XXVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

113. Ueber die Wirkungen der Kupferalbuminsäure.

Von

Cand. med. Leo Schwarz aus Prag.

(Mit 3 Curven.)

In der von Marfori und Schmiedeberg dargestellten, Ferratin genannten, Ferrialbuminsäure ist das Eisen in einer Art organischer Bindung enthalten, und diese Verbindung verhält sich im Organismus in vieler Beziehung anders als die gewöhnlichen, ätzenden und nicht ätzenden Eisensalze.

Ob auch andere Metalle derartige organische Verbindungen mit der Albuminsäure geben, ist bisher noch nicht untersucht. Bei der Leichtigkeit, mit der gerade das Kupfer mit den Eiweissstoffen verschiedenartige Verbindungen bildet, die sich, wie bei der Biuretreaction, zum Theil durch eigenartige Färbungen auszeichnen, war es von besonderem Interesse, den weiteren Ausbau der Kenntniss dieser organischen Albuminsäureverbindungen mit diesem Metall zu beginnen.

Die Untersuchungen von Harnack¹⁾ haben die Wirkungen solcher Kupferverbindungen kennen gelehrt, die, wie das weinsaure Kupferoxydnatrium, ohne eine locale Aetzung und ohne Gerinnung des Blutes zu verursachen, sich im Organismus verbreiten können und in denen das Kupfer in der für die gewöhnlichen Salze charakteristischen Bindung enthalten ist.

Das von Marfori²⁾ und Schmiedeberg³⁾ zur Darstellung der Eisenalbuminverbindung eingeschlagene Verfahren hat sich auch

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 44. 1875.

2) Sulla Ferratina. Annali di Chimica e di Farmacologia. Jan. 1894.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 101. 1894.

zur Gewinnung der entsprechenden Kupferverbindung in allen wesentlichen Punkten als brauchbar erwiesen. Aus einer Lösung von Alkalialbuminat wird durch Essigsäure die von Schmiedeberg als Albuminsäure bezeichnete eigenartige Eiweisssubstanz gefällt; diese wird wieder in Natronlauge gelöst und hierauf mit essigsaurem Kupfer versetzt. Die so entstehende alkalische Kupferalbuminatlösung, die eine blauviolette Farbe zeigt, wird mindestens einen Tag lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mittelst Essigsäure die Kupferverbindung ausgefällt und so lange auf dem Filter gewaschen, bis das Waschwasser keine Kupferreaction mit Schwefelwasserstoff mehr zeigt. Während nämlich der Niederschlag aus der organischen Kupferverbindung besteht, welche, da sie das Kupfer als Kupferoxyd enthält, Cuprialbuminsäure genannt werden kann, geht alles überschüssige, nicht fest gebundene Kupfer in das Filtrat über. Der Niederschlag wird schliesslich durch vorsichtiges Zutropfen von Natronlauge in vollkommen neutrale Lösung gebracht.

Die neue Kupferverbindung enthält das Kupfer, ebenso wie das Ferratin das Eisen, in Art einer „organischen Bindung“. Beim Einleiten von Schwefelwasserstoff erfolgt durch Reduction der Cuprerverbindung zu der Cuproverbindung ein Farbenwechsel, die dunkelbraune Lösung bekommt einen braunrothen Farbenton, aber sie bleibt vollkommen klar. Die Schwarzfärbung und Trübung durch Bildung von Schwefelkupfer tritt erst nach mehreren Stunden ein. Das gleiche gilt von der Reaction mit Schwefelammonium. Selbst reichlicher Zusatz dieses Reagens ist zunächst wirkungslos. Durch Erhitzen wird die Reaction beschleunigt.

Zur Feststellung der weiteren Eigenschaften des Präparates wurde eine kleine Menge des Niederschlages über Schwefelsäure getrocknet. Man erhält eine amorphe, blättrige, schwarzbraune Masse, die sich in verdünnten Alkalien, sowie in Ammoniak leicht und vollständig auflöst. Diese Lösungen erweisen ihre Beständigkeit dadurch, dass auch nach mehrere Wochen langem Stehen keine Spur eines Niederschlages in ihnen auftritt. Auch sie reagiren erst nach Stunden auf Schwefelwasserstoff.

Durch verdünnte Säuren lässt sich die Cuprialbuminsäure wieder ausfällen. Der Niederschlag ist im Ueberschuss des Fällungsmittels etwas löslich.

Zur Bestimmung des Kupfergehaltes wurden einige Cubikcentimeter der Lösung zur Trockne verdampft, der Trockenrückstand im Porzellantigel verbrannt, in Wasser aufgeschwemmt, filtrirt, der Rückstand bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction gewaschen, mitsammt

dem Filter neuerdings im Tiegel geglüht und mittelst Salzsäure unter Erwärmen gelöst, hierauf die Bestimmung nach Ulrici¹⁾ durchgeführt. Sie ergab Werthe, die einem Kupferoxydgehalte von 6 Proc. entsprachen.

Die mannigfachsten Bemühungen, eine kupferreichere Verbindung zu gewinnen, blieben erfolglos. Der Versuch, den Kupfergehalt durch allmähliches Eintragen des essigsäuren Kupfers in die auf dem Wasserbad während zweier Wochen erhitzte, durch beständigen Zusatz von Ammoniak in Lösung erhaltene Albuminsäure zu erhöhen, und andere Versuche mehr ergaben Verbindungen von der gleichen Zusammensetzung. Im selben Maasse, als mehr Kupfer zugesetzt war, wurden bei der Fällung mit Essigsäure Filtrat und Waschwasser auch kupferreicher, und die Kupferbestimmung in der schliesslich gewonnenen Verbindung führte bei zahlreichen Proben regelmässig zu dem oben angegebenen Gehalte, der, da die Werthe nur in der geringen Breite von etwa 1 mg schwanken, wohl als ein constanter bezeichnet werden kann. Neben der festen Bindung des Kupfers ist hier dieser constante Gehalt an Kupfer der Beweis, dass hier eine einheitliche Kupfer-Albuminsäurebindung vorliegt.

Ebenso wie durch Schwefelwasserstoff kann auch durch andere reducirende Substanzen, z. B. durch Traubenzucker, die Cuprialbuminsäure in die Cuproverbindung übergeführt werden. Auch diese enthält das Kupfer in fester Bindung.

Mit der auf die beschriebene Weise hergestellten Cuprialbuminsäure nun wurden Versuche an Thieren ausgeführt, und zwar mit einem Präparate, das 0,005 CuO im cem enthielt. Die Beobachtungen an Fröschen und Kaninchen ergaben, was den Symptomencomplex der acuten Vergiftung betrifft, im ganzen und grossen eine Uebereinstimmung mit den Angaben Harnack's²⁾ über die Wirkung des weinsäuren Kupferoxydnatriums. Doch fand ich die untere Grenze der Wirksamkeit der Vergiftungsdosen beim Frosche höher; die Minimalletaldosen für das Kaninchen stimmen mit Harnack's Werthen überein.

Bei beiden Thiergattungen aber — und dies ist der auffallendste Unterschied — treten die Vergiftungserscheinungen wesentlich später auf, als nach dem weinsäuren Doppelsalz. Dieses erzeugt beim Frosche in der Menge von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ mg CuO im Verlaufe mehrerer Stunden, bei 3 mg CuO schon nach etwa einer Stunde complete Lähmung aller

1) Journ. f. prakt. Chemie 107, 110 (citirt nach Fresenius, Quant. Analyse.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. III. S. 48. 1875.

willkürlichen Muskeln. Die Cuprialbuminsäure beginnt überhaupt erst bei einem Gehalte von 2—3 mg CuO toxisch zu wirken, und die ersten Zeichen von Parese sind erst nach 8—10 Stunden zu constatieren. Der Tod erfolgt erst am zweiten bis dritten Tage. Aber auch Dosen von mehr als 3 mg CuO führen Lähmung und Tod erst nach mehreren Stunden herbei.

Noch auffallender ist die zeitliche Differenz der Wirksamkeit beim Kaninchen. Während 5 cg CuO in Form des weinsauren Doppelsalzes nach Harnack subcutan in einigen Stunden und 1—1½ cg intravenös nach wenigen Minuten letal wirken, tritt bei denselben Dosen von Cuprialbuminsäure der Tod im ersteren Falle erst nach mehreren Tagen, im letzteren nach einigen Stunden ein. Wahrscheinlich wird die Kupferalbuminsäure sehr allmählig im Organismus zersetzt, worauf sich dann die toxische Wirkung des Kupferoxyds entfalten kann. Die längere Dauer der Vergiftungserscheinungen gestattete eine sorgfältige Beobachtung. Im Vordergrund der Erscheinungen standen stets Lähmungszustände des Bewegungsapparates mit vereinzelt Zuckungen der Muskeln. Ausserdem aber trat, was bei der Raschheit der Wirkung in den Harnack'schen Versuchen nicht zur Beobachtung kommen konnte, constant Durchfall ein, wenn die Thiere nicht rascher, als nach etwa 12 Stunden zu Grunde gingen. Ferner war die Fresslust herabgemindert oder es bestand völlige Nahrungs-Abstinenz. Unter Zunahme der Lähmungen tritt der Tod ein, nachdem die Respiration oberflächlich und die Herzaction träge und schwach geworden sind.

Da die Erscheinungen im Detail bei allen Frosch-, sowie bei allen Kaninchenversuchen völlig unter einander übereinstimmten, so seien nur je einige wenige in extenso wiedergegeben, die übrigen nur andeutungsweise erwähnt.

I. Versuchsreihe: Frösche.

1. Versuch. Grosse *Rana temporaria*.

1. Tag. 9 h. 25 m. Injection von ½ ccm der Lösung (= 0,0025 CuO) in den Bauchlymphsack. Mehrfache, tagsüber vorgenommene Beobachtungen ergeben normale Befunde. Erst um
6 h. Abends sind die Bewegungen etwas träge.
8 h. Abends. Der gleiche Befund.

2. Tag. Früh. Die intendirten Bewegungen werden schwach und ungeschickt ausgeführt. Die Muskeln reagiren noch bei Rollenabstand 25 eines Zink-Kohle-Elementes.

Abends. Das Thier liegt platt am Bauche und bleibt, auf den Rücken gelegt, liegen. Die Muskelerregbarkeit ist auf Rollenabstand 18 gesunken.

3. Tag. Fröh. Die Muskeln sind fast unerregbar.
2 h. Das Thier wird todt gefunden. Das Herz steht in Mittelstellung still.

2. Versuch. Grosse R. temp.

10 h. 15 m. Injection von 1 ccm ($= 0,005 \text{ CuO}$).
2 h. Parese.
4 h. Paralyse.
7 h. Todt.

3. Versuch. Kleine R. escul.

1 h. 20 m. Injection von 1 ccm ($= 0,005 \text{ CuO}$).
4 h. Beginn der Lähmung.
8 h. Todt.

4. Versuch. Mittलगrosse R. temp.

1 h. Injection von 2 ccm ($= 0,01 \text{ CuO}$).
4 h. Beginn der Wirkung.
5 h. 30 m. Vollständige Lähmung.

5. Versuch. Mittलगrosse R. temp.

1. Tag. 10 h. Vorm. Injection von 0,4 ccm ($= 0,002 \text{ CuO}$).
6 h. Nachm. Das Thier kann nicht mehr springen.
2. Tag. Fröh. Die Parese hat Fortschritte gemacht.
Abends. Völlige Unbeweglichkeit.
3. Tag. Fröh. Todt aufgefunden.

6. Versuch. Sehr grosse R. temp.

9 h. 45 m. Injection von 0,4 ccm ($= 0,002 \text{ CuO}$). Keine Wirkung.

7. Versuch. Sehr kleine R. temp.

3 h. 30 m. Injection von 0,3 ccm ($= 0,0015 \text{ CuO}$). Keine Wirkung.

II. Versuchsreihe: Kaninchen.

1. Versuch. Kaninchen von 2,1 kg Körpergewicht.

1. Tag. 3 h. 45 m. Subutaninjection von 10 ccm ($= 0,05 \text{ CuO}$).
9 h. Abends. Keine Veränderung wahrnehmbar.

2. Tag. Fröh. Verminderte Fresslust, Diarrhoe.
Mittag. Die Bewegungen sind unsicher.
Abends. Das Thier bewegt sich nur mühsam vorwärts.

3. Tag. Fröh. Es liegt regungslos auf dem Bauche. Völlige Nahrungsenthaltung. Starker Durchfall.

Abends. Einzelne Muskelzuckungen. Respiration oberflächlich. Puls verlangsamt.

4. Tag. Fröh. Das Thier wird todt aufgefunden. Die Section ergiebt die Zeichen eines acuten Darmkatarrhs.

2. Versuch. Kaninchen von 1,9 kg Körpergewicht.

5 h. 10 m. Subcutaninjection von 8 ccm ($= 0,04 \text{ CuO}$). Das Thier lässt während 3 Tagen das Futter unberührt und hat mässigen Durchfall. Es nimmt im Laufe dieser Zeit 140 g an Gewicht ab. Lähmungserscheinungen sind nicht zu constatiren. Am 4. Tage kehrt die Fresslust zurück. Der Durchfall lässt nach und das Thier bleibt fortan normal.

3. Versuch. Kaninchen von 1,85 kg Körpergewicht.

5 h. 20 m. Subcutaninjection von 5 ccm ($= 0,025 \text{ CuO}$). Es macht sich keine Wirkung bemerkbar.

4. Versuch. Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht.

3 h. 50 m. Intravenöse Injection von 1 ccm ($= 0,005 \text{ CuO}$). Es treten keine abnormen Erscheinungen auf.

5. Versuch. Kaninchen von 1,6 kg Körpergewicht.

2 h. 40 m. Intravenöse Injection von 2 ccm ($= 0,01 \text{ CuO}$).

5 h. Eintritt des Lähmungszustandes.

7 h. Tod.

6. Versuch. Kaninchen von 2,3 kg Körpergewicht.

1. Tag. 10 h. 15 m. Intravenöse Injection von 2 ccm ($= 0,01 \text{ CuO}$).

12 h. Normal.

3 h. Leichte Lähmung.

9 h. Abends. Stärkere Lähmung.

2. Tag. Fröh. Todt aufgefunden. Zeichen von Durchfall im Käfig.

Einige mit der durch Reduction mittelst kleiner Zuckermengen dargestellten Oxydul- oder Cuproverbindung an Fröschen und Kaninchen angestellte Versuche führten zu vollkommen gleichen Ergebnissen. Ihre Anführung kann daher unterbleiben. — Das Kupfer wirkt daher in Form dieser Verbindungen in der gleichen Weise als Oxyd und Oxydul.

Durch die Methode der Einverleibung der Cuprialbuminsäure per os beim Kaninchen konnte kaum erhofft werden, feinere Unterschiede gegen die Wirkung der übrigen Kupfersalze aufzufinden, um so weniger, als bei der beträchtlichen Divergenz in den Angaben der Autoren über Kupferverfütterungen kein brauchbarer Maassstab zum Vergleiche heranzuziehen war. So konnten, um nur zwei Extreme anzuführen, Burcy und Ducom¹⁾ Hunden bis 4 g CuO als Pulver täglich längere Zeit hindurch ohne schädliche Folgen der Nahrung beimischen, während Tschirch²⁾ an Kaninchen bereits Diarrhöen und

1) Arch. de phys. et path. 40, Virchow's Jahresber. 1879.

2) Das Kupfer. Stuttgart, Enke 1893.

Abmagerung beobachtete, bei täglicher Verabreichung von Kupferoxyd oder weinsaurem Kupferoxydnatrium in Dosen, die 6 mg eben überschreiten. — Zur Orientirung über die Wirkung der Kupferalbuminsäure wurden einem Kaninchen 50 ccm der Lösung (0,25 g CuO) mittelst der Schlundsonde in den Magen gebracht. Diese Dosis führte innerhalb 24 Stunden unter Durchfall zum Tode. Weitere Fütterungsversuche ergaben, dass Mengen von 20—30 ccm täglich, entsprechend 0,1—0,15 CuO, Wochen hindurch ohne Schädigung vertragen werden, wie die beiden folgenden Beispiele zeigen.

7. Versuch. Kaninchen von 1,75 kg Körpergewicht. Cuprialbuminsäure in den Magen.

25. Januar bis 2. Februar täglich 25 ccm der Lösung, entsprechend 0,1375 g CuO.

3. Februar kein Kupfer gegeben.

4.—11. Februar täglich 25 ccm, einer anderen Lösung, entsprechend 0,15 g CuO.

12. Februar. Kein Kupfer gegeben.

13.—26. Februar täglich 25 ccm, entsprechend 0,15 CuO. Im Ganzen 4,5375 CuO verfüttert. Keine Lähmungen oder andere Störungen. Körpergewicht unverändert.

27. Februar. Das Thier wird getödtet; in der Leber werden 0,016 g CuO gefunden.

8. Versuch. Kaninchen von 1,79 kg Körpergewicht. Cuprialbuminsäure in den Magen.

Das Thier erhält vom 1. Februar bis zum 9. März, mit Ausnahme von 3 Sonntagen, täglich erst 15 Tage lang 30 ccm Lösung, entsprechend 0,144 g CuO und dann 13 Tage lang täglich 25 ccm, entsprechend 0,13 g CuO, im Ganzen während des Versuches 4,486 g CuO. Es zeigen sich keinerlei abnorme Erscheinungen; das Körpergewicht schwankt zwischen 1,75 und 1,81 kg. Am 9. März wird das Thier getödtet. Die Section ergibt keine pathologischen Veränderungen; Darmgefäße nicht injicirt. In der Leber 0,012 g CuO gefunden.

Nur ein Thier ging wohl zufällig, am 7. Tage des Versuches, ohne krank gewesen zu sein, zu Grunde. Die Section desselben bot ebenfalls nichts Pathologisches dar, insbesondere keinen Darmkatarrh.

Am deutlichsten mussten die Unterschiede in der Wirksamkeit der Cupri- und Cuproalbuminsäure einerseits, und der gewöhnlichen Kupfersalze andererseits bei Versuchen am Froschherzen mittelst des Williams'schen Apparates hervortreten. Für diese Versuche stellte ich mir Lösungen von Kupfersulfat und von neutralem weinsauren Kupferoxydnatrium von demselben Kupfergehalt wie die der Cuprialbuminsäure her; jeder Cubikcentimeter enthielt 0,005 g CuO. Als

Ernährungsflüssigkeit für das Froschherz diene die Albanese'sche isotonische und isoviscose Kochsalz-Gummilösung¹⁾, von welcher zu jeder Durchleitung eine Menge von 50 ccm verwendet wurde.

1. Versuch.

Zeit	Puls- frequenz in 30 Sec.	Puls- volumen	Bemerkungen
6 h — m	9	4,2	0,5 ccm Cuprialbuminsäure (= 0,0025 CuO) auf 50 ccm der Ernährungsflüssigkeit.
13 m	10	4,3	
14 m	—	—	
17 m	10	3,8	Peristaltik.
20 m	nicht zählbar	0,6—3,0	
22 m	20	0,6	
24 m	19	0,5	Stillstand der Vorhöfe in Diastole, des Ventri- kels in Systole. Die Einleitung frischer Gummilösung bleibt ohne Erfolg.
30 m	22	0,4	
35 m	8	0,2	
36 m	0	0	
41 m	0	0	

2. Versuch.

Zeit	Puls- frequenz in 30 Sec.	Puls- volumen	Bemerkungen
7 h — m	10	5,2	0,5 ccm weinsaurer Kupferoxydnatrium-Lösung. (= 0,0025 CuO). Leichte Unregelmässigkeit.
9 m	9	5,4	
10 m	—	—	
13 m	9	5,1	Systolischer Stillstand. Die Vorhöfe arbeiten noch.
14 m	16	2,4	
16 m	16	1,5	
17 m	10	0,3	
18 m	0	0	

Wie aus diesen beiden Versuchen hervorgeht, führt das Kupfer zur Herabminderung des Pulsvolumens mit anfänglicher Steigerung der Frequenz. Dann sinkt aber auch die Schlagzahl und es kommt zu systolischem Herzstillstand. Der Herzmuskel ist endgültig gelähmt, er wird durch frische Ernährungsflüssigkeit nicht wieder zu neuer Thätigkeit angefaht. Schon hier ist eine zeitliche Differenz zwischen Cuprialbuminsäure und dem Doppelsalz zu constatiren. Sowohl die ersten Zeichen der beginnenden Schädigung des Herzmus-

1) Vgl. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. 1893.

kels, als auch der Herzstillstand treten nach Anwendung des Doppelsalzes früher ein.

Die weiteren Beobachtungen hatten zum Hauptziele, eine Concentration zu finden, bei der die beiden anderen Kupfersalze noch toxisch wirkten, die Albuminsäureverbindung aber sich als indifferent erwiese. Zur Ermittlung der Pulshöhe wurde der Williams'sche Apparat mit dem Kymographion verbunden, und es ergab sich das Folgende:

3. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
12 h 35 m	9	15	15	0,1 cem Cuprialbuminsäure(= 0,0005 CuO).
48 m	9	15	15	
49 m	—	—	—	
1 h 1 m	9	15	15	Stillstand in Systole.
12 m	15	10	14	
28 m	12	6	12	
30 m	0	0	0	

4. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
5 h 8 m	9	36	8	0,1 cem Lösung des weinsauren Doppelsalzes (= 0,0005 CuO).
20 m	9	36	8	
21 m	—	—	—	
24 m	12	34	8	
30 m	12	25	6	
32 m	24	12	10	
34 m	22,5	6	8	Stillstand in Mittelstellung.
36 m	0	0	0	

5. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
12 h 40 m	12	17	14	0,1 cem CuSO ₄ -Lösung (= 0,0005 CuO).
50 m	11	17	14	
52 m	—	—	—	
55 m	12	16	14	
58 m	12	13	10	
1 h — m	12	3	8	Stillstand in Mittelstellung. Frische Gummilösung.
1 m	0	0	0	
6 m	0	0	0	

Die Pulshöhe wird in diesen drei letzten Versuchen, wie in den ersten beiden das Pulsvolumen, immer kleiner, bis schliesslich der dauernd geschädigte Ventrikel in Systole oder in Mittelstellung stillsteht. Der Beginn der deletären Wirkung zeigt sich beim Doppelsalz und beim Kupfersulfat nach 3, bei der Kupferalbuminsäure nach 23 Minuten, das Herz hört in den beiden ersten Fällen im Verlaufe der ersten Viertelstunde, im letzteren Falle nach 41 Minuten zu schlagen auf.

6. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
3 h 31 m	9	25	8	0,05 cem Cuprialbuminsäure-Lösung (= 0,00025 CuO).
46 m	9	24	8	
47 m	—	—	—	
51 m	9	28	8	
4 h 3 m	7,5	29	8	
20 m	12	25	8	
30 m	10,5	25	8	

Der Versuch wird abgebrochen.

3) 43 Min.

2) 5 Min.

1) Normal.

nach dem Einleiten von 0,05 cem Cuprialbuminsäure-Lösung.

Fig. 1 zu Versuch 6.

7. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
6 h — m	10,5	29	7	0,05 cem weinsaures Doppelsalz (= 0,00025 CuO).
10 m	10,5	30	7	
11 m	—	—	—	
16 m	9	28	6	
19 m	10,5	23	6	Systolischer Stillstand.
26 m	12	15	6	
27 m	0	0	0	

3) 16 Min. 2) 9 Min. 1) Normal
 nach dem Einleiten von 0,05 cem der Lösung des
 Doppelsalzes.

Fig. 2 zu Versuch 7.

8. Versuch.

Zeit	Pulsfrequenz	Pulshöhe	Diastolischer Druck	Bemerkungen
3 h 32 m	15	21	8	0,05 cem CuSO ₄ (= 0,00025 CuO).
51 m	15	21	8	
52 m	—	—	—	
55 m	15	20	8	
4 h — m	12	16	6	Stillstand in Mittelstellung.
5 m	12	14	6	
8 m	9	9	6	
10 m	10,5	3	6	
11 m	0	0	0	

4) 18 Min. 3) 16 Min. 2) 8 Min. 1) Normal.
 nach dem Einleiten von 0,05 cem CuSO₄-Lösung.

Fig. 3 zu Versuch 8.

Das weinsaure Doppelsalz sowie Kupfersulfat bringen, wie aus vorstehenden Versuchsdaten und Curven erhellt, noch in einer Concentration von $\frac{1}{4}$ mg CuO auf 50 cem Ernährungsflüssigkeit Herzstillstand innerhalb einiger Minuten hervor, die Kupferalbuminsäure aber setzt in dieser Concentration die Pulshöhe nicht nur nicht herab, sondern beide Herzphasen werden ausgiebiger. Um diese Anregung der Herzaction zu erhärten, wurden einige weitere Versuche mit Lösungen von gleicher Stärke angestellt; sie lieferten ganz übereinstimmende Resultate. Zwei derselben seien noch in Kürze hier angeführt.

Bei dem einen findet sich 8 Minuten nach dem Einleiten der Kupfer-

albuminsäure eine Zunahme der Pulshöhe von 30 auf 34 mm, nach weiteren 10 Minuten ist der Puls auf der ursprünglichen Höhe, um dann erst allmählich abzunehmen. Herzstillstand erfolgt 44 Minuten nach Beginn des Einleitens.

Bei dem zweiten Versuche steigt die Pulshöhe nach 6 Minuten von 22 auf 24 mm, und hält sich durch 30 Minuten auf diesem Niveau. Hierauf langsame Abnahme der Pulshöhe. Erst 57 Minuten nach dem Einleiten der Kupferalbuminsäure steht das Herz still, trotzdem es schon vorher eine halbe Stunde in Gang gewesen war.

Weitere Untersuchungen müssen entscheiden, ob diese Erregung des Herzmuskels von der unveränderten Cuprialbuminsäure abhängt, oder auf Rechnung des Albumincomponenten zu setzen ist. Die Lähmung wird wahrscheinlich durch abgespaltenes Kupferoxyd bedingt; dafür spricht nicht nur die Uebereinstimmung der Wirkungen mit denen der gewöhnlichen Kupfersalze, sondern auch das langsame Eintreten der Vergiftungserscheinungen an Säugethieren sowohl wie am Froschherzen.