

Undersøgelser over nogle Giftes Virkning paa det isolerede Pattedyrhjærte.

Af

Johannes Bock.

Ved Studiet af forskellige Stoffers Indvirkning paa Hjertet har man hidtil væsentlig undersøgt deres Virkning paa Frøhjertet; dette kan, som bekendt, isoleres fuldstændig fra det øvrige Legeme og dog vedblive at arbejde; det isolerede Frøhjærte muliggør saaledes Studiet af Giftvirkninger paa Hjørtebevægelserne, uden at andre Momenter kunne gøre sig gældende. Frøhjertet har imidlertid som Prøveobjekt den Mangel, at det ikke fungerer ensartet til forskellige Aarstider, idet Vinterfrøers Hjærter reagere paa anden Maade end Sommerfrøers overfor forskellige Gifte; dette er saaledes paavist af Harnack og Witkowski¹⁾ for Chloral og Jodal og af Seth Jordan²⁾ for Muscarin; med Hensyn til forskellige Stoffer hørende til Digitalisgruppen har jeg selv gjort lignende Erfaringer. Endvidere er det bekendt, at Resultater, fundne for Frøhjertet, ikke altid kunne ventes at ville gentage sig for Pattedyrhjærtets Vedkommende; jeg skal saaledes kun erindre om, at Frøhjertet ved

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 11, p. 1.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. Bd. 8, pg. 15.

Digitalisforgiftning standser i Systole, hvorimod Pattedyrhjertet som Regel standser i Diastole.

Til Studiet af de Virkninger, forskellige Stoffer frembringe paa Pattedyrhjertet, har man i Almindelighed benyttet deres Virkning paa Blodtrykket i det arterielle System; som bekendt er imidlertid Blodtrykkets Størrelse afhængig ikke alene af Hjærtets Arbejde, men ogsaa af Modstanden i Karsystemet; forstærket Hjærteaktion og forøget Modstand i Karrene bevirke saaledes begge Forøgelse af Blodtrykket, medens Svækkelse af Hjærteaktionen og Formindskelse af Modstanden begge bevirke et Fald af Blodtrykket, og det kan i adskillige Tilfælde være vanskeligt at afgøre, hvilken af de to Faktorer Blodtryksforandringen skyldes eller, naar de, som saa ofte, virke samtidig, hvorvidt de virke i samme eller i modsat Retning, hvilken der er den overvejende, eller hvilken der er den først indtrædende. Ved de Forsøg, jeg har anstillet over Giftvirkninger paa Pattedyrhjærter, har jeg derfor, for at undgaa andre Mometers Indvirkning, opstillet som en første Fordring, at Hjærtet arbejdede mod en uforanderlig Modstand.

Forsøg over Giftvirkninger paa isolerede Pattedyrhjærter ere tidligere anstillede af Newel Martin¹⁾ og Tschistowitsch²⁾. Newel Martin har undersøgt Virkningen af Æthylalkohol, Tschistowitsch af extractum fluidum radice Hellebori viridis. Begge disse Undersøgere have anvendt Hunde til deres Forsøg; de underbandt paa Forsøgsdyrene Aorta og dens Grene paa en enkelt nær, som de forbandt med en Kautschukslange; gennem denne førtes det fra venstre Hjærteventrikel udstrømmende Blod til en Beholder, hvorfra det blev ledet til højre Forkammer. Ved at hæve den omtalte Slanges Udløbsmunding frembragte de et arterielt Tryk af en bestemt Størrelse og maalte den ud-

¹⁾ Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University Vol. II, pg. 477. 1883.

²⁾ Centralblatt für Physiologie Bd. 1, pg. 133. 1887.

strømmende Blodmængde før og under Giftvirkningen. Da mine Forsøg ere anstillede paa en ganske anden Maade, idet jeg har benyttet Indsættelse af en konstant, mekanisk Modstand i det arterielle System, en Fremgangsmaade, hvorved man, forekommer det mig, kommer Forholdene i den levende Organisme langt nærmere end ved Newel Martins og Tschistowitschs Metoder, skal jeg ikke komme ind paa en nærmere Omtale af disse.

Ved mine Forsøg cirkulerede Blodet kun gennem Hjærte og Lunger, fra venstre Hjærtekammer lededes hele den cirkulerende Blodmængde gennem den ene a. carotis over i v. jugularis, hvorfra det gennem højre Forkammer, Lungerne og venstre Forkammer vendte tilbage til venstre Hjærtekammer. Paa Forbindelsesledningen mellem carotis og v. jugularis anbragtes en mekanisk Modstand, som traadte i Stedet for Karmodstanden og paa lignende Maade som denne bevirkede, at Blodtrykket, som i carotis havde samme Værdi som under sædvanlige Omstændigheder i Arterier, efter at Blodet havde passeret Modstanden, faldt til almindeligt Venetryk d. v. s. nogle faa Ctm. Vandtryk.

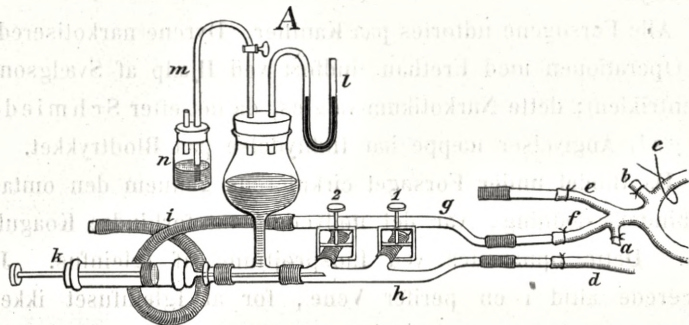
Alle Forsøgene udførtes paa Kaniner. Dyrene narkotiseredes før Operationen med Urethan (indført ved Hjælp af Svælgsonde i Ventriklen); dette Narkotikum valgtes, da det efter Schmiedbergs¹⁾ Angivelser næppe har Indflydelse paa Blodtrykket.

Da Blodet under Forsøget cirkulerede gennem den omtalte Forbindelsesledning, var det nødvendigt at forhindre Koagulation. Dette opnaaedes ved Indsprøjtning af Igleinfus. Jeg injicerede altid i en perifer Vene, for at Igleinfuset ikke i ublandet Tilstand skulde fylde Hjærtet, men først naa dette efter at være blandet med det cirkulerende Blod. Naar Injektionen blev foretaget langsomt, frembragte den ingen Forandring af Blodtrykket. Injektionen af Igleinfus foretoges først ved Opera-

¹⁾ Archiv f. exp. Pathol., Bd. 20, pg. 210.

tionens Slutning; ophæver man nemlig paa et tidligere Tidspunkt Blodets Koagulationsevne, er det meget vanskeligt at standse saadanne smaa Blødninger fra Operationssaaret, som under sædvanlige Omstændigheder standse spontant. Naar Blodet i nogen Tid har cirkuleret alene gennem Hjærte og Lunger¹⁾, taber det iøvrigt allerede herved sin Evne til at koagulere. Jeg har aldrig ved Benyttelsen af ovennævnte Fremgangsmaade iagttaget Koageldannelse ved mine Forsøg, selv om disse udtraktes over flere Timer.

Den ved Forsøgene anvendte Fremgangsmaade var følgende: Jeg anvendte ret store Kaniner af Vægt c. 2,5 Kilo. Der anlægges paa sædvanlig Maade Trachealkanyle; herefter forlænges Snittet til omtrent midt paa sternum, man gennemskærer den Del af *m. pectoralis major*, som hæfter sig paa den øverste Del af sternum, og Insertionerne af *m. sternocleidomastoideus* samt af Prætrachealmusklerne løsnes fra sternum. Herefter lægges lige over første Ribben en stram Ligatur om sternum, og den ovenfor Ligaturen liggende Del afknibes ved Hjælp af en Bentsang. Dernæst underbindes *aa. subclaviæ dextr. og sin.* (*a* og *b*



se Fig.), og man arbejder sig tæt ved *a. subclavia sin.* med stumpe Instrumenter omkring Aorta, om hvilken man herefter fører en Ligatur *c*; denne knyttes ikke, men bliver liggende til

¹⁾ Archiv für Anatomie u. Physiologie, 1889, pg. 459.

senere. Herefter præpareres vena jugularis *d* paa den ene Side; man arbejder sig langt ned mod højre atrium, indfører i Venen den størst mulige Kanyle og skyder denne dybt ned; det er af Vigtighed at iagttage dette: Kanylens Lumen maa være stort, for at Modstanden her ikke skal blive for betydelig, og Kanylen maa føres dybt ned for at undgaa Torsion og Knæk af Karret under Forsøget. Sluttelig præpareres a. carotis paa begge Sider (det er fordelagtigt at opsætte denne Præparation, da Arterierne let blive skøre ved at henligge præparerede i længere Tid); man indleder nu kunstig Respiration; den ene a. carotis *e* forbindes med et Kvægsølvmanometer, som opskriver sine Bevægelser paa en Kymograf; Ledningen til Manometeret fyldes med fortyndet Igleinfus. I den anden a. carotis *f* indlægges en Kanyle, og denne forbindes med Modstandsapparatet. Dette bestaar af to symmetriske Rør *g* og *h*, som ere forsynede hver med to Siderør; den ene Ende af *g* er forbundet med den i *f* indlagte Kanyle, den anden Ende er forbundet med en lang, tyndvægget Kautschukslange *i*, som er lukket med en Glasprop. Siderørene paa *g* ere forbundne med Siderørene paa *h* ved to tynde, korte Kautschukslanger, og paa hver af disse er der anbragt en fin Klemskrue (1 og 2). Den ene Ende af *h* er forbundet med den i v. jugularis (*d*) indførte Kanyle, den anden er ved Hjælp af en Kautschukslange forbundet med Apparatet *A*; dette bærer nedad et \perp Rør, hvis ene Gren staar i Forbindelse med *h*, medens den anden er forbunden med Sprøjten *k*, hvis Stilet, som Fig. viser, naaer et længere Stykke ind i *h*. Opad ender \perp Røret i en Kugle, som er lukket med en Prop med to Boringer; gennem den ene Boring staar Kuglen i Forbindelse med Kvægsølvmanometeret *l*, gennem den anden fører det bøjede Rør *m*, som er forsynet med en Hane og udmunder under Vand i Flasken *n*.

Før Brugen fyldes Apparatet med fortyndet Igleinfus, saaledes at Rørene *g* og *h* samt Slangen *i* ere fyldte og luftfri, og Vædsken staar noget op i Kuglen paa *A*, saaledes som Fig.

viser; dernæst skrues Klemskrueerne 1 og 2 til, og man forbinder *g* med Kanylen i carotis (*f*) og *h* med Kanylen i v. jugularis (*d*), idet man ligeledes fylder Kanylerne med fortyndet Igleinfus. Man skruer nu Klemskrueen 1 lidt op, og en Del af det fra venstre Hjærtekammer udstrømmende Blod vil herefter løbe fra carotis til *g*, gennem den af Klemskrueen 1 komprimerede Kautschukslange til *h* og herfra til v. jugularis. Knyttes nu Ligaturen *c*, som ligger om Aorta, vil hele den Blodmængde, som tidligere strømmede gennem Aorta, gennem den nu alene aabenstaaende carotis *f* passere gennem Modstandsapparatet. Som første Virkning af Aortas Underbinding ser man en betydelig Stigning af Blodtrykket, man indstiller derfor Skruen 2 saaledes, at Blodtrykket omtrent faar sin tidligere Værdi. Naar hele Anordningen fungerer korrekt, vil altsaa det cirkulerende Blod strømme fra venstre Hjærtekammer gennem et System med konstant Modstand til Venerne, herfra til højre Forkammer og højre Hjærtekammer og endelig gennem Lungerne til venstre Forkammer; dog vil en mindre Del af Blodet ligesom under normale Forhold fra Aorta strømme gennem vasa coronaria til højre Forkammer.

Kautschukslangen *i* har den Opgave at erstatte Karsystemets Elasticitet; under Systole udvides den — paa lignende Maade som Arterierne under sædvanlige Omstændigheder — medens den under Diastole trækker sig sammen og herved afgiver en Del af sit Indhold.

For at Modstanden i Systemet virkelig skal blive konstant, og for at Hjertet skal kunne arbejde under Forhold, som komme de normale saa nær som mulig, er det en nødvendig Fordring, at Trykket i Venerne skal være som normalt kun ubetydelig over 0; kun under denne Omstændighed er man sikker paa, at hele Modstanden findes i de af Klemskrueerne komprimerede Slinger. Venetrykket i v. jugularis var i mine Forsøg kun faa (2—3) Ctm. Vandtryk, hvad der paa det nærmeste vil svare til Venetrykket hos Dyr med kunstig Respiration. For at kunne

maale Venetrykket er Apparatet *A* anbragt. Da Blodet i Kuglen (se Fig.) staar i et højere Niveau end Modstandsapparatet (som er anbragt omtrent i samme Plan som Hjærtet og Aorta), maa Trykket i Kuglen være negativt, naar det er c. 0 i Venerne; dette Forhold kan let undersøges ved Hjælp af Vandmanometeret *m*, og dette viste ogsaa i alle vellykkede Forsøg et saadant negativt Tryk. Endvidere saa man, at Trykket i Kuglen under Hjærtets Arbejde næppe varierede, d. v. s. Vandsøjlen i *m* forandrede næppe sin Stilling. Det viste sig saaledes, at Slangen *i* opfyldte sin Bestemmelse som Erstatning for Arteriesystemets Elasticitet, idet Trykket i Venerne ligesom under normale Omstændigheder holdt sig konstant, hvad der ikke kan finde Sted, medmindre der foregaar en kontinuerlig Blodtilstrømning til Venerne.

Som oftest begynder Hjærtet at arbejde regelmæssig strax efter, at det nye Kredsløb er traadt i Virksomhed. Undertiden saa man nogen Uregelmæssighed og Trykvariation, navnlig Trykstigning, i Begyndelsen rimeligvis hidrørende fra den asfyktiske Irritation af Hjerne og Rygmarv ved Afbrydelsen af Blodtilførselen til disse Organer. Disse Uregelmæssigheder tabte sig imidlertid som oftest snart. I enkelte Tilfælde ser man, navnlig naar Kanylen i v. jugularis ikke er indført tilstrækkelig dybt, et større, positivt Tryk i Venesystemet. Er dette Tilfældet, lukker man Hanen paa Røret *m* (idet Luften i Kuglen ellers vil drives ud gennem *m* og Kuglen fyldes med Blod) og iagttaget nu Trykket i Venerne ved Hjælp af Kvægsølvmanometeret *l*. Det høje Tryk i Venerne syntes næsten altid at bero paa en uheldig Stilling af Venekanylen eller en Snoning af Karret og svandt, naar man rettede paa Stillingen.

I Almindelighed arbejdede Hjærtet enten fra først af regelmæssig eller fungerede tilfredsstillende efter kortere Tids (5—10 Minuters) Forløb. I enkelte Tilfælde vedblev dog Hjærteaktionen længere Tid at holde sig noget uregelmæssig. Det hjalp da ofte at lade Dyret indaande noget Chloroform; herved

frembringes et betydeligt Trykfald og Hjærteaktionen bliver regelmæssig; afbrydes nu Chloroforminhalationen, stiger Trykket atter, medens Hjærtet herefter arbejder regelmæssig. I enkelte Tilfælde hjalp dog ikke denne Fremgangsmaade; Grunden maa her sikkert søges i uheldig Præparation, hvad jeg antager af den Grund, at jeg flere Gange iagttog dette Tilfælde ved mine første Forsøg, hvorimod det næsten aldrig indtraf ved de senere.

Naar Dyret havde henligget nogen Tid efter, at den omtalte Præparation var foretaget, tabte Centralnervesystemet fuldstændig sin Indflydelse paa Hjærtet. Jeg har overbevist mig herom ved paa saaledes præparerede Dyr 20—30 Minuter efter, at Operationen var afsluttet — medens den kunstige Respiration stadig vedligeholdtes — at afskære Hovedet og destruere Rygmarven. Disse Indgreb frembragte ingen Forandring af Blodtrykket, ligesom saavel Pulsfrekvensen som Pulsbølgens Udseende blev uforandrede. Man kan heraf slutte, at Centralnervesystemets Indvirkning paa Hjærtet fuldstændig er bortfaldet, Hjærtet forholder sig med andre Ord som Frøhjærtet i Williams Apparat, dets Bevægelser ere kun afhængige af Hjærtemuskulaturens Tilstand og af Hjærtets egne nervøse Elementer.

Gennem v. jugularis strømmer altsaa Blodet til højre atrium og herfra til højre Ventrikel, men desuden staar Vejen aaben til Venesystemet. Passagen vil overalt, hvor der er Klapper, spærres af disse, men saadanne findes som bekendt ikke i Abdominalorganerne. Da Trykket i Venesystemet imidlertid næppe er højere end normalt (kun et Par Ctm. Vandtryk i Nærheden af Hjærtet), vil Modstanden ved Karforgreningen i Organerne forhindre Blodet i at ophobe sig i disse; at dette var Tilfældet har jeg overbevist mig om ved Sektion af Forsøgsdyrene; Underlivsorganerne viste sig nemlig altid kontraherede og tørre, aldrig i højere Grad blodfyldte. Vil man være ganske sikker, kan man underbinde vena cava inf. ovenfor Leveren.

Medens ved Williams Frøhjärteapparat hele den Blodmængde,

Ventriklens indeholder, drives ud i Apparatet, idet jo Frøhjærtet ikke har noget selvstændigt Karsystem, ere Forholdene anderledes ved det beskrevne, isolerede Pattedyrhjærte, idet her en Del af det fra venstre Ventrikel udstømmende Blod passerer gennem Hjærtets eget Karsystem, vasa coronaria, til højre atrium. Denne Omstændighed vil det selvfølgelig være umuligt at undgaa ved Forsøg med Pattedyrhjærter. Iøvrigt maa den Blodmængde, som strømmede gennem Coronararterierne, have været ringe i Sammenligning med den Mængde, som strømmede gennem den kunstige Modstand. Tilklemte man nemlig den carotis (*f* i Fig.), som fører Blodet til Modstandsapparatet, saa at Cirkulationen i dette standsede og det fra v. Ventrikel udstømmende Blod nu kun kunde passere videre gennem Coronararterierne, saa man altid en meget betydelig Trykstigning. Endvidere viste Amylnitrit, der jo frembringer en universel Kardilatation, aldeles ingen Virkning paa Blodtrykket ved mine Forsøg, selv efter at Inhalationen havde været 4 Minuter; Dilatation af vasa coronaria kan herefter næppe antages at have nogen Indflydelse paa Blodtrykket. — Bestemmelser af den Blodmængde, som gennemstrømmer aa. coronariæ, ere udførte af Bohr og Henriques¹⁾ paa Hunde. De fandt — i Overensstemmelse med de ved Chauveau og Kaufmanns²⁾ Forsøg fundne Værdier for den gennem arbejdende og hvilende Muskler strømmende Blodmængde — at Hjærtets Irrigationskoefficient (Ccm. Blod pr. 100 Gram Muskel og et Minut) er 30; ligesom ved mine Forsøg var Centralnervesystemet afskaaret fra Blodtilførsel. Kaninhjærtet udgør c. 0,25 pCt. af Dyrets Legemsvægt. Da de Dyr, jeg anvendte, vejede c. 2,5 Kilo, har Hjærtet altsaa vejede c. 6,25 Gram. Anvendes den angivne Irrigationskoefficient, vil der altsaa være strømmet c. 1,9 Ccm. Blod gennem Coronararterierne i Løbet af et Minut — altsaa kun en ringe Blod-

¹⁾ Scandinavisches Archiv für Physiologie, Bd. 5, 1895, pg. 233.

²⁾ Comptes rendus de l'académie des sciences, Tome 104, pg. 1126.

mængde. Ved Forsnævring af Coronarkarrene vil efter denne Beregning den herved bevirkede Forøgelse af den gennem Apparatet strømmende Blodmængde højst blive 1,9 Ccm. i Minutet, hvad der næppe kan tænkes at bevirke nogen væsentlig Trykstigning. Jeg tror af disse Grunde ikke at begaa nogen kendelig Fejl ved at se bort fra den Indflydelse, de forskellige Giftes kardilaterende og kontraherende Virkninger paa Coronarkarrene have haft paa Blodtrykket.

Ved den her beskrevne Fremgangsmaade maaes Blodtrykket, det Tryk, som ved venstre Hjertes Arbejde frembringes i det arterielle System, og de Forandringer, dette Tryk undergaar ved forskellige Paavirkninger af Hjertet. For at Blodtrykket skal kunne bruges som et Maal for Hjertets Energi under forskellige Omstændigheder, kræves jo imidlertid, at der stadig gennem Lungerne strømmer saa meget Blod til venstre Hjerte, som dette er i Stand til at befordre videre — paa lignende Maade som der ved Williams Frøhjerteapparat stadig fra en Beholder strømmer tilstrækkelig Blod til den arbejdende Hjerteventrikel. En for ringe Blodforsyning til venstre Hjerte vilde kunne indtræde, hvis der skete en saa stærk Kontraktion i Lungen, at den gennemstrømmende Blodmængde blev betydelig formindsket, eller hvis højre Hjerte hurtigere udmattedes eller var mere modtageligt for svækkende Impulser end venstre. Hvis imidlertid saadanne Faktorer gjorde sig gældende, maatte venstre Hjerte gennem den indskudte Modstand pumpe mere Blod til højre Hjerte, end dette var i Stand til gennem Lungerne at befordre til venstre Hjerte, med andre Ord, Lungerne vilde blive anæmiske, medens man vilde faa Ophobning af Blod i Venesystemet og følgelig forøget Tryk her. Ved de Forsøg, jeg har anstillet med forskellige Gifte, har jeg imidlertid aldrig set Trykket i Venerne tiltage, og jeg slutter heraf, at højre Hjerte altid har været i Stand til at befordre den Blodmængde, det gennem den indsatte Modstand havde modtaget fra venstre Hjerte, tilbage til dette gennem Lungerne.

Dette Resultat staar i fuldstændig Overensstemmelse med den af mange Forskere paaviste Omstændighed, at Indgreb, som ved at fremkalde Forandringer i Modstandsforholdene i det store Kredsløbs Karsystem indvirke betydelig paa venstre Hjærtes Funktion, kun udøve ringe eller ingen Virkning paa Lungekarrene og paa højre Hjærtes Funktion. Lichtheim¹⁾ har saaledes paavist, at man ved Underbindinger kan udskyde $\frac{3}{4}$ af a. pulmonalis Udbredningsomraade, uden at den gennem Lungerne i en Tidsenhed strømmende Blodmængde aftager, og uden at Trykket i Aorta falder. Openchowski²⁾ har vist, at Indgreb som Aandedrætssuspension, Irritation af Halsmarven, Splanchnicusirritation o. a., der fremkalde Karkontraktion og Trykstigning i det store Kredsløb, ikke fremkalde nogen kendelig Kontraktion af Lungekarrene; den Trykstigning, som under disse Omstændigheder ses i a. pulmonalis, skyldes Karkontraktionen i det store Kredsløb; da dette System ved mine Forsøg var udelukket, kunde altsaa Forhold af denne Natur ikke influere paa højre Hjærte. Endvidere har Openchowski³⁾ vist, at forskellige Stoffer, som fremkalde stærke vasomotoriske Forandringer i det store Kredsløbs Kar — saaledes af kardilaterende Gifte, Chloral, Amylnitrit og Curare, af karkontraherende Gifte Helleborein — ingen vasomotoriske Forandringer fremkalde i det lille Kredsløb. Alle disse Undersøgelser pege i samme Retning som mine Forsøg, ved hvilke jeg under Indvirkning af forskellige Gifte aldrig saa nogen Antydning af forhøjet Venetryk, hvad der maatte antages at fremkomme, hvis højre Hjærte svækkedes relativt stærkere end venstre, eller det muligvis paa Grund af vasomotoriske⁴⁾ Forandringer i Lungekarrene i en Tidsenhed

¹⁾ Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Breslau 1876. pg. 65.

²⁾ Pflügers Archiv, Bd. 27. 1882. pg. 254.

³⁾ Zeitschrift für klinische Medicin, B. 16. 1889. pg. 201.

⁴⁾ Vasomotoriske Forandringer i Lungekarrene ved Nerveirritationer ere paaviste af Henriques (Extrait du Bulletin de l'Académie Royale Danoise des Sciences pour l'année 1891) og af François-Franck (Archives de physiologie normale et pathologique. S. 5, Bd. 7, pg. 744).

udpumpede en mindre Blodmængde end venstre Hjærte. Jeg mener derfor, at venstre Hjærte ved de Forsøg, jeg har anstillet, altid er bleven forsynet med tilstrækkeligt Blod fra højre Hjærte.

Ved den her beskrevne Methode kan man indføre Gifte ad to Veje, dels ved at injicere dem direkte i Blodet, dels — for de flygtige Stoffers Vedkommende — ved at lade dem indaande med Respirationsluften og saaledes optages gennem Lungerne. Jeg har i nærværende Forsøgsrække for en Del undersøgt flygtige Stoffer; Respirationsluften ledes gennem en Flaske, hvis Bund var dækket af den Vædske, hvis Virkning skulde undersøges, og blandes saaledes med denne Vædskes Dampe. Ved denne Fremgangsmaade kan man naturligvis intet bestemt vide om, hvilke Mængder Respirationsluften har indeholdt af de paagældende Stoffer; da imidlertid Værelsets Temperatur, den anvendte Flaske og Gennemledningsrørens Stilling i denne, samt den i samme Tidsrum gennemledede Luftmængde var den samme ved alle Forsøgene, give dog Vædskernes Kogepunkter en Forestilling om de Dampmængder, Respirationsluften har indeholdt. Ved en Del Forsøg har jeg efter hverandre paa samme Hjærte undersøgt flere flygtige Stoffer, idet jeg efter hver Indvirkning har ventet, til Hjærtet var fuldstændig restitueret, d. v. s. til de optagne Dampe igen vare udskilte gennem Lungerne, og Hjærtet atter arbejdede, som før Indaandingen af det paagældende Stof begyndte.

Jeg skal endnu bemærke, at jeg ved mine Forsøg gentagne Gange har injiceret flere Ccm. 0,7 pCt. Chlornatriumopløsning i Kredsløbet uden at Blodtrykket herved er undergaaet nogen Forandring. Herefter maa de Virkninger, som fremkaldtes ved Injektion af forskellige Stoffer i Blodet, alene tilskrives disse, ikke Injektionen som saadan.

Herefter skal jeg gaa over til de Undersøgelser, jeg efter den her beskrevne Methode har anstillet over forskellige Stoffers Virkning paa det isolerede Pattedyrhjærte.

Chloroform CCl_3H .

Der blev anstillet 6 Forsøg med Chloroforminhalation. Som Resultat fremgik, at Chloroform i alle Forsøgene bevirkede et Fald af Blodtrykket, som ved den Chloroformblanding, jeg anvendte, begyndte næsten strax efter, at Inhalationen var indledet, og tiltog mere og mere under den fortsatte Chloroformindaanding. Efter Chloroformindaandingens Ophør saa man i Løbet af det første Minut et yderligere Blodtryksfald varierende fra 4 til 12^{mm} Hg; Grunden hertil maa søges i den stærke Virkning paa Hjærtet i Forbindelse med, at Blodets Hastighed maa være aftagen betydelig under en fremskreden Chloroformforgiftning, idet Modstanden er uforandret, medens Blodtrykket er faldet stærkt; Hjærtet vil derfor i den første Tid efter Chloroforminhalationens Ophør modtage Blod, som i Lungerne har været i Berøring med Chloroformdampe. Først efter at dette yderligere Trykfald var indtraadt, arbejdede Hjærtet sig atter op, og efter 10—15 Minuters Forløb blev det oprindelige Blodtryk atter naaet.

Uregelmæssighed af Hjärteaktionen blev ikke iagttaget under Chloroformindaandingen; selv i et Tilfælde, hvor Trykket faldt fra 122 til 28^{mm} Hg, arbejdede Hjærtet regelmæssig ved dette lave Tryk.

Hvad Pulsfrekvensen angaar, iagttog jeg, at Pulsen blev langsommere under Forgiftningen — med Undtagelse af et enkelt Forsøg (Nr. 4), hvor Inhalationstiden var kort og Trykfaldet forholdsvis ringe — og at Frekvensen aftog mere og mere, jo længere Forgiftningen skred frem; det største Udslag i denne Retning ses i Forsøg 6, hvor Pulsfrekvensen faldt fra 220 til 24 i Minutet. Efter Chloroforminhalationens Ophør blev Pulsen atter hurtigere. Pulsbølgens Højde tiltog i nogle af Forsøgene stærkt ved Chloroformindaandingens Begyndelse, men aftog atter senere, og naar Forgiftningen var skredet noget frem, saa man altid smaa, flade Pulsbølger; i andre Tilfælde aftog Pulshøjden

jævnt fra Chloroformindaandingsens Begyndelse. I de Tilfælde, ved hvilke Puls højden tiltog i Begyndelsen af Chloroformindaandingen, saa man efter dennes Ophør ganske det samme Billede gentage sig, naar Dyret nogle Minuter havde respireret atmosfærisk Luft, og Trykket havde hævet sig noget, og først efter at Blodtrykket havde naaet sin oprindelige Værdi, antog Pulsbølgens Højde den samme Størrelse, som den havde haft før Forgiftningen. Jeg skal tabellarisk anføre de Resultater, Chloroformforsøgene gave med Hensyn til Forandringer af Tryk og Pulsfrekvens.

Forsøg.	Før Chloroform-inhalationen.		Varighed af Inhalationen.	Ved Slutningen af Inhalationen.		Tryk 1' efter Ophør af Chloroform-inhalationen.
	Nr.	Tryk.		Pulsfrekvens.	Tryk.	
1	128 mm	168	5'	82 mm	140	78 mm
2	124 —	195	6'	50 —	66	40 —
3	108 —	165	7'	50 —	90	40 —
4	83 —	144	4'	58 —	144	54 —
5 ¹⁾	112 —	c. 110	6' 30"	55 —	98	43 —
6	122 —	220	4'	28 —	24	24 —

Af disse Forsøg fremgaar, at der ved Indvirkning af Chloroform paa det isolerede Pattedyrhjærte

1) konstant fremkaldes et betydeligt Blodtryksfald, som begynder næsten umiddelbart efter Inhalationens Begyndelse og tiltager mere og mere, jo

¹⁾ Ved dette Forsøg anvendtes Chloroform for at fremkalde rolig Hjærteaktion, da Blodtryk og Pulsfrekvens ved Forsøgets Begyndelse vare noget uregelmæssige. Under Cloroformindaandingen blev Tryk og Puls regelmæssige og holdt sig saaledes under Forsøgets videre Forløb; 11 Minuter efter Chloroformindaandingsens Ophør var Trykket 110 mm, Puls 135.

længere Forgiftningen skrider frem, samt yderligere tiltager i den første Tid efter Chloroform-indaandings Ophør;

2) fremkaldes en formindsket Pulsfrekvens.

Æthylbromid CH_3CH_2Br .

Indaanding af Æthylbromid bevirkede ligesom Chloroform-indaanding et Fald af Blodtrykket. Da Æthylbromids Kogepunkt ($38^{\circ},4$) er langt lavere end Chloroforms, maatte Indaandingsluften — da det benyttede Apparat var det samme — indeholde langt mere Æthylbromid end Chloroform. Det viste sig ved Forsøg, hvor der paa samme Hjærte blev undersøgt Virkningen saavel af Chloroform som af Æthylbromid (Anordningen var saaledes, at ved et Forsøg indaandedes først Æthylbromid, dernæst atmosfærisk Luft og sluttelig Chloroform, ved et andet først Chloroform, dernæst Æthylbromid), at Chloroformindaanding i samme Tidsrum frembragte et langt større Trykfald end Indaanding af Æthylbromid. Pulsfrekvensen aftog i intet af de anstillede 4 Forsøg, selv om Trykket faldt ret betydeligt (i et Forsøg fra 80^{mm} til 39^{mm}). Pulshøjden aftog under Indaanding af Æthylbromid.

Æthylenbromid $C_2H_4Br_2$.

Ved et Forsøg anvendte jeg først Indaanding af Æthylbromid, dernæst af Æthylenbromid; Blodtrykket faldt ogsaa under Indaanding af det sidstnævnte Stof, men ikke saa betydeligt som under Indaanding af Æthylbromid i samme Tid. Det maa erindres, at Æthylenbromids Kogepunkt er $132^{\circ},6$; Dyret har derfor sikkert indaandet forholdsvis betydelige Mængder Æthylbromid. Det kan af dette Forsøg sluttet, at de frygtede Giftvirkninger af Æthylenbromid ikke skyldes en direkte Virkning af Giften paa Hjærtet.

Methyljodid CH_3J .

Da Virkningerne af Methyljodid, saavidt jeg véd, ikke tidligere ere gjorte til Genstand for farmakologiske Undersøgelser, skal jeg erindre om, at Stoffet er en letflydende, stærkt lugtende Vædske med Vægtfylden 2,1803 og Kogepunkt $41^{\circ},5$. Jeg valgte dette Stof, fordi dets Kogepunkt ikke er meget forskelligt fra Æthylbromids ($38^{\circ},4$) — hvorfor der var Grund til at antage, at der ved den anvendte Methode gik omtrent lige store Mængder af de to Stoffer over i Indaandingsluften — og fordi det ligesom Æthylbromid indeholdt et Atom Haloid i Molekulet. Det viste sig, at Methyljodid fremkaldte et Blodtryksfald, der dog ikke var fuldt saa stort som efter Indvirkning af Æthylbromid paa samme Hjærte. I et Forsøg faldt saaledes Trykket efter Indaanding af Methyljodid i 7 Minuter fra 108 til 96^{mm} , medens 4 Minuters Indaanding af Æthylbromid bevirkede, at Trykket faldt fra 108 til 88^{mm} ; i et andet Forsøg bevirkede Indaanding af Æthylbromid i 4 Minuter, at Trykket faldt fra 86 til 67^{mm} , hvorimod det efter Indaanding af Methyljodid i 4 Minuter faldt fra 72 til 58^{mm} . Pulsfrekvensen forandredes ikke ved Indaandning af Methyljodid, hvorimod Pulshøjden formindskedes.

Chloral $CCl_3CH(OH)_2$.

Der blev udført et enkelt Forsøg med Chloral. Der injiceredes med 3 Minuters Mellemrum 3 Centigr., 2 Centigr. og 1 Centigr. Chloral; efter hver af de første Injektioner faldt Blodtrykket, men begyndte strax atter at hæve sig; efter den sidste Injektion faldt Trykket dybere og dybere, og efter 9 Minuters Forløb stod Hjærtet stille. Foruden Trykfald bevirkede Chloral, at Pulsen blev meget langsom; ved Forsøgets Begyndelse var Blodtrykket 98^{mm} , Pulsen 100; da Trykket var faldet til 46^{mm} , var Pulsen 57, og da Trykket var faldet til 26^{mm} , var Pulsen 43. Ved at sammenligne disse Tal med den ved

Chloroform anførte Tabel, vil man se den Lighed, der findes mellem Chloroforms og Chlorals Virkning paa det isolerede Pattedyrhjärte.

Æther (C_2H_5)₂O.

Forsøgene med Æther gave et ganske andet Billede end de anførte Forsøg med de haloidsubstituerede Forbindelser af Methanrækken. Trods de betydelige Æthermængder, der indaandedes, og trods ret længe fortsat Inhalation frembragte Æther i de anstillede Forsøg intet eller kun et ringe Fald af Blodtrykket, og dette hævede sig meget hurtig efter, at Inhalationen var ophørt, til sin oprindelige Højde. Ved de 3 anstillede Forsøg blev paa samme Hjärte saavel det ved Chloroform- som det ved Ætherinhalation frembragte Trykfald bestemt. Jeg skal anføre Forsøgene.

Forsøg Nr.	Chloroforminhalation.				Ætherinhalation.			
	Varighed.	Tryk ved Begyndelsen.	Tryk ved Slutningen.	Trykfald.	Varighed.	Tryk ved Begyndelsen.	Tryk ved Slutningen.	Trykfald.
1	5'	124 mm	60 mm	64 mm	5'	101 mm	101 mm	0 mm
2	4'	83 —	58 —	25 —	5'	70 —	64 —	6 —
3	5'	112 —	78 —	44 —	5'	110 —	104 —	6 —

Pulsfrekvensen blev aldeles uforandret under Ætherinhalationen og Hjärtet arbejdede i alle Forsøg regelmæssig under Ætherpaavirkningen. Pulsbølgens Højde blev ved alle Forsøg uforandret.

Pental (Amylen) C_5H_{10} .

To Forsøg, jeg udførte med Pental, gav det Resultat, at Pental kun i ringe Grad paavirker Blodtrykket; dette faldt i det ene Forsøg efter 3 Minuters Inhalation fra 70 til 65^{mm} , i det andet efter 5 Minuters Inhalation fra 98 til 92^{mm} (ved dette Forsøg bevirkede 5 Minuters Chloroform-inhalation et Trykfald af 64^{mm}). Da Pentals Kogepunkt er meget lavt, indeholdt Respirationsluften store Mængder af dette Stof. Pulsfrekvensen blev ikke paavirket ved Pentalinhalationen.

Det af Kossa og Neumann¹⁾ samt af Reyschoot¹⁾ paaviste stærke Fald af Blodtrykket ved Pentalinhalation kan saaledes efter mine Forsøg ikke skyldes en direkte Indvirkning paa Hjærtet.

Alkohol C_2H_6O .

Alkohol i mindre Doser synes ikke at have nogen kendelig Indflydelse paa det isolerede Pattedyrhjærte. I et Forsøg bevirkede Injektion af $2\frac{1}{2}$ Ccm. 10 pCt. Alkohol fordelt paa 3 Injektioner i Løbet af 7 Minuter, at Blodtrykket faldt fra 66 til 64^{mm} , medens Pulsen blev uforandret, i et andet Forsøg fremkaldte hurtig Injektion af 1 Ccm. 20 pCt. Alkohol øjeblikkelig en langsom Puls, der dog efter 20 Sekunders Forløb vendte tilbage til den oprindelige Frekvens, medens Trykket forblev ganske uforandret (Forandringen af Pulsfrekvensen skyldes øjensynlig den pludselige Indførelse af en stor Mængde Alkohol i Hjærtet, idet den svandt, da den injicerede Alkohol havde fordelt sig ligelig i det cirkulerende Blod). Det er saaledes ret betydelige Alkoholmængder (25 og 20 Centigram), som fordelt paa den ringe cirkulerende Blodmængde har vist sig at være uden synderlig Indflydelse paa Hjærtets Arbejde.

¹⁾ Cit. efter Schmiedeberg: Grundriss der Arzneimittellehre, 3^{te} Aufl., pg. 30.

Newel Martin har ved Hjælp af sin pg. 74 omtalte Methode udført Forsøg over Alkohols Virkning paa isolerede Hundehjærter; han fandt altid, naar Blodet indeholdt $1\frac{1}{2}$ pCt., og som oftest, naar Blodet indeholdt $\frac{1}{4}$ pCt. Alkohol, en betydelig Svækkelse af Hjerteraktionen, som beroede paa, at Systole var ufuldstændig, saa at Hjerterventriklen ikke tømtes fuldstændig; Hjertet overfyldtes under disse Omstændigheder med Blod, og Aktionen blev svagere og svagere. Fjernedes nu Perikardiet, saa at Hjertet under Diastole kunde udvide sig stærkere end under normale Forhold, udtømtes ved Hjerterkontraktionen ligesaa meget Blod som før Alkoholindvirkningen, medens Systole stadig var ufuldstændig, saa at der ved Slutningen af hver Kontraktion resterede en Del Blod i Hjertet. Ved mine Forsøg var Perikardiet altid uskadt; jeg har aldrig ved de af mig anvendte Doser set nogen Antydning af det af Newel Martin beskrevne Fænomen.

De hidtil omtalte Forsøg, som omfatte narkotisk virkende Stoffer af Fedtrækken, have altsaa givet følgende Resultat: de undersøgte haloidfri Forbindelser (Æther, Alkohol, Pental) have kun ringe Indflydelse paa det isolerede Pattedyrhjærte og maa tilføres i betydelig Mængde før at fremkalde et ringe Fald af Blodtrykket; derimod have alle de undersøgte Haloidforbindelser (Chloroform, Chloral, Æthylbromid, Æthylenbromid, Methyljodid) en betydelig Virkning paa det isolerede Pattedyrhjærte, idet de i alle de undersøgte Tilfælde frembragte et betydeligt Trykfald; dette var stærkest ved Chlorforbindelserne, mindre stærkt ved Bromforbindelserne, svagest ved Jodforbindelsen. Styrkeforholdet mellem de forskellige Stoffer d. v. s. den Mængde af et Stof, som skal substituere en given Mængde af et andet Stof for at frembringe samme Virkning, var det ved de her meddelte Forsøg umuligt at fastsætte, men jeg tror, at dette Forhold for de flygtige Stoffers Vedkommende vil kunne be-

stemmes ved Hjælp af den her beskrevne Methode, naar man anvender Inhalationsblandinger af bekendt Sammensætning og successiv undersøger Virkningen af de forskellige Stoffer paa samme Hjærte.

Amylnitrit $C_5H_{11}NO_2$.

Jeg har udført et enkelt Forsøg med Amylnitrit; uagtet Indaandingen blev fortsat i 4 Minuter, saa at der inhaleredes store Mængder af det meget flygtige Stof, og det cirkulerende Blod til sidst var fuldstændig brunt paa Grund af Methæmoglobindannelse, forandredes hverken Blodtryk, Pulsfrekvens eller Pulsbølgens Højde. Jeg kom altsaa ganske til samme Resultat angaaende Virkningen af Amylnitrit som Lander Brunton i sine bekendte Undersøgelser over dette Stof, nemlig at det ingen Indflydelse udøver paa Hjærtet.

Helleboreïn.

Forsøg over Virkningen af extractum fluidum radices Hellebori viridis ere tidligere udførte af Tschistowitsch, som for isolerede Pattedyrhjærter (Hunde) fandt, at under Indvirkning af ovennævnte Præparat den gennem Hjærtet strømmende Blodmængde forøgedes, samt at Trykket tiltog. Som omtalt pg. 74 leder Tschistowitsch det fra venstre Hjærte udstrømmende Blod gennem en Slange til et Reservoir, som er anbragt i en bestemt Højde over Hjærtets Niveau, og frembringer saaledes Trykket i Aorta; det er ved denne Methode umuligt at iagttage større Svingninger af Trykket, ligesom Apparatet ophører at fungere, naar Trykket falder under den Værdi, som er bestemt ved Udløbsaabningens Stilling.

I Modsætning til Tschistowitsch anvendte jeg det rene Glykosid Helleboreïn. Jeg foretrak ved Undersøgelsen af Digitalisgruppens Virkning paa det isolerede Pattedyrhjærte at benytte dette Stof fremfor de andre til samme Gruppe hørende Stoffer,

da det paa Grund af sin Letopløselighed egner sig særlig til disse Forsøg.

Ved alle Forsøg med Helleborein, hvor man ønsker at fremkalde en Trykstigning, maa man sørge for, at Modstanden ikke er for stor, d. v. s. at Blodtrykket ikke nærmer sig sin Maximumsværdi, idet, som Williams¹⁾ har paavist, den Omstændighed, at Hjærtet i længere Tid arbejder imod et stort arterielt Tryk, frembringer en Virkning paa Hjærtet af lignende Art som den, der fremkaldes ved Stoffer af Digitalisgruppen.

For at fremkalde Virkning har det i mine Forsøg kun været nødvendigt at anvende smaa Mængder Helleborein ($\frac{1}{2}$ —1 Milligram); som første Virkning saa man en Trykstigning, som var mindre betydelig for kraftigt arbejdende, betydeligere for svagere arbejdende Hjærter Vedkommende; ved et svagt og udmattet Hjærte steg Trykket under Helleboreinindvirkning saaledes fra 29 til 80^{mm} Hg. Arbejdede Hjærtet før Helleboreinindvirkningen uregelmæssig, blev Hjærteaktionen under Trykstigningen regelmæssig. Ved nogle af Forsøgene blev Pulsen langsommere under Trykstigningen, ved andre forblev Frekvensen uforandret. Sædeles udtalt var altid den efter Trykstigningen følgende Hjærteperistaltik, Hjærteaktionen blev uregelmæssig og Trykket stærkt svingende, saa at Blodtryksskurven bevægede sig i store, uregelmæssige Bølgelinier; efterhaanden faldt Trykket stærkt, og Hjærtet stod sluttelig stille.

Da jeg ved mine Forsøg under første Stadium af Helleboreinindvirkningen fandt en Trykstigning, medens Modstanden forblev uforandret, følger heraf, at der under disse Omstændigheder blev uddrevet mere Blod af Hjærtet end tidligere. De Karkontraktioner, som forskellige Forfattere have paavist ved Gennemledningsforsøg paa udskaarne Organer under Indvirkning af de her omtalte Stoffer kunne maaske under almindelige Forhold spille en medvirkende Rolle ved Frembringelsen af det

¹⁾ Archiv für exp. Pathol., Bd. 13, pg. 7.

forøgede Blodtryk, men af det foregaaende fremgaar det, at Digitalisgruppens Stoffer, uafhængig af vasomotoriske Forandringer, paa Pattedyrhjertet frembringe en Virkning, som giver sig Udtryk ved en Forøgelse af Trykket i det arterielle System og af den fra v. Hjærte udstrømmende Blodmængde.

Som bekendt har Schmiedeberg¹⁾ paavist, at Frøhjertet under Digitalispaavirkning standser i Systole uden at være lammet, idet en Forøgelse af det Tryk, som hviler paa Hjærtets indvendige Flade, atter fremkalder livlige Kontraktioner. Ved Williams Frøhjærteapparat kan dette udføres ved at løfte Blodreservoirret og saaledes forøge det Tryk, under hvilket Blodet strømmer ind i Hjertet. Ved mine Forsøg paa Pattedyrhjærter er jeg gaaet en anden Vej, idet jeg har forøget Modstanden i det arterielle System, naar Hjertet befandt sig i det sidste Stadium af Helleboreinvirkningen og Trykket var faldet næsten til 0. Det viste sig da, at Hjertet atter begyndte at pulsere kraftigt, og at Trykket steg betydeligt — i et Forsøg, hvor Trykket under Helleboreinindvirkning var faldet til 7^{mm} og Pulsbølgerne næsten vare usynlige, steg saaledes Trykket, efter at Modstanden var forøget betydeligt, til 64^{mm}, og Hjertet arbejdede atter kraftigt med store Pulsbølger. Der kan næppe være Tvivl om, at den her paaviste Ejendommelighed, som ikke findes ved stærkere fremskreden Hjærtelammelse af anden Art, skyldes en Forandring af Hjærtemuskulaturen af lignende Natur som den, Schmiedeberg har paavist for Frøhjærtets Vedkommende.

Williams²⁾ har paavist, at Hjærtets Maximaltryk, «den absolute Kraft» (det Tryk, Hjertet formaar at udøve, naar man tillukker den Ledning, gennem hvilken Hjærteventriklen udtømmer sit Indhold), ikke forandres under Helleboreinindvirkning for Frøhjærtets Vedkommende. Spærrer man ved Forsøg, ud-

¹⁾ Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Festgabe an C. Ludwig. 1874.

²⁾ l. c. pg. 7.

førte efter den her beskrevne Methode, carotis *f* (se Fig.), kan man paa Manometeret aflæse en tilsvarende Værdi, idet under disse Omstændigheder kun aa. coronariæ ere aabenstaaende. Jeg har paa denne Maade bestemt den absolute Kraft for et Hjærte før og under Helleboreinindvirkning og fandt nøjagtig samme Værdi; Williams Angivelse, at Frøhjærtets absolute Kraft ikke paavirkes ved Helleborein, kan saaledes udvides til ogsaa at gælde for Pattedyrhjærtets Vedkommende.

Jeg skal sluttelig henlede Opmærksomheden paa den Overensstemmelse, der paa mange Punkter findes mellem de bekendte Forsøg over de omtalte Giftes Virkning paa isolerede Frøhjærter og de her meddelte Forsøg paa isolerede Pattedyrhjærter; det er ikke umuligt, at man ved fortsatte Studier ad den her angivne Vej vil kunne finde bestemtere Regler vedrørende Spørgsmaalet, indenfor hvilke Grænser Resultater, fundne for Frøhjærtet, kunne overføres til ogsaa at gælde for Pattedyrhjærtets Vedkommende.

De i dette Arbejde meddelte Forsøg ere udførte paa det farmakologiske Laboratorium i Strassburg; de benyttede Instrumenter og andre Hjælpemidler bleve af Laboratoriets Forstander Professor Schmiedeberg med stor Beredvillighed stillede til min Disposition.