenterium der übrigen Schlingen finden sich vereinzelte blasse, auf dem verdickten des Blinddarmes zahlreiche Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Im Flächenpräparat des Mesenteriums zahllose zellige Tuberkel in stark vermehrtem Bindegewebe und säurefeste Stäbchen in mäßiger Menge. Das Netz enthält stark vermehrtes, von Rundzellen durchsetztes Bindegewebe ohne Stäbchen. In der Milz vereinzelte zellige Tuberkel.

Ergebnis: Der Infektion ist unter leichten Schwankungen Gewichtsverlust gefolgt, der durch die nach der 5. Woche einsetzende Kupferbehandlung noch erhöht wurde, bis zum Tode. Die makroskopisch nicht sehr ausgedehnte Infektion hat histologisch trotz der für chronischen Verlauf sprechenden starken Bindegewebsvermehrung in allen erkrankten Geweben fortschreitenden Charakter gezeigt, der sich durch die Rundzelleninfiltrate, Tuberkel in der Milz und säurefeste Stäbchen dokumentiert hat.

Tier 27.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
27. 1.	1390	Infektion	An der rechten Schulter kleine oberflächliche Nekrose Nekrose fast abgeheilt. In der linken Glutäalgegend tiefe Nekrose und Abszeß in Fünfmärkstückgröße
3. 2.	1420	1,5 ccm CuCl ₂	
6. 2.	—	1,5 „ „	
10. 2.	1520	1,6 „ „	
13. 2.	1520	1,6 „ „	
27. 2.	1560	1,5 „ „	
3. 3.	—	—	
7. 3.	1600	—	
14. 3.	1350	—	
21. 3.	1320	1,0 ccm CuCl ₂	
25. 3.	1420	1,0 „ „	Unter langsamer Heilung stoßen sich die Schorfe ab
28. 3.	1340	1,0 „ „	
31. 3.	—	Gestorben	

Sektion: In der linken Glutäalgegend zweimärkstückgroße, schmierig belegte Hautnekrose. Das Bauchfell ist glatt und enthält nur als Dickdarmserosa vereinzelte, teilweise über stechnadelkopfgroße Knötchen. Das infizierte Mesenterium enthält feinste, von einem schmalen schieferigen Hof umgebene Knötchen, das der übrigen Darmschlingen stellenweise blaßgraue knötchenähnliche Bezirke. Im verdickten Netz zahlreiche feinste Knötchen. In beiden Pleurahöhlen eitrige Flüssigkeit und im Herzbeutel dicker Eiter. Lungen zum Teil mit der Brustwand verklebt, die freien Pleuren mit Fibrin bedeckt. In den im übrigen lufthaltigen Lungen subpleurale weiße Bezirke.

Mikroskopischer Befund: Das Flächenpräparat des Mesenteriums zeigt starke Vermehrung des Bindegewebes und der elastischen Fasern, sowie Kapillarwucherung. Es besteht ausgesprochene Zellarmut, nur ganz vereinzelte kleine Zellanhäufungen. Keine säurefesten Stäbchen. Im Netz stellenweise Rundzellenanhäufungen und kleinste zellige, im Zentrum verkäste Tuberkel. Die Darmserosa enthält zellige, im Zentrum zerfallene und von schmalen Bindegewebsaumen umschlossene Tuberkel. In beiden Lungen vorwiegend subpleural gelegene Abszesse, daneben atelektatische Bezirke und hepatisierte Lappchen. Im Exsudat wurden weder säurefeste Stäbchen, noch nach Gram färbare Bazillen gefunden.

Ergebnis: Der Infektion und der 8 Tage später beginnenden Behandlung ist Gewichtszunahme bis zur 7. Woche gefolgt. Gleichzeitig mit dem Auftreten eitriger Nekrosen ist das Körpergewicht mit Schwankungen bis zum nach 9½ Wochen erfolgenden Tode gesunken. Der in der 9. Woche einsetzende zweite Behandlungsturnus ist ohne Einfluß geblieben. Der Tod ist an Lungenabszessen und eitriger Pleuritis und Perikarditis erfolgt. Die sehr leichte, fast vollständig lokalisiert gebliebene Tuberkulose hat neben Ausheilungszeichen (vorwiegend Bindegewebsvermehrung und bindegewebige Peripherie kleinster Tuberkel) noch zellige, teilweise verkäste Tuberkel als Zeichen des Fortschrittes aufgewiesen.

Nr. 28.

Sektion: An Stelle der Nekrosen glatte Narben. Das Bauchfell zeigt im Bereich der Operationsnarbe mehrere linsengroße, im Zentrum verkäste und im Zwerchfellüberzug 3 hanfkorngroße Knoten. Die infizierte Gegend zeigt auf der Darmserosa vereinzelte kleinste Knötchen, während ihr Mesenterium im ganzen getrübt und verdickt erscheint und an der Wurzel über linsengroße verkäste Bezirke und 4 hanfkorngroße gestielte Knoten trägt. Das Netz ist diffus verdickt. Benachbarte Darmschlingen enthalten auf Serosa und im verdickten Mesenterium nur wenige, teilweise gestielte Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Mesenterium: Das Schnittpräparat aus der Gegend der Wurzel läßt eine hyperplastische, von zelligen Tuberkeln durchsetzte Lymphdrüse mit Riesenzellen und ohne Stäbchen erkennen. Daneben finden sich im stellenweise verdickten und von Rundzellen durchsetzten Gewebe wenige zellige Tuberkel mit geringem Zerfall und vereinzelte größere verkäste Tuberkel. Das Flächenpräparat zeigt starke Kapillarvermehrung und kleinste Epitheloidzell- und Rundzellentuberkel ohne Stäbchen.

Datum	Gewicht g	Behandlung	Bemerkungen
27. 1.	1570	Infektion	
3. 2.	1540	1,6 ccm CuCl ₂	
6. 2.	—	1,6 „ „	
10. 2.	1650	1,6 „ „	
13. 2.	1660	1,6 „ „	
27. 2.	1800	1,5 „ „	
3. 3.	—	—	Nekrose der Haut in linker Schulterhöhe
7. 3.	1870	—	
14. 3.	1800	—	Nekrose abgeheilt
17. 3.	1850	0,5 ccm CuCl ₂	
20. 3.	1800	2,0 „ „	
24. 3.	1920	2,0 „ „	
28. 3.	1820	2,0 „ „	
31. 3.	1840	2,0 „ „	
3. 4.	1800	2,0 „ „	Kleine Oberflächennekrose rechts hinten
18. 4.	1800	—	Daneben noch eine kleinste Nekrose
22. 4.	1850	—	Auch links kleinste Nekrose
25. 4.	1870	—	Nekrosen verkleinern sich
29. 4.	1900	—	Nekrosen trocken verschorft
2. 5.	1900	getötet d. Chloroform	Nekrosen abgeheilt

Ergebnis: Das Tier hat unter geringen Schwankungen dauernde Gewichtszunahme bis zur 8. Woche gezeigt, von da an — Einfluß des zweiten Behandlungsturnus — gleichbleibendes Gewicht. 8 Tage nach der Infektion hat der erste Behandlungsturnus eingesetzt. Nach dreiwöchiger Pause der zweite. Das Tier ist nach 15 Wochen getötet worden. Die auf das der infizierten Gegend benachbarte Bauchfell beschränkte Tuberkulose hat keinerlei Heilungstendenz erkennen lassen.

Nr. 29. Kontrolltier.

Infektion am 10. 2. bei 1170 g Körpergewicht. Nach anfänglicher Abnahme bis auf 1000 g steigt dieses bis auf 1450 g. Das Tier wurde am 15. 5. nach 13 Wochen getötet.

Sektion: Der infizierte fettreiche Mesenterialabschnitt enthält vereinzelte feinste und ein hanfkorngroßes Knötchen. Vereinzelte kleinste, teilweise gestielte Knötchen auf der benachbarten Darmserosa. Sonst kein Befund.

Mikroskopischer Befund: Die gestielten Serosa-Tuberkel haben bindegewebige Randzone ohne Tuberkel und verkästes Zentrum. Das fettreiche Mesenterium zeigt stellenweise vermehrtes, von wenigen Zellen durchsetztes Bindegewebe und neben ganz vereinzelter, meist bindegewebigen Tuberkeln runde Bindegewebsbezirke, die wie Tuberkel aussehen. Nirgends Stäbchen. In der Leber ein zelliger Tuberkel mit schmaler bindegewebiger Peripherie.

Ergebnis: Sehr leichte, mit Ausnahme der Leber, lokalisierte Tuberkulose mit deutlicher Heilungstendenz.

Nr. 30. Kontrolltier.

Infektion am 10. 2. bei 1290 g Körpergewicht. Nach anfänglicher Abnahme bis auf 1050 g dauernde Zunahme bis auf 1450 g. Das Tier wurde nach 15 Wochen am 26. 5. getötet.

Sektion: In den Bauchdecken im Bereiche der Narbe mehrere bis haselnußgroße Abszesse. Netz und eine Dickdarmschlinge mit der Bauchnarbe verwachsen. Die infizierte Gegend ist vollständig unverändert. Desgleichen alle anderen Gewebe. Nur im Netz findet sich ein linsengroßes gestieltes und in der Dickdarmserosa ganz vereinzelte feinste Knötchen.

Mikroskopischer Befund: Die infizierte Dünndarmschlinge ohne Befund. Der gestielte Knoten zeigt bindegewebige Peripherie ohne frische Tuberkel und im Zentrum Käse. Desgleichen sind die übrigen Serosa-Tuberkel meist stark bindegewebig mit ganz vereinzelter frischen Tuberkeln und Zellinfiltraten in der Peripherie.

Ergebnis: Sehr leichte Infektion mit Heilungstendenz.

Die fünf letzten Tiere dieser Versuchsreihe zeigen ein derartig verschiedenes Verhalten hinsichtlich des Gewichtes und der makro- und mikroskopischen Befunde, daß eine Gesetzmäßigkeit in keiner Weise besteht. Versuchstier Nr. 26 — ursprünglich als Kontrolltier vorgesehen, später aber nach der 5. Woche während der letzten 10 Tage seines Lebens doch noch mit CuCl_2 behandelt, um gegebenenfalls den Einfluß des Kupfers auf eine hochentwickelte Tuberkulose, die aus dem Fallen des Gewichtes geschlossen wurde, festzustellen — zeigt nach dem 45. Tage nach der Infektion erfolgten Tode eine Tuberkulose von vorwiegend chronischem Charakter, die bei ihrer geringen Ausdehnung nicht als alleinige Todesursache angesprochen werden konnte; vielmehr scheint, da sich andere Todesursachen nicht feststellen ließen, die Giftwirkung des Kupfers, die einen durch Infektion geschwächten Organismus traf, den Tod beschleunigt zu haben. Dieser Fall ist insofern als für den Wert einer möglichst frühzeitigen Kupferbehandlung sprechend zu verwerten, als offenbar das Kupfer um so mehr schädigend wirkt, je mehr die Widerstandsfähigkeit des Organismus herabgesetzt ist.

Bei Versuchstier Nr. 27 haben sich die tuberkulösen Veränderungen nach Ausdehnung und in ihrem histologischen Charakter am meisten denjenigen

der Kontrolltiere genähert; das Tier ist an nicht tuberkulöser, eitriger Pleuritis und Perikarditis und an Lungenabszessen, deren Ursache bakteriologisch nicht geklärt werden konnte, zugrunde gegangen. Bei Versuchstier Nr. 28 ließ das dauernd gute Allgemeinbefinden, das sich in der Erhaltung des Gewichtes und in der trotz höchster Kupfergaben glatten Heilung der Nekrosen an den Injektionsstellen offenbarte, ein günstiges Resultat erwarten; statt dessen haben wir zwar bei relativ geringer Ausdehnung einer vorwiegend chronischen Tuberkulose frische Epitheloidzell- und Rundzelltuberkel zum Teil mit Verkäsung gefunden, während die beiden unbehandelten Kontrolltiere diejenigen sind, die bei geringster Ausdehnung der Tuberkulose Heilungstendenz in Form rein bindegewebiger Tuberkel und einer diffusen Bindegewebsvermehrung ohne Tuberkel in dem infizierten Gewebe gezeigt haben.

Für die 3 letzten Versuchstiere unserer Reihe ergibt sich, daß, mochte die Behandlung früher oder später nach der Infektion eingesetzt haben, kein Befund an Form und Ausbreitung der Krankheit zugunsten der Kupferbehandlung einer Bauchfelltuberkulose spricht, die in umschriebener, leichter Form angelegt war.

Für die ganze Versuchsreihe muß es somit bei dem Eindrücke bleiben, daß die gleichzeitig mit der Infektion einsetzende Kupferbehandlung die Ausbreitung einer umschrieben angelegten Tuberkulose im Bauchfell in einer Anzahl von Fällen anscheinend zu hemmen vermag; hiervon kann jedoch nicht die Rede als von einer sicheren Tatsache sein.

Eine Heilwirkung des Kupfers auf die umschriebene Bauchfelltuberkulose geht aus der Versuchsreihe ebensowenig hervor, als wir eine solche auf die allgemeine Bauchfelltuberkulose haben feststellen können.

Wir vergleichen unsere Resultate am Kaninchen mit denen v. Lindens am Meerschweinchen. Von den auf Seite 376 zusammengefaßten Punkten bleiben Punkt 1, 3, 4 und 7 als bei unserer Versuchsanordnung nicht geprüft, unberücksichtigt.

Zu 2. Eine Gewichtszunahme haben wir als unmittelbaren oder mittelbaren Einfluß der Kupferbehandlung nicht beobachtet. Bei 30 Injektionsreihen an 22 Versuchstieren haben wir 25 mal Gewichtsverlust festgestellt, davon 3 mal erst nach wiederholter Einspritzung. 5 mal konnten wir gleichbleibendes bzw. zunehmendes Körpergewicht beobachten. Bei den 8 Kontrolltieren dagegen war 6 mal ein in zwei Fällen nach anfänglicher Abnahme zunehmendes Körpergewicht, einmal mit geringen Schwankungen gleichbleibendes und einmal langsam abnehmendes Körpergewicht zu verzeichnen.

Zu 5. Vermehrung des Bindegewebes im makro- und mikroskopischen Befunde haben wir nicht bestätigen können. Wir fanden vielmehr, daß das makroskopisch glasperlenartige, auf der Zusammensetzung aus lockerem Bindegewebe beruhende Aussehen der Tuberkel beim Kaninchen (und beim Meerschweinchen — nach unveröffentlichten Versuchen, die ich mit Kögel-

Lippspringe (†) zusammen ausführte —) bei Infektion mit *Typus bovinus* ein häufiges Vorkommen auch ohne Kupferbehandlung ist. Wir haben diese Form schon ausgesprochen 10 Tage nach der Infektion bei Tier Nr. 11 angetroffen.

Zu 6. Die geringe Dissemination der Tuberkulose im Versuchstier im Vergleich zum Kontrolltier haben wir festgestellt bei den Tieren Nr. 16—20 und 21—23, also bei denjenigen Tieren, bei denen die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion eingesetzt hatte. Es tritt dieser Befund in gewissem Sinne v. Lindens Erfahrungen über den Vorteil der prophylaktischen Behandlung bei Kaninchen an die Seite.

Eine Beteiligung der Nieren ist in allen unseren Fällen nur bei zweien mit Kupfer behandelten Tieren festzustellen gewesen; es hat sich also auch in unseren Versuchen bestätigt, daß die Niere überhaupt bei den Nagetieren nur selten vom Blute aus tuberkulös erkrankt; ein günstiger Einfluß der Behandlung, den v. Linden aus jener Tatsache ableitet, ist nicht anzuerkennen.

Zu 8. Das Vorkommen der säurefesten Stäbchen im erkrankten Gewebe erlaubt nach unseren Erfahrungen keinen Schluß auf die Schwere oder den Charakter der Krankheit und den Einfluß der Kupferbehandlung. Ricker und Goerdeler machen auf die Tatsache aufmerksam, daß in manchen ausgedehnten Flächenpräparaten bei ganz frischer histologisch einwandfreier Mesenterialtuberkulose unter den günstigsten Untersuchungsbedingungen trotz sorgfältigen Suchens gar keine Bazillen zu finden waren. Doch dürfen wir hervorheben, daß wir bei 22 Versuchstieren in 15 Fällen, bei 8 Kontrolltieren nur in 4 Fällen säurefeste Stäbchen im Gewebe nachweisen konnten.

Auch Moewes und Jauer haben einen Einfluß des Kupfers auf Zahl und Form der Bazillen im Gewebe nicht feststellen können.

Die bisherigen Ergebnisse unserer Versuche über Bauchfelltuberkulose fassen wir dahin zusammen: Bei peritonealer — allgemeiner und lokalisierter — Infektion mit *Typus bovinus* konnten wir beim Kaninchen einen günstigen Einfluß auf die Tuberkulose unter subkutaner CuCl_2 -Behandlung nur insofern feststellen, als die gleichzeitig mit der Infektion einsetzende Behandlung eine geringere Ausdehnung der Krankheit zu bewirken scheint. Eine Heilwirkung auf die Krankheit als Ganzes oder etwas, das im Bauchfell und im übrigen Körper als Anbahnung einer solchen hätte gedeutet werden können, hat sich nicht ergeben.

Sofern das Kupfer tatsächlich imstande ist, die Ausbreitung einer bestehenden Tuberkulose bis zu einem gewissen Grade einzuschränken, bedarf es der Untersuchung, auf welche Weise das vor sich geht. Wir haben darüber keine Untersuchungen angestellt und möchten nur darauf hinweisen, daß bei solchen die Beeinflussung des Blut- und Lymphstroms, die das Kupfer nicht nur in dem infizierten Gebiet, sondern auch in dessen näherer und weiterer Umgebung, ja im ganzen Körper, unserem Nachweis zufolge, mittels der Gefäßnerven ausübt, berücksichtigt werden muß.

D. Zweiter Hauptteil.

1. Versuche über die Wirkung örtlich verabfolgten Kupfers auf die Hauttuberkulose.

Nachdem verschiedene Versuche, in der rasierten Haut des Bauches oder der Ohren am Kaninchen durch Einreiben von Bazillenkulturen in mittels Skalpells gesetzte Skarifikationen eine Hauttuberkulose zu erzeugen, fehlgeschlagen waren, glückte es endlich mit Hilfe einer Aufschwemmung von bazillenreichen Kaverneninhalte einer menschlichen Lunge in Kochsalzlösung, die mit Porzellankolben in die skarifizierten Kaninchenohren, und zwar in ihre Innenfläche eingerieben wurde, in wenigen Tagen eine ausgedehnte ulzerierende Tuberkulose der Haut zustande zu bringen.

Mehrere, auf die angegebene Weise infizierte Tiere verloren wir zu früh. Bei drei einwandfrei verwendbaren Tieren wurde, nachdem innerhalb dreier Wochen eine ausgesprochene Tuberkulose entstanden war, mit der Lekutylsalbenbehandlung jeweils des rechten Ohres begonnen, während die linken Ohren als Kontrollen dienten.

Die Lekutylsalbe (zimtsaures Kupferlezithin + 10% Zyκλοform) wurde nicht etwa täglich frisch aufgelegt, sondern entsprechend den von mir am Menschen bei Hauttuberkulose gesammelten Erfahrungen, je nach dem Verhalten der erkrankten Stellen abwechselnd mit indifferenten Salben. Da ein Verband an den Ohren sich nicht anbringen ließ, wurde die Salbe einfach mit Holzspatel in dünner Schicht aufgetragen. Infolge ihrer zähen Konsistenz blieb sie sehr gut an den Ohren haften.

Protokolle.

R. = rechtes Ohr; L. = linkes Ohr.
Infektion der Tiere am 24. 3.

Tier Nr. 1.

17. 4. Beide Ohren fühlen sich knotig verdickt an und sind zum Teil mit unauffälligen Borken bedeckt. R.: an der Spitze ein bohnengroßer derber Knoten. L.: Großer Totaldefekt der Ohrspitze mit borkigen Rändern. R.: Lekutyl.

18. 4. Das rechte Ohr näßt, die Borken lösen sich. Lekutyl.

20. 4. R.: Tiefe mit dicken Borken und Schorfen bedeckte Ulzerationen. L.: Keine Veränderung.

22. 4. R.: Ulzerationen sind flacher geworden, mit dünnen Schorfen bedeckt, ihre Umgebung ist blaß. Lekutyl.

23. 4. R.: Starkes Nässen. Umgebung der Defekte gerötet. Lekutyl.

28. 4. R.: Keine wesentliche Veränderung. L.: Der Defekt an der Spitze zeigt glatte vernarbte Ränder. Auch im übrigen ist das Ohr blaß und glatt, nur in der Tiefe sind kleinste Knötchen zu fühlen. R.: Lekutyl.

1. 5. R.: Ulzerationen flach, nässen stark, nur wenig derbe Knötchen fühlbar. Lekutyl.

5. 5. R.: Dicke Borken, die bei leichter Berührung abfallen. Unter diesen flache, größtenteils vom Rande her epithelisierte Defekte. Nur noch wenige verdickte Knoten. Lekutyl.

8. 5. R.: Trockenes, kaum verdicktes Ohr, mit wenig flachen Ulzerationen. Lekutyl.

13. 5. R.: Trockene, leicht abfallende Borken, unter diesen glatte Narben. Lekutyl.

16. 5. R.: Nur ganz kleine nässende Defekte von Stecknadelkopfgroße. Lekutyl.

22. 5. R.: Das ganze Ohr ist blaß, die Narben sind vollständig trocken. In der Tiefe kleinste Knötchen fühlbar. L.: Die derben Knötchen sind erheblich größer geworden. Das Tier wird getötet.

Mikroskopischer Befund: Unbehandeltes Ohr links: Nur ganz vereinzelte verkäste Tuberkel. Ein großer findet sich perivaskulär um die Hauptarterie des Ohres gelegen. Sehr ausgedehnte Strecken des Ohres bestehen aus faserreichem Bindegewebe, das von Rundzellen durchsetzt ist; darüber befindet sich eine dünne Epithelschicht ohne Drüsen. Stellenweise auch Anordnung des Narbengewebes in konzentrischer Form (Knötchenform). Keine Stäbchen gefunden.

Behandeltes Ohr rechts: Ganz vereinzelte verkäste und vorwiegend zellige Tuberkel, keine säurefesten Stäbchen. Das Narbengewebe zwischen den Tuberkeln zeigt denselben Bau wie am linken Ohr.

In den regionären Lymphdrüsen keine Tuberkel.

Ergebnis: Nach Abstoßen der Spitze des linken unbehandelten Ohres (die nichts mit Tuberkulose zu tun gehabt hat, sondern eine Folge der mechanischen Wirkung des Einreibens des Impfmateri als gewesen ist) haben sich die Tuberkel im übrigen Teil des Ohres vergrößert. Am behandelten Ohr registrieren wir als Kupferwirkung: Nach Auflegen der Salbe sind zunächst die Borken abgestoßen worden und neue nässende Ulzationen unter gleichzeitiger Hyperämie der Umgebung, sowie Zerfall der Knötchen mit Bildung von Ulzationen aufgetreten, die, unter neuen Schorfen sich mit Epithel überzogen. Die frischen Narben haben allmählich zunehmende Resistenz gegen Kupferwirkung gewonnen. In den mikroskopischen Befunden ist ein wesentlicher Unterschied zwischen behandeltem und nicht behandeltem Ohr nicht deutlich. Beiderseits sind bindegewebige Narben entstanden, die zum Teil in Knötchenform angeordnet sind. Beiderseits finden sich aber auch verkäste Tuberkel und rechts vereinzelte zellige Tuberkel. Dementsprechend hat links mindestens die gleiche Heilungstendenz wie rechts bestanden.

Tier Nr. 2.

17. 4. Beide Ohren sind blaß und fühlen sich knotig verdickt an, die Haut schilfert stark. Borken sind nicht vorhanden, die Skarifikationen sind oberflächlich abgeheilt. R.: Lekutyl.

18. 4. R.: Nässen des Ohres aus kleinen Epitheldefekten. Lekutyl.

20. 4. R.: Stark nässende tiefe, zum Teil mit Borken bedeckte Ulzationen. L.: Unverändert.

22. 4. R.: Fläche, wenig nässende, mit Borken bedeckte Ulzationen. Lekutyl. L.: Unverändert.

23. 4. R.: Teils offene, teils verschorft Ulzationen. In der Tiefe noch viele derbe Knoten fühlbar. Lekutyl. L.: Unverändert.

28. 4. R.: Ausgedehnte Borken, die zum Teil leicht abfallen. Unter diesen dann flache Ulzationen. Lekutyl. L.: Unverändert.

1. 5. R.: Wie am 28., doch sind in der Tiefe des Gewebes noch viele derbe Knoten fühlbar. L.: Die Knoten sind derber geworden. R.: Lekutyl.

2. 5. Gestorben. Todesursache durch Sektion nicht ermittelt.

Mikroskopischer Befund: Unbehandeltes Ohr links: Zahlreiche, meist subepithelial gelegene, teils zellige, teils verkäste Tuberkel. An einzelnen Stellen Epitheldefekte mit verkästen Bezirken im Grunde. Auch auf der nicht infizierten Ohrseite Tuberkel und verkäste Bezirke. Säurefeste Stäbchen in einem Tuberkel gefunden. Behandeltes Ohr rechts: Große flächenhafte Epitheldefekte, in deren Grund teils ein zellreiches Granulationsgewebe, teils verkäste Bezirke liegen. An einer dieser flachen Gruben ist vom Rande her zirkulär eine dünne Epidermis eine Strecke weit über das Geschwür gewachsen. Der unbedeckte Geschwürsgrund besteht aus dünnem Bindegewebe, das mit ein- und mehrkernigen Zellen durchsetzt ist, aber keine Tuberkel enthält (Narbenbildung). Ein anderes, hinsichtlich der Epidermis gleich gebautes Geschwür, zeigt im Grunde starke Bindegewebsvermehrung und Zellvermehrung ohne charakteristische tuberkulöse Struktur. Zahlreiche Stäbchen im Grunde dieses uncharakteristischen Gewebes. Im übrigen in allen Schnitten zahlreiche säurefeste Stäbchen.

In einer Halslymphdrüse eine Gruppe zelliger Tuberkel.

Ergebnis: In beiden Ohren haben zahlreiche Knoten in der Tiefe bestanden, keine Geschwürsbildung. Im unbehandelten Ohr ist langsame Vergrößerung dieser Knoten eingetreten. Im behandelten Ohr haben sich unter Kupfersalbe die schon bekannten Vor

gänge abgespielt. Nässende Epitheldefekte, Ulzerationen, die zuerst tief sind mit Borkenbildung, unter den Schorfen Verflachung der Geschwüre. Bis zur makroskopisch sichtbaren Narbenbildung ist es in diesem Falle nicht gekommen.

Während bei Tier Nr. 1 in beiden Ohren mikroskopisch Narbenbildung nachweisbar war, ist sie bei diesem Tiere nur am behandelten Ohre deutlich gewesen. Links bestehen verkäste und zellige Tuberkel, rechts dagegen Bindegewebsvermehrung ohne Tuberkel und Epithelisierung einzelner Geschwüre vom Rande her. Bemerkenswert sind zwei Befunde, da sie Schlüsse auf die Kupferwirkung zulassen. 1. Fallen die unter der neugebildeten narbigen Haut (mehrschichtiges Plattenepithel, ohne Drüsen, das einem lockeren Bindegewebe aufliegt) liegenden verkästen und zelligen Tuberkel auf. 2. Erregen die in dem histiologisch uncharakteristischen Geschwürsgrunde gefundenen zahlreichen säurefesten Stäbchen die Aufmerksamkeit.

Tier Nr. 3.

17. 4. R.: Knotig verdicktes Ohr. L.: Glattes Ohr, das dünn und blaß ist. Beiderseits auf den Impfstellen unauffällige Borken. Lekutyl.

18. 4. R.: Nassen kleinster Epitheldefekte.

20. 4. R.: Derbe Knoten, keine Ulzera. Lekutyl.

22. 4. R.: Trockenes Ohr mit flachen Borken auf oberflächlichen Defekten. Lekutyl.

23. 4. R.: Unverändert, in der Tiefe noch derbe Knoten. Lekutyl.

28. 4. R.: Knoten kleiner geworden. Trockene Borken auf flachen Defekten. L.: Ganz blasses unauffälliges Ohr. R.: Lekutyl.

1. 5. Befund unverändert. R.: Lekutyl.

5. 5. R.: Dicke, leicht abfallende Borken auf größtenteils epithelisierten Defekten. Lekutyl.

8. 5. R.: Flache, nässende Defekte, mit wenig Borkenbildung. Ohr nur wenig verdickt. Lekutyl.

13. 5. R.: Leicht abfallende trockene Borken auf glatten Narben. Lekutyl. L.: Unauffälliges Ohr.

15. 5. Tier getötet.

Mikroskopischer Befund: Unbehandeltes Ohr links: Ganz vereinzelte Epitheloidzelltuberkel unter der unauffälligen Epidermis, ohne Stäbchen. Stellenweise Narbenbildung in Form faserreichen Bindegewebes, das von spärlichen Zellen durchsetzt ist. Behandeltes Ohr rechts: Auf große Strecken fehlen in dem Ohr Haarbälge und Drüsen. Hier findet sich ein faserreiches, zellarmes, nur von zahlreichen Kapillaren durchzogenes Bindegewebe, das von mehrschichtigem Plattenepithel bedeckt ist. An anderen Stellen liegen im verbreiterten Bindegewebe zellige und verkäste Tuberkel, kleinste Ulzera, die zum Teil mit Schorf bedeckt sind, zum Teil flache Defekte bilden, deren Grund aus Narbengewebe ohne Tuberkel besteht. Keine säurefesten Stäbchen gefunden.

Lymphdrüsen des Halses frei von Tuberkeln.

Ergebnis: In diesem Falle hat es sich, wie der Verlauf der Erkrankung am linken Ohre lehrt, um eine verhältnismäßig milde Infektion gehandelt. Am behandelten Ohre ist aufgefallen, daß das Nassen, die Exsudation, gering gewesen ist. Im übrigen haben die schon bekannten Vorgänge stattgefunden: Geschwürsentstehung mit Borkenbildung vergesellschaftet; unter den Borken Epithelisierung der Geschwüre. Daß ausgedehnte Bezirke auf diese Weise verändert werden können, d. h. ausheilen, lehren die Stellen, an denen die typische Struktur der Haut mit ihren Drüsen fehlt und das Epithel einem derben Bindegewebe, das wir an anderen Stellen den Grund flacher Geschwüre bilden sehen, unmittelbar aufliegt. Jedoch liegen unter diesem Narbengewebe in der Tiefe zellige und verkäste Tuberkel, wie am unbehandelten Ohr, auf die das Kupfer offenbar keinen Einfluß ausgeübt hat.

Klinisch verläuft also die experimentelle Hauttuberkulose beim Kaninchen unter Lekutylbehandlung unter den gleichen Symptomen, wie sie beim Menschen beobachtet sind von Strauß, Eggers, Oppenheim u. a. An den kranken Stellen der Haut entstehen durch Abschuppung Epitheldefekte, die sich unter Hyperämie der Umgebung und starker Absonderung (Nassen) mit Borken und Schorfen bedecken. Unter diesen Schorfen schreitet sehr rasch vom Rande

der Defekte her die Epithelisierung voran. Das frische Narbengewebe hat große Neigung, unter dem Einfluß des Kupfers an den Stellen zu zerfallen, an denen sich in der Tiefe noch Knötchen finden. Schließlich bricht es unter Kupferbehandlung nicht mehr auf, so daß der Zeitpunkt gekommen ist, in dem man klinisch von einer Heilung sprechen möchte, während anatomisch die Tuberkulose als in der Tiefe fortschreitend nachgewiesen ist.

Die mikroskopischen Befunde lehren kurz rekapituliert folgendes:

1. Es ist eine beschleunigte Ausheilung oberflächlich gelegener tuberkulöser Veränderungen der Haut unter Kupferbehandlung möglich (Tier 2 und 3). Sie verläuft unter Bildung eines Narbengewebes, das aus faserreichem Bindegewebe mit mehrschichtigem Epithel besteht. Das Narbengewebe kann, wie es auch bei Heilungstendenz der Tuberkulose in der unbehandelten Haut vorkommt, in Knötchenform bei konzentrischem Verlauf des faserreichen Bindegewebes angeordnet sein, woraus auf eine fibröse Umwandlung des Tuberkels zu schließen ist.

2. Trotz intensiver Behandlung mit Lekuty'salbe können unmittelbar unter der dünnen neugebildeten Epidermis und weiter in der Tiefe zellige und verkäste Tuberkel, können in jungem, den Geschwürsgrund bildenden Narbengewebe gut färbbare säurefeste Stäbchen vorhanden sein.

Es liegen zur Bestätigung dieser Resultate in der mir zugänglichen Literatur nur die Berichte von Stern vor, die sich auf histiologische Untersuchungen bei Lupus des Menschen beziehen. Stern beobachtete bei lokaler Salbenbehandlung makroskopisch dieselben Bilder, wie sie von Strauß, Eggers u. a. geschildert sind. Histiologisch fand er unter der Epidermis Infiltrate mit Riesenzellen und typische Tuberkel.

Die Resultate unserer Versuche sprechen also sowohl gegen eine Tiefenwirkung als auch gegen eine „Fernwirkung“ überhaupt der Kupfersalbe. (Unbeeinflusste Tuberkel in den Lymphdrüsen des Halses). Vielmehr ist der Einfluß des Kupfers auf tuberkulöses Gewebe ausschließlich ein streng und eng örtlich begrenzter. Diese lokale Wirkung zu studieren war die nächste Aufgabe unserer Arbeit und es erschienen Berieselungsversuche des tuberkulös infizierten Mesenteriums (wieder der Regio pancreatica) mit Kupferlösungen als Parallelversuche über die Giftwirkung am gesunden Mesenterium geeignet, über den Charakter dieser lokalen Kupferwirkung Aufklärung zu geben.

Wir haben die Infektion in der gleichen, oben angegebenen Weise vorgenommen wie in den früheren Versuchen über den Einfluß der Kupferbehandlung auf die Bauchfelltuberkulose.

2. Versuche über die Wirkung örtlich verabfolgten Kupfers auf die umschriebene Bauchfelltuberkulose.

Protokolle.

Versuch I.

Parallelversuch zu Versuch I am nicht tuberkulösen Mesenterium.

Berieselung der vor 8 Tagen infizierten Regio pancreatica mit 1,54% CuCl_2 in Aqua dest. (isotonische Lösung). Makroskopisch ist das Mesenterium sehr reich an kleinen Tuberkeln. Beobachtet wird im Mikroskop ein großer Tuberkel mit vielen neugebildeten Kapillaren in der Randzone und Zellhäufchen in der Umgebung.

Nach $\frac{1}{2}$ Minute Berieselung Verlangsamung der Strömung in einem kleinen Teil der Kapillaren. Nach 1 Minute nimmt die Verlangsamung zu, auch in den Venen, in denen kleine

Klümpchen auftreten. Nach $2\frac{1}{2}$ Minuten allgemeine Stase in erweiterter Strombahn. Kochsalzberieselung hebt in 20 Minuten die Stase nicht wieder auf. Im Verlauf der letzten 10 Minuten stellt sich eine allgemeine Trübung ein. Makroskopisch sieht das Mesenterium und die angrenzende Darmserosa weißlich aus.

Nach 24 Stunden ist die Trübung der Serosa geschwunden; es besteht im berieselten Gebiet allgemeine Stase; vereinzelte Ekchymosen.

Versuch II.

Parallelversuch zu Versuch II am nicht tuberkulösen Mesenterium.

Berieselung der vor 8 Tagen infizierten Regio pancreatica mit 1 $\frac{0}{00}$ CuCl₂-Lösung in 0,9 $\frac{0}{0}$ Kochsalzlösung.

Makroskopisch: Zahlreiche kleinste Tuberkel im wenig verdickten Mesenterium. Beobachtet wird eine mikroskopisch unveränderte Stelle in der Nähe eines Tuberkels. Schnelle Durchströmung des beobachteten Gebietes. Arterie mißt 1.

Nach einer halben Minute Berieselung starke Verlangsamung in den sich verengernden Arterien und Kapillaren. Nach 1 Minute Stillstand in einer Vene. Nach 3 Minuten sind die Kapillaren leer. In den zugehörigen, stark verengten Arterien ist die Strömung fast vollständig aufgehoben, in einer benachbarten fast verschlossenen Arterie ist sie nur noch ruckweise vorhanden. Nach 5 Minuten allgemeiner Stillstand bei jetzt nur noch geringer Verengung. Kochsalzberieselung bewirkt nach 3 Minuten keine Wiederherstellung.

In der Nähe des Untersuchungsfeldes findet sich ein Gebiet mit neugebildeten Kapillaren und einem Tuberkel, das vollständige Stase bei erweitertem Stromgebiet zeigt.

Nach 48 Stunden besteht absolute Stase in der untersuchten Gegend und ausgedehnte Blutung im Mesenterium.

Versuch III.

Parallelversuch zu Versuch III am nicht tuberkulösen Mesenterium.

Berieselung der vor 9 Tagen infizierten Regio pancreatica mit 1 $\frac{0}{00}$ CuCl₂-Lösung in Aqua dest.

Makroskopisch: Ein großer Tuberkel in der Serosa des Dünndarms. Tuberkel in den mesenterialen Lymphdrüsen, ein kleiner Tuberkel im Mesenterium. Beobachtet wird eine Stelle ohne Tuberkel, ohne Kapillarneubildung mit normaler Strömung bei weiter Strombahn. Bei der Berieselung erfolgt fast sofortige Stase ohne Veränderung der Strombahnweite. Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung von 15 Minuten Dauer bewirkt keine Lösung der Stase.

Versuch IV.

Parallelversuch zu Versuch IV am nicht tuberkulösen Mesenterium.

Berieselung der vor 8 Tagen infizierten Regio pancreatica mit 1 $\frac{0}{0}$ iger CuCl₂-Lösung in Aqua dest.

Die Berieselung erfolgt in einem Gebiet, in dem nur wenig kleine, nahe an den großen Gefäßen des Mesenteriums oder in der Darmserosa gelegene Tuberkel sichtbar sind. Mikroskopisch: Ausgedehnte Kapillarneubildung und zahlreiche Ekchymosen. Es wird ein Bezirk im Fettgewebe und im Pankreas eingestellt, in dem an der Strömung und an der Weite nichts besonderes auffällt und Neubildung von Kapillaren fehlt. Bei der Berieselung fast momentan vollständige Stase in erweiterter Strombahn.

Die Ergebnisse dieser Versuche im Vergleich mit denen am gesunden Mesenterium ließen es wünschenswert erscheinen, auch die Wirkung schwächerer Konzentrationen der Kupfersalzlösung zu untersuchen.

Versuch V.

Berieselung der vor 8 Tagen infizierten Regio pancreatica mit 0,1 $\frac{0}{00}$ CuCl₂-Lösung in Aqua dest.

Makroskopisch: Vereinzelte große Tuberkel im Mesenterium, das im allgemeinen nur diffus verdickt ist. Es wird ein Gebiet mit zahlreichen neugebildeten Kapillaren und vermehrten Fasern ohne Tuberkel beobachtet. Arterie 1.

Nach 10 Sekunden langer Berieselung ist ein Ast der Arterie verschlossen, die zugehörigen Kapillaren desgleichen. Nach 2 Minuten tritt unter Erweiterung die Strömung wieder ein, bis nach 4 Minuten Weite und Geschwindigkeit wie im Anfang des Versuches wieder hergestellt sind. Nach 6 Minuten erfolgt ein plötzlicher Verschluß der Arterie und der zugehörigen Kapillaren. Nach 8 Minuten ist die Ausgangsströmung wieder hergestellt. Nach 11 Minuten Arterien stark verengert, Kapillaren verschlossen, Stillstand der Strömung in den Venen. Nach $11\frac{1}{2}$ Minuten allgemeiner Stillstand bei verschlossener Arterie. Unter Kochsalzberieselung füllt sich nach $12\frac{1}{2}$ Minuten unter Erweiterung die Strombahn langsam mit zum Stillstand kommendem Blut. Nach 13 Minuten Stase im ganzen Gebiet.

Nach 48 Stunden besteht im untersuchten Gebiet, in dem ausgedehnte Blutungen auffallen, vollständige Stase in erweiterter Strombahn.

Versuch VI.

Berieselung der vor 8 Tagen infizierten Regio pancreatica mit $0,1\text{‰}$ CuCl_2 in $0,9\text{‰}$ Kochsalzlösung. Makroskopisch nur vereinzelte kleinste Tuberkel im Mesenterium. Beobachtet wird eine Stelle nahe einer Gruppe von Pankreasläppchen mit neugebildeten Kapillaren. Arterie und Vene von mittlerer Weite, schnelle Durchströmung. Ein kleinster Tuberkel in der Nähe der Arterie.

Nach 4 Minuten Berieselung Verengung der Arterie an einer Stelle sowie der Pankreas-kapillaren; nach 4 Minuten Verschluß der Arterie und Kapillaren und Verlangsamung der Strömung in der Vene. Nach 5 Minuten füllt sich unter Erweiterung der Strombahn die Arterie mit Blut von rückwärts und entleert sich sofort wieder. Im Mesenterium treten Stasekapillaren auf. Nach 6 Minuten abermals geringe Erweiterung und rückläufiger Strom in der Arterie, der nach 7 Minuten zum Stillstand kommt. Nach $7\frac{1}{2}$ Minuten wieder regelrechte Strömung in der Arterie, dann plötzlicher Stillstand bei starker Verengung. In den Venen langsame Strömung, desgleichen in einem Teil der Pankreas-kapillaren, während in dem Rest Stase dauernd bestehen bleibt. Nach 11 Minuten allgemeine Stase bei verengtem Stromgebiet. (In den großen Gefäßen des Mesenteriums ganz langsame Strömung.) — Kochsalzberieselung bewirkt nach 21—31 Minuten allmählich beginnende und sich über das ganze Gebiet ausdehnende Strömung zuerst in den kleinen Arterien und Venen in der Nähe des Pankreas, dann auch im übrigen Mesenterium. Schließlich Restitutio ad integrum.

Unsere Absicht, den Unterschied in dem Verhalten der Strombahnweite und der Strömungsgeschwindigkeit in der nicht tuberkulösen und in der tuberkulösen Regio pancreatica gegenüber Kupferlösungen von verschiedener Stärke kennen zu lernen, wird am besten erreicht, wenn wir die Ergebnisse der früheren und der letzten Versuchsreihe in tabellarischer Form nebeneinanderstellen.

Vers.-Nr.	CuCl_2 -Lösungen zur Berieselung	Normale Regio pancreatica	Tuberkulöse Regio pancreatica
I.	Isotonische Lösung	2mal Verschluß der Arterie und Kapillaren	Dauerstase in $2\frac{1}{2}$ Minuten
II.	1‰ in Kochsalz- lösung	2mal Verschluß der Kapil- laren, dazu beim 3. Mal Arterienverengung	Dauerstase nach Verschluß der Arterie und Kapillaren
III.	1‰ in Aqua dest.	Verengung der Arterien, Verschluß der Kapillaren	} fast sofortige Stase
IV.	1‰ in Aqua dest.	Verschluß der Kapillaren auf die Dauer	
V.	$0,1\text{‰}$ in Aqua dest.	} nicht untersucht	Dauerstase nach 2maliger Verengung der Arterien und Kapillaren.
VI.	$0,1\text{‰}$ in Kochsalz- lösung		Stase nach 2maligem Ver- schluß der Arterie und Ka- pillaren. Wiederherstellung durch Kochsalzlösung

Es ergibt sich aus dieser Übersicht, daß Kupferlösungen, die im normalen Mesenterium die Strombahn vorübergehend oder, im Falle der höchsten Stärke des Reizes, (1% CuCl_2 in Aqua dest.) auf die Dauer verschließen, in der tuberkulösen Regio pancreatica Dauerstase hervorbringen, im Falle des schwächsten Reizes (1‰ CuCl_2 in Kochsalzlösung) nach vorhergegangenen kurzem Verschlusse der Arterie und Kapillaren; dieselbe Wirkung, Stase, und zwar nach vorausgegangener Verengerung, haben auch ganz schwache Lösungen gehabt, deren Wirkung wir in der normalen Pankreasgegend nicht untersucht haben.

Wir erinnern uns aus unserer früheren kurzen Übersicht über die Wirkungen von Reizen auf das Gefäßnervensystem, daß die Stase, als stärkste Reizungsfolge, nach Verlust der Erregbarkeit der Konstriktoren und Reizung der länger erregbar bleibenden, schließlich ebenfalls der Lähmung verfallenden Dilatatoren in der dadurch erweiterten Strombahn zustande kommt.

In dieser Form haben zumeist auch die von uns angewandten Kupferlösungen gewirkt; als eine besondere Eigentümlichkeit, die als solche dem Dauerverschluß der Kapillaren an der Seite steht, von dem als besonderer Wirkung der 1% CuCl_2 -Lösung früher die Rede gewesen ist, haben wir in den soeben mitgeteilten Versuchen festgestellt, daß die Stase auf Kupferlösungen einer bestimmten Stärke ausnahmsweise auch dann eintritt, wenn die Strombahn eine mittlere Weite besitzt oder gar verengt ist. In dieser — so zahlreich auch die Mittel gewesen sind, die Ricker und seine Mitarbeiter angewandt haben — sonst nicht beobachteten Wirkungsweise des Kupfers ist eine Ausnahme von den allgemeinen Gesetzen der Entstehung der Stase anzuerkennen, die weiterer Erforschung bedarf. Ihr Verständnis wird angebahnt durch die im Druck befindlichen Ergebnisse der neuen Beobachtungen von Ricker und Regendanz. In Weiterführung der Natusschen Erfahrungen haben wir das Entstehen der Stase in erweiterter Strombahn darauf zurückgeführt, daß sich vor ihrem erweiterten Teil, dem Kapillarsystem, allein oder zusammen mit der zugehörigen kleinen Arterie, — dem Sitze der stärksten Reizwirkung —, in dem herzwärts sich anschließenden Arteriensegmente, an dem die Reizung schwächer ausfällt, eine stärkste Verengerung, darauf ein Verschluß einstellt; — dieser muß die Stase in dem sich peripheriewärts anschließenden erweiterten und nach dem Verlust der Erregbarkeit der Konstriktoren verengerungsunfähigen Teil der Strombahn, insbesondere in dem kapillären Teil zur Folge haben. Unsere Versuche mit einigen der benutzten Kupferlösungen lehren, daß jener herzwärts zustande gekommene Arterienverschluß — ausnahmsweise — eintreten kann, während die sich peripheriewärts anschließenden Teile der Strombahn, kleine Arterien- und Kapillarsystem, im Zustande der Verengerung durch Konstriktorenerregung sind. Stase muß auch unter diesen Umständen die Folge sein, da in der verengerten Strombahn das Blut infolge des erhöhten Widerstandes verlangsamt zum Kapillarnetz strömt und im Augenblicke des Verschlusses der zuführenden Arterie, mit der Aufhebung der vis a tergo, peripheriewärts zur Ruhe kommt. — Hieran hat sich im Versuche V später Erweiterung geschlossen, wie bei der gewöhnlichen Entwicklung der Stase, während im Versuche VI, (mit der schwächeren Lösung) die physiologische Kochsalzlösung die Norm wieder hergestellt hat.

Wir dürfen somit sagen, daß Kupferchloridlösungen in tuberkulösem Gewebe und seiner Umgebung sehr bemerkenswerterweise, wie aus unseren Protokollen

hervorgeht, auch da, wo mikroskopisch nichts abnormes an Weite und Geschwindigkeit der Strombahn und am Gewebe auffällt, infolge einer von dem Vorhandensein des tuberkulösen Prozesses bedingten Erhöhung der Erregbarkeit des Gefäßnervensystems stärker wirken als im normalen Gewebe — mit normaler Erregbarkeit des Nervensystems seiner Strombahn — und die stärkste, überhaupt mögliche Wirkung, Dauerstase, hervorbringen.

Mit diesen Beobachtungen haben wir bestätigt, was Ricker und Goerdeler mit anderen Reizen, auch dem Tuberkulin, für die Bauchfelltuberkulose festgestellt, und im Verein mit anderen experimentell ermittelten Tatsachen für die Erkenntnis der Rolle des Gefäßnervensystems bei der Tuberkulose und der Tuberkulinwirkung verwertet haben. Wir begnügen uns mit diesem Ergebnis und verzichten auch hier darauf, die Einzelheiten des Verlaufs der Versuche noch weiter zu erörtern.

Dagegen ist es für unsere weiteren Ausführungen wichtig, hervorzuheben, was nicht bestritten werden kann, daß Dauerstase als Aufhebung der Beziehung des Blutes zum Gewebe Nekrose verursacht.

Auf dieser Grundlage und mit einigen Ergänzungen, die wir einfließen lassen werden, können wir die Wirkung der Kupfersalbe, wie sie sich in unseren Ohrversuchen ergeben hat, verständlich machen.

Die Vorgänge spielen sich in folgender Weise ab:

Kommt eine genügend kupferhaltige Salbe mit tuberkulöser Haut in Berührung, so tritt da, wo das gelöst in die Haut eindringende Kupfer hinreichende Konzentration besitzt, durch Einwirkung auf die in tuberkulösen Gewebe erhöhte Erregbarkeit besitzenden Gefäßnerven Stase ein, bei etwas langsamerer, nicht momentaner Einwirkung so, daß unmittelbar vor dem Eintritt der Stase rote Blutkörperchen aus der erweiterten, stark verlangsamt durchströmten Blutbahn austreten (durch prästatische Diapedesisblutung, welche die von uns mikroskopisch regelmäßig gefundenen Ekchymosen erklärt). An Orten, wo das Kupfer in wenig geringerer Stärke wirkt, nämlich da, wo keine Ulzeration besteht, ferner im tiefen, nicht tuberkulösen Teil der Haut, mit der hier vorhandenen geringeren Erregbarkeit der Gefäßnerven, tritt keine Stase auf, sondern die Folgen einer schwächeren Beeinflussung der Weite und Geschwindigkeit, auf Grund deren das Blut — ohne Vermehrung und Extravasation von Leukozyten — in der erweiterten Strombahn stark verlangsamt fließt und (klare) Flüssigkeit austreten läßt, ein Zustand, den Ricker in späteren Veröffentlichungen als „prästatische Hyperämie“ bezeichnet hat; sie erklärt uns das Nässen der tuberkulösen Geschwüre, wie es als Folge der Salbeneinwirkung beobachtet wird. Aus dem durch die Dauerstase sequestrierten und nekrotischen tuberkulösen Gewebe und der in dieses eindringenden, gerinnenden Flüssigkeit entsteht der Schorf; allmählich eintrocknend ist er dazu angetan, das weitere Eindringen und Wirken des Kupfers zu verhindern. Wo immer aber die prästatische (oder, falls sich Stase löst, die mit ihr übereinstimmende poststatische) Hyperämie sehr langsam abnehmend besteht, tritt Vermehrung des Bindegewebes ein, das allmählich in Narbengewebe übergeht (die Begründung hierfür siehe in der 2. Abhandlung von Natus. Virch. Arch., Bd. 202). Sofern dieses, wie wir das beschrieben haben, im äußersten Teil der Haut entstanden ist, stellt es sich vermöge der in ihm herrschenden ungünstigen Resorptionsver-

hältnisse der Tiefenwirkung des Kupfers in den Weg, ohne davor geschützt zu sein, durch in ihm sich ansammelndes Kupfer der Nekrose auf Grund von Stase anheimzufallen (die Narbe bricht auf), ohne auch gegen die Wirkung trotz der erschwerten Resorptionsbedingungen eindringender Tuberkelbazillen gefeit zu sein.

Alle diese Vorgänge können auch bei alleiniger Einwirkung der Tuberkelbazillen auf das Gewebe als Wirkung und Nachwirkung der von ihnen ausgehenden, an dem Gefäßnervensystem angreifenden Reize ablaufen. Indessen vermag der hinzutretende Reiz des Kupfers durch die Nekrose, die er beschleunigt oder statt einer fibrösen Umwandlung des Tuberkels herbeiführt, und durch die Narbenbildung, die er im Bereich und namentlich in der Umgebung hervorbringt — Wirkungen, die das Metall vermöge der erhöhten Erregbarkeit des Gefäßnerven vermittelt der von diesem abhängigen Kreislaufstörungen ausübt — den Verlauf des tuberkulösen Prozesses günstig zu beeinflussen, kann doch in der Haut eine Elimination des Nekrotischen mitsamt der in ihm enthaltenen Bazillen erfolgen

E. Schlußbemerkungen über die Kupfertherapie.

Nachdem wir soeben festgestellt und verständlich gemacht haben, daß in der tuberkulösen Haut eine Heilwirkung des Kupfers möglich ist in den engen Grenzen, die unsere Versuche erkennen lassen und die auch der Kupfertherapie des Lupus beim Menschen gezogen sind, haben wir uns Rechenschaft zu geben, ob ein Gleiches von der Behandlung tuberkulöser Prozesse in den inneren Organen durch vom Blute aus wirkendes Kupfer vorstellbar ist. Nach unseren Erfahrungen im Experiment würden keine anderen, sondern dieselben Vorgänge in Betracht kommen, die wir eben als Kupferwirkung an der tuberkulösen Haut beschrieben und erörtert haben und die, um es abermals zu betonen, lediglich auf der erhöhten Empfänglichkeit tuberkulösen, noch nicht verkästen Gewebes und seiner Umgebung gegenüber Reizen beruht, die das Gefäßnervensystem treffen.

Hier ergibt sich ein grundlegender Unterschied: Wenn in der Haut eine Abstoßung des nekrotischen tuberkulösen Gewebes zum Vorteil für den Körper leicht möglich ist, so ist das in den inneren Organen sehr erschwert und zugleich mit der sehr hoch anzuschlagenden Gefahr der Infektion der Hohlorgane verbunden, die durch die im Nekrotischen befindlichen und in ihm lebendig bleibenden Bazillen auf ihrem Wege nach der Außenwelt bewirkt werden kann. Allein aus diesem gewichtigen Grunde sind der Kupfertherapie, sofern und soweit sie Nekrotisierung tuberkulösen Gewebes herbeiführt, Schranken gezogen, die sie nicht zu durchbrechen vermag und die nur um ein wenig schwächer erscheinen, wenn das Mittel lediglich narbenbildend wirken würde, da ja auch die Narbe von in ihr in verkästem Material eingeschlossenen oder in sie gelangenden Bazillen infizierbar ist.

Es kommt ein anderer, sehr bedeutungsvoller Umstand hinzu: Kupfersalze bilden im Blute in den roten Blutkörperchen Kupferhämol; es ist anzunehmen, daß von den roten Blutkörperchen nicht gebundenes Kupfer von den Eiweißkörpern des Plasmas, in dem v. Linden Kupfer nachgewiesen hat, in Beschlag

genommen wird. Von den Kupfereiweißverbindungen beiderlei Art ist es durch Untersuchungen bekannt, daß sie ungiftig (Kupferhämol) oder wenigstens bei den für unsere Versuche und die Therapie am Menschen in Frage kommenden geringen Mengen fast ungiftig sind.

Es ist aus dieser Tatsache der Schluß zu ziehen geboten, daß sie sich auch gegen die Tuberkelbazillen und gegen das Gefäßnervensystem als schwache, ganz oder nahezu unwirksame Mittel verhalten werden, Mittel, die insbesondere, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, die erforderliche Stärke des Reizes nicht erreichen, an die eine lokale Heilung des tuberkulösen Prozesses gebunden ist. Es ist daher nur zu verständlich, daß der bescheidenen Stellung, die sich die Kupfertherapie im Kampfe gegen den Lupus bewahrt hat, ein Versagen in der Behandlung der Tuberkulose innerer Organe des Menschen gegenüber steht, das dann auch zur fast allgemeinen Aufgabe ihrer Anwendung geführt hat.

Die Anhänger der Kupfertherapie, in erster Linie ihre Schöpferin, v. Linden, sind freilich anderer Meinung, und es ist daher notwendig, auf die Vorstellungen, auf Grund derer sie den Glauben an die Wirksamkeit der Kupfertherapie der Tuberkulose innerer Organe festhalten, kurz einzugehen:

v. Linden ist der Ansicht, daß die Kupfersalze nicht nur außerhalb des Körpers, sondern auch in ihm die Tuberkelbazillen abtöten. Sie stützt sich dabei in erster Linie auf ihre Erfahrung, daß die Zahl der Tuberkelbazillen in den Schnittpräparaten von Geweben behandelter Tiere geringer sei, als in denen der Kontrolltiere. Wir haben, wie oben erwähnt, uns von einer Gesetzmäßigkeit in diesem Sinne nicht überzeugen können, haben z. B. im tuberkulösen Kaninchenohr trotz der Behandlung unter hier relativ sehr günstigen Bedingungen, dicht unter dem Narbengewebe zahlreiche Tuberkelbazillen nachweisen können. Auch Moeves und Jauer berichten über den Nachweis gut färbbarer und morphologisch nicht veränderter Stäbchen in den Organen kupferbehandelter Meerschweinchen. Menteberger verimpfte nach Kupferbehandlung Lupusknoten des Menschen auf Meerschweinchen und erzeugte in diesen die charakteristische Krankheit. Dazu ist nicht zu vergessen, daß v. Linden wohl im Reagenzglas die abtötende Wirkung der Kupfersalze nachgewiesen hat, nicht aber der Kupfereiweißverbindungen, die dort in geringerem Maße entstehen, als im eiweißreicheren Tierkörper. Ob und in welchem Maße, insbesondere ob in wirksamer Stärke, die Kupfereiweißverbindungen des lebenden Körpers beim Stoffwechsel Kupfer in geeigneter Form an das tuberkulöse Gewebe abgeben, so daß es auf die Bazillen wirken kann, ist bisher nicht untersucht worden. Eine solche Abgabe ist ganz unwahrscheinlich, da immer wieder neue Eiweißkörper, auch im Verkästen, bereit sind, das Kupfer zu binden, das dazu durch Ausscheidung dauernd an Menge und dadurch an Widerstandsfähigkeit verringert wird, und, da verkästes Gewebe, in dem sich bekanntlich die Bazillen besonders stark vermehren ohne ihre Virulenz einzubüßen, der Gewebsflüssigkeit mit ihrem an Eiweiß gebundenen Kupfer in geringem Grade zugänglich ist.

Wenn also eine besondere „Affinität“ des Kupfers zum Tuberkelbazillus nicht nachgewiesen ist, und offenbar nicht besteht, so kann auch von einer besonderen „Affinität“ tuberkulösen Gewebes, einer Kupferspeicherung in ihm, nicht die Rede sein. v. Linden schließt auf ihr Vorhandensein erstens aus der erhöhten Kupferspeicherung im tuberkulösen Gewebe gesunden Organen

gegenüber, zweitens aus der Kupferspeicherung in einer tuberkulösen Meer-schweinchenlunge, die in Kupferchloridlösung getaucht wurde; in dieser färbte sich das gesunde Gewebe braunrot, das tuberkulöse Gewebe blaugrün. Erörtern wir zuerst diesen letzten Versuch, so müssen wir bemerken, daß sein Ergebnis für eine Affinität nichts beweisendes bietet. Eine aus dem toten Tierkörper herausgenommene lufthaltige Lunge, also ein Organ mit einer sehr geringen Masse von Gewebe, das seine Farbe vorwiegend dem Blute verdankt, wird in Kupferlösung getaucht und dabei wie ein Schwamm von der Lösung durchtränkt. Dabei färbt sie sich braunrot infolge der Bildung von Kupferhämol; in den luftleeren, tuberkulösen, weit zellreicheren, und im nekrotischen blut-leeren Teil, mit Trans- oder Exsudatzellen durchsetzten Gewebe tritt dagegen die grüne Färbung ein, weil sich hier das Kupfer in einer anderen Form — als grünlige Verbindung des Kupfers mit den farblosen Eiweißkörpern des Gewebes und der Gewebsflüssigkeit — niederschlägt. Da aber der Kupfergehalt des gesunden und kranken Gewebes für sich nicht bestimmt worden ist, so beweist der Versuch nicht, daß in dem tuberkulösen Gewebe quantitativ mehr Kupfer gebunden ist als im gesunden, daß also eine Kupferaffinität des kranken Gewebes besteht.

Der höhere Kupfergehalt tuberkulöser Organe, soweit er besteht, erklärt sich zwanglos einmal aus der Vermehrung des kupferhaltigen Blutes im hyper-ämischen tuberkulösen Gebiet, sei das Blut in Bewegung, sei es in Stase; dieses vermehrte Blut ist auch noch im Leichenorgan, wie es zur Analyse verwandt wird, vorhanden, während es sich im gesunden Organ mit dem Eintritte des Todes und nach demselben vermindert, da dort die Konstriktoren unerregbar sind, hier das Blut unter dem Einflusse der erhaltenen Konstriktoren-Erregbarkeit zum Teil das Organ verläßt. Es kommt hinzu, daß im verkästen Gewebe das vor der Verkäsung im Staseblut vorhanden gewesene und das nachträglich mit der Gewebsflüssigkeit eindringende, an Eiweißkörper gebundene Kupfer vermöge des fast aufgehobenen Stoffwechsels liegen bleibt, während es im übrigen Körper kreist und immer wieder an Stellen kommt, in denen es ausgeschieden wird.

Wir sind daher berechtigt, zu erklären, daß eine Kupferaffinität des tuberkulösen Gewebes in dem Sinne v. Lindens, der eine verstärkte Wirkung des Kupfers im tuberkulösen Gewebe auf Grund jener Affinität annimmt, nicht nachgewiesen ist und zweifellos nicht existiert.

Dem vielgebrauchten Begriff „elektive Wirkung“ des Kupfers haben wir durch unsere Untersuchung einen klaren und festen Inhalt gegeben. Der Ausdruck „elektiv“ soll, wie auch Strauß definiert, bedeuten, daß das Kupfer das tuberkulöse Gewebe zerstört, gesundes Gewebe aber nicht; er besagt ferner, daß das Kupfer das kranke Gewebe „auswählt“. Unsere Versuche haben gelehrt, daß nicht das Kupfer das kranke Gewebe auswählt, sondern daß das tuberkulöse Gewebe quantitativ stärker auf das Kupfer reagiert als das gesunde; vermöge dieser stärkeren, sich am Gefäßnervensystem abspielenden und Kreislaufstörungen stärkerer Art bewirkenden Reaktion kann in der Tat — durch Stase — das tuberkulöse Gewebe nekrotisiert werden, während derselbe Reiz im normalen Gewebe, mit seiner normalen Erregbarkeit des Gefäßnervensystems, so geringe Kreislaufstörungen setzt, daß das Gewebe unversehrt bleibt.

Zum Schlusse unserer Abhandlung haben wir noch die Frage zu beantworten:

Wirkt das Kupfer spezifisch heilend?

Wir können es bei der Beurteilung dieser Frage nicht vermeiden, den Begriff „spezifisch“ klarzustellen, der in der Literatur, besonders wenn der Wunsch der Vater des Gedankens ist, oft so willkürlich und zu wenig scharf begrenzt gebraucht wird.

Von dem logischen Unsinn einer stark spezifischen Heilwirkung im Gegensatz zu einer schwach spezifischen wollen wir als nicht diskutierbar absehen.

Unseres Erachtens kann ein Stoff auf zweierlei Weise spezifisch heilend wirken. Entweder, indem er allein und nur insofern als er allein und kein anderer Stoff einen Krankheitserreger und nur diesen tötet oder wenigstens seine Entwicklung oder die seiner Gifte hemmt (Diphtherie, Tetanus, Pocken), oder indem das in einer bestimmten Art kranke Gewebe auf den Stoff, und zwar nur auf diesen Stoff mit charakteristischen Veränderungen reagiert, die eine Heilung anbahnen oder herbeiführen.

Die erste Auffassung vertritt Strauß, wenn er mit Anwendung auf das Kupfer erklärt: „Spezifisch ist ein Mittel, wenn es bestimmte Parasiten vernichtet, andere dagegen nicht.“

Strauß gerät in Widerspruch zu dieser seiner eigenen Definition der spezifischen Kupferwirkung, indem er die bakteriziden Eigenschaften des Kupfers auch gegen andere Krankheitserreger erwähnt. In der Tat ist die keimtötende Wirkung des Kupfers und anderer Schwermetalle auf Fadenpilze und Spaltpilze längst allgemein bekannt. Es sei erinnert an die Versuche von Naegeli, Bitter, Messerschmidt, Spiro, Uhl u. a. m. Und was den zweiten Punkt angeht, die spezifische Wirkung nur auf den tuberkulösen Prozeß, so hat man in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts Erfolge bei der Kupferbehandlung der Cholera und des Typhus gesehen; mögen diese uns auch heute anfechtbar vorkommen, so ist nicht zu vergessen, daß die Erfolge der Kupfertherapie z. B. bei Lungentuberkulose schon den Zeitgenossen mehr als zweifelhaft erscheinen müssen. Es liegt kein Grund vor, in Abrede zu stellen, daß das Kupfer auch bei anderen Krankheiten als tuberkulösen eine Wirkung ausübt, und es ist kein Zweifel, daß die Tuberkulose auch auf andere Mittel reagiert; ob im Sinne einer Heilung, ist eine Frage, die nur die Erfahrung beantworten kann und auf die sie in bezug auf die Kupferbehandlung der Tuberkulose — mit geringer, den Lupus betreffender Einschränkung, die aber die Annahme einer spezifischen Wirkung nicht rechtfertigt — mit „Nein“ geantwortet hat.

Um die spezifische Wirkung des Kupfers bei der Tuberkulose nachzuweisen, ist, namentlich von v. Linden und Strauß außer den besprochenen, unhaltbaren Gründen als besonders wichtig die örtliche und allgemeine Reaktion des Körpers ins Feld geführt und der Tuberkulinreaktion an die Seite gestellt worden.

Lokal- und Allgemeinreaktionen sind schon von Luton in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bei Kupferbehandlung der Tuberkulose beobachtet worden. Luton bediente sich sogar der diagnostischen subkutanen Kupfereinspritzung bei Fällen von Kniegelenkserguß klinisch zweifelhaften Charakters und schloß bei Reaktion mit Schwellung, Schmerzhaftigkeit des erkrankten Gelenkes und mit Fieber auf den tuberkulösen Charakter der Erkrankung. Örtliche Reaktionen treten auch bei Lupus als Schwellung und

Rötung und als vermehrte Exsudation der kranken Bezirke, bei Knochen- und Gelenktuberkulose als Schmerzen und Schwellung im Krankheitsgebiet, bei Lungentuberkulose als vermehrter Auswurf und vermehrte Rasselgeräusche auf, ja, gelegentlich ist sogar Hämoptoe beobachtet worden. Seltener gelangt auch Blut im Urin bei Nieren- und Blasentuberkulose zur Beobachtung. Kurz und gut, es finden Reaktionen statt, die in allen Einzelheiten den bei Tuberkulinbehandlung beobachteten entsprechen.

Dem aufmerksamen Leser unserer Abhandlung wird es nicht entgangen sein, daß diese Reaktionen in ihren verschiedenen Stadien den einzelnen Reizzuständen im Gefäßnervensystem entsprechen, wie sie durch die Einwirkung des Kupfers in unseren Versuchen herbeigeführt worden sind und wie wir sie bei der Besprechung der Hauttuberkulose an der Hand unserer Versuche geschildert haben. Geringe Konzentrationen der Kupferlösung, die nur Stromverlangsamung in erweitertem Stromgebiet, den prästatischen Zustand, bewirken, führen zur Schwellung, Hyperämie und Exsudation. Die stärkeren, Stase bewirkenden Konzentrationen dagegen führen zu der der Stase unmittelbar vorangehenden Diapedesisblutung. Beachten wir nun ferner unsern Nachweis, daß die Unterschiede in der Reaktion einerseits gesunden, andererseits tuberkulösen Gewebes auf die Kupferwirkung nicht qualitativer, sondern rein quantitativer Natur sind, und daß genau die gleichen Reaktionen von Ricker und Goerdeler sowohl mit Tuberkulin als auch mit Suprarenin und Sublimat hervorgerufen wurden, so können wir uns der Schlußfolgerung nicht entziehen, daß eben die Reaktion des tuberkulösen Gewebes nichts anderes ist, als der Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit auf Reize, die das Gefäßnervensystem treffen. Eine qualitativ anders verlaufende Reaktion, je nachdem man Kupferlösung oder Tuberkulinlösung oder Cantharidin oder ein anderes Gefäßnervengift als Reizmittel wählt, gibt es nicht. Demzufolge kann auch jene Wirkung des Kupfers auf tuberkulöses Gewebe nicht als eine spezifische bezeichnet werden.

Es kann nur eine Wiederholung alles dessen sein, was Ricker und Gördeler in diesem Zusammenhange über die Wirkung des Tuberkulins aussagten, wollte ich alle in Betracht kommenden Einzelheiten des Reaktionsablaufes auch hier für das Kupfer schildern. Es sei deshalb auf jene überzeugende und klare Darstellung verwiesen. Wie Rickers und Gördelers Versuche die Beobachtungen Kochs über Tuberkulinwirkung und diejenigen v. Pirquets über seine Tuberkulinreaktion pathologisch-physiologisch erklären konnten, so geben auch unsere Versuche eine Erklärung der Prozesse, die unter Kupferbehandlung von allen Klinikern, bei Rademacher und Luton angefangen, am tuberkulösen Gewebe beobachtet wurden.

Es ist nur ein weiterer, sich unmittelbar ergebender Schluß, daß die Allgemeinreaktion, die sich in erster Linie in Temperatursteigerung äußert, als Folge der sich im Anschluß an die Kupferwirkung abspielenden unspezifischen örtlichen und allgemeinen Stoffwechselveränderungen in keiner Weise spezifisch genannt werden kann.

Noch zwei Versuche, die spezifische Wirkung des Kupfers zu stützen, sind zu berücksichtigen. Bodmer hat auf Kupferverabfolgung Wiederaufflammen einer schon abgeklungenen Pirquetschen Reaktion und in einem anderen Falle Fieberreaktion auf Tuberkulineinspritzung, nachdem der Kranke vorher nicht mehr auf Tuberkulin reagiert hatte, beobachtet; auch Kögel hat nach Kupferbehandlung verstärkte Tuberkulinreaktion und außerdem Wiederaufflammen

der nach Partialantigen-Einspritzung farblosen Reaktionsstellen auf intravenöse Kupfereinspritzung gesehen. Diese Erscheinungen wurden als Ausdruck vermehrter Antikörperbildung gedeutet und dementsprechend als Zeichen spezifischer Wirkung von v. Lindens betrachtet. Auch in diesen Vorgängen vermögen wir nur eine Bestätigung des von Ricker und Natus aufgestellten Gesetzes zu erkennen, daß ein durch einen Reiz (Tuberkulin oder Kupfer) in erhöhtem Erregbarkeitszustand befindliches Gefäßnervensystem auf jeden neuen Reiz (Kupfer oder Tuberkulin) mit dem nächst höheren Reizungszustand reagiert.

Endlich seien noch v. Lindens Beweisführung für die spezifische Wirkung des Kupfers einige Worte gewidmet. v. Linden stützt sich auf Ehrlichs Definition, die dieser in bezug auf das Salvarsan gegeben hat. Für die spezifische Wirkung des Salvarsans bei Syphilis spricht nach Ehrlich neben seiner Heilwirkung auf die Manifestationen der Krankheit:

1. Seine parasitizide Wirkung, die sich darin äußert, daß es die Vermehrung der Spirillen und Spirochäten verhindert und sie abtötet,

2. daß durch die Injektion des Mittels offenbar im Körpergewebe Produkte frei werden, die als Antikörper zu bezeichnen sind. (Negativer Ausfall der Wassermannschen Reaktion.)

3. Daß von den Spirochäten Reizstoffe ausgehen, die eine Verwandtschaft zum Dioxydiamidoarsenobenzol haben und von ihm gebunden werden, so daß das Präparat als Syphilis-Antitoxin wirken würde.

In bezug auf das Kupfer läßt sich hierzu bemerken:

Zu 1. Die bakterizide Wirkung ist — für genügend starke Lösungen — im Reagenzglas erwiesen. Ihr sicheres Zustandekommen im Tierkörper ist mehr als fraglich und findet nachweislich oft nicht statt.

Zu 2. Eine Entstehung von Antikörpern im Anschluß an Kupferbehandlung ist nicht erwiesen. Wassermannsche Reaktion und Tuberkulinreaktion sind, da sie auf ganz verschiedenen Vorgängen beruhen, nicht miteinander vergleichbar.

Zu 3. Toxinbildung zwischen Kupfer und Tuberkulin im Reagenzglasversuch ist erwiesen, nicht im Organismus.

Sehen wir davon ab, daß die Grundlagen der Forderungen Ehrlichs zum Teil hypothetischer Natur sind, insofern sie Vorgänge voraussetzen, deren Vorhandensein nicht erwiesen ist, so sind sie durch das Kupfer nicht erfüllt. Wie immer man auch den Begriff des spezifischen Heilmittels auffassen mag, die Kupferbehandlung der Tuberkulose, deren experimentelle Grundlage wir als nicht haltbar nachgewiesen haben, deren Anwendung auf die Tuberkulose der inneren Organe des Menschen, besonders der Lungen, keine anerkannten Erfolge aufzuweisen hat, und deren sehr beschränkte Erfolge bei der Tuberkulose der Haut durch andere chemische Mittel ebenfalls zu erreichen sind, kann unmöglich als eine spezifische Therapie bezeichnet werden.

In diesem Nachweis, ferner in der Betrachtung des Inhaltes der bisherigen Forschung über die Kupfertherapie unter einem einheitlichen, bisher nicht angewandten Gesichtspunkte, schließlich in den gewonnenen Erfahrungen über die Wirkungsweise eines chemischen Mittels, die in unseren Augen grund-

sätzlich übereinstimmt mit der anderer Mittel, wie sie die Heilkunde bisher benutzt hat und zweifellos auch in der Zukunft in ihrem ebenso heroischen wie tragischen Kampfe gegen die Tuberkulose ins Feld führen wird, sehen wir die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen.

Literatur.

Ausführliche Literaturangaben siehe bei:

- v. Linden, Experimentalforschungen zur Chemotherapie der Tuberkulose mit Kupfer und Methylenblausalzen. Kabitzsch, Würzburg 1920.
- Dieselbe, Über die bisherigen Tatsachen und die therapeutischen Aussichten der Kupfertherapie. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 17, 1919.
- Ferner wurden benutzt:
- Lydia M. de Witt, Report of some experimental work on the use of Methylene Blue and allied Dys in the treatment of Tuberculosis. *Journ. of infect. dis.* Vol. 13, Nr. 3, 1913.
- Corper, Harry I., Lydia M. de Witt und H. Gideon Wells, The effect of copper on experimental tuberculous lesions. *Journ. of the americ. medical assoc.* Vol. 60, 1913.
- Natus, M., Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. *Virchows Arch.* 199, 1910.
- Derselbe, Versuch einer Theorie der chronischen Entzündung auf Grund von Beobachtungen am Pankreas des lebenden Kaninchens und von histiologischen Untersuchungen nach Unterbindung des Ausführungsganges. *Virchows Arch.* 202, 1910.
- Ricker, G. und Gördeler, G., Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfelles beim lebenden Kaninchen und in Flächenpräparaten. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.* 4, Heft 1. 1914.
- Lehmann, K. B., Hygienische Studien über Kupfer.
- Derselbe, Die Bedeutung der hygienisch wichtigen Metalle im Haushalt und in den Nahrungsmittelgewerben. *Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege* 24, Heft 1. 1902.
- Kemptoner, M., Zur Wirkung des Kupfers auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Jurjew 1894.
- Brandl, S., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung, Aufnahme und Ausscheidung des Kupfers. *Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte.*
- Uhl, R., Über lösliche Metallverbindungen geschwefelter Eiweißkörper mit besonderer Berücksichtigung des Kupfers. *Hoppe-Seylers Zeitschr. d. physiol. Chem.* 84, Heft 6. 1913.
-