

## Undersøgelser over Giftes Virkning paa det isolerede Pattedyrhjærte.

### II.

Om Coffeins og Theobromins Virkning paa Hjærtet.

Af

**Johannes Bock.**

Hértil Tavle VIII og IX.

(Meddelelse fra Universitetets farmakologiske Institut.)

Allerede længe har man været opmærksom paa de iøjnefaldende Virkninger, som Coffein og de coffeinholdige Plantestoffer udøve paa Cirkulationssystemet; der foreligger som Følge heraf en Række experimentelle Undersøgelser, ved hvilke man har søgt at skaffe sig Klarhed over, hvorledes Coffein virker paa Hjærtet og paa Karsystemet. Theobromin, som med Hensyn til sin kemiske Konstitution staar Coffein nær, har derimod kun været Genstand for forholdsvis faa Undersøgelser i den nævnte Retning.

Undersøgelserne over Coffeinets Virkning paa Hjærtet ere anstillede saavel paa koldblodige (Frøer) som paa varmblodige Dyr. Angaaende Coffeinets Virkning paa Frøhjærtet synes de fleste Forfattere (Voit<sup>1)</sup>, Johannsen<sup>2)</sup>, Wágner<sup>3)</sup>) at være

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Wirkungen des Kochsalzes, des Kaffe's o. s. v. München 1860.

<sup>2)</sup> Ueber die Wirkungen des Kaffein. Diss. Dorpat 1869.

<sup>3)</sup> Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins auf Herz und Gefässapparat. Diss. Berlin 1855.

enige om, at der først optræder forøget Pulsfrekvens, derpaa langsommere Frekvens end normalt. Wagner mener ved Inspektion at have konstateret, at Hjærtekontraktionernes Energi tiltager ved smaa Mængder Coffein. Dreser<sup>1)</sup> har fundet, at Coffein fremkalder en Forøgelse af Hjærtets absolute Kraft.

Hvad Forholdene hos de varmbloedige Dyr angaar, er der af Leven<sup>2)</sup> Johannsen<sup>3)</sup>, Aubert<sup>4)</sup> og Wagner<sup>5)</sup> anstillet Undersøgelser over Virkningen af Coffein paa Kaniner, Katte og Hunde. De nævnte Forskere angive alle, at subcutan eller intravenøs Injektion af Coffein fremkalder en Forøgelse af Pulsfrekvensen; denne Forøgelse fremkommer, som Johannsen har vist, ogsaa hos atropiniserede Dyr og hos Dyr, paa hvilke nn. vagi ere overskaarne, Frekvensforøgelsen kan altsaa ikke skyldes en Lamning af Hjærtets nervøse Hæmningsapparat. Hvad Blodtrykket angaar, ere Angivelserne modstridende; Leven og Wagner have iagttaget forøget Blodtryk efter Coffeininjektion, Aubert fandt derimod under disse Omstændigheder formindsket Blodtryk. For kort Tid siden har Hedbom<sup>6)</sup> meddelt Forsøg over Virkningen af Coffein paa udskaarne Pattedyrhjærter. Disse bragtes til at udføre regelmæssige Kontraktioner, idet der — efter Langendorffs Fremgangsmaade — ved Hjælp af en i Aorta indbunden Kanyle under Tryk lededes Blod gennem *aa. coronariæ*. Disse Forsøg ville senere blive omtalt nærmere.

Angaaende Theobrominets Virkning paa Hjærtet findes der Undersøgelser af v. Schroeder<sup>7)</sup>, Cohnstein<sup>8)</sup> og Tho-

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, pg. 233.

<sup>2)</sup> Archives de physiologie normale et pathol., Tome I, pg. 179, 1868.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> Pflügers Archiv, Bd. 5, pg. 589, 1872.

<sup>5)</sup> l. c.

<sup>6)</sup> Skandinavisches Archiv für Physiologie, Bd. 9, pg. 1, 1899.

<sup>7)</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 24, pg. 101.

<sup>8)</sup> Berliner klin. Wochenschrift, 1893, pg. 91.

mas<sup>1)</sup>; v. Schroeder injicerede paa 2 Kaniner; som vare bedøvede med Chloral, 2—4 Ctgr. Theobromin i vena jugularis; i begge Tilfælde viste der sig et Fald af Blodtrykket, som dog ikke var meget betydeligt, og som i det ene Forsøg ikke yderligere tiltog ved senere paafølgende Theobromininjektioner. Cohnstein anstillede to Forsøg paa ikke narkotiserede Katte; han injicerede en Diuretinopløsning i Ventriklens og maalte Blodtrykket; Diuretininjektionen gentoges flere Gange under Forsøget; Blodtrykket forandrede sig i Løbet af 1½—2 Timer kun lidt — i det ene Tilfælde faldt det fra 149 til 128 Mm., i det andet fra 136 til 118 Mm.; der var da ialt injiceret henholdsvis 90 Ctgr. og 180 Ctgr. Theobromin. Sluttelig har Thomas undersøgt disse Forhold, idet han injicerede en Opløsning af Theobromin (se senere) intravenøst paa chloroformerede eller ætheriserede Hunde og Kaniner; han angiver, at Doser af indtil 35 Mgr. Theobromin pr. Kilo ingen Indflydelse have paa det arterielle Tryk, hvorimod større Doser virke som store Coffeindoser, d. v. s. fremkalde uregelmæssig Hjärteaktion, Pulsarhytmi og Trykfald.

De her anførte Forsøg stemme altsaa ret godt overens med Hensyn til de Forandringer af Pulsfrekvens og Blodtryk, som fremkaldes af Coffein og Theobromin. Derimod oplyse hverken de omtalte Forsøg eller det store, kliniske Materiale, som foreligger vedrørende disse Stoffers Virkning paa Mennesker, noget sikkert angaaende disse Giftes Angrebspunkt, d. v. s. det Sted i Organismen, paa hvilket de udfolde de Virkninger, for hvilke Forandringerne af Blodtryk og Pulsfrekvens ere et Udtryk; lignende Forandringer af Blodtryk og Pulsfrekvens kunne nemlig fremkaldes ad flere forskellige Veje; saaledes vil der saavel ved en direkte Virkning paa Hjærtet som ved en Virkning paa de hjertereulerende Centre i Centralnervesystemet og endelig ved Virkninger af vasomotorisk Natur, som medføre,

1) Bulletin général de thérapeutique, Tome 137, pg. 492, 1899.



at Modstanden i Karsystemet forandres, kunne fremkaldes Fænomener, som ligne hinanden fuldstændig, medens det kan være meget vanskeligt eller umuligt at afgøre, hvilken af disse Faktorer der gør sig gældende, eller om flere virke samtidig for at fremkalde det iagttagne Resultat.

For at faa et klart Billede af de omtalte Stoffers Virkning paa Hjærtet, saaledes at andre Momenter ikke kunde gøre sig gældende, har jeg derfor anvendt den af mig angivne Methode<sup>1)</sup>, ved hvilken Kredsløbet alene foregaar igennem Hjærte og Lunger, og venstre Hjærte arbejder imod en konstant, mekanisk Modstand. Da jeg ingen Forandringer har foretaget ved Metboden, skal jeg angaaende denne kun henvise til min tidligere Afhandling. Jeg har til Forsøgene anvendt Kaniner af Vægt 2—3 Kilo; Dyrene bedøvedes ligesom tidligere med Urethan. I Forsøg VI har jeg — efter at Kredsløbet gennem Hjærte og Lunger var bragt i Stand — underbundet vena cava inf. imellem Leveren og diaphragma; Forsøget forløb ganske som de øvrige Forsøg og viser altsaa — som jeg allerede har udtalt i min tidligere Afhandling — at Blodet ved det lave Tryk, som under Forsøgene findes i vena cava, ikke strømmer tilbage i Underlivsorganerne og ophobes i disse. Lige saa lidt som ved mine tidligere Forsøg har jeg efter Injektion af de her omhandlede Gifte set Forøgelse af Trykket i Venerne; jeg slutter heraf, at højre Hjærte altid har været i Stand til at befordre den Blodmængde, som det gennem den indskudte Modstand havde modtaget fra venstre Hjærte, tilbage til dette gennem Lungerne. Blodtrykket blev optegnet paa fortløbende Papir, og jeg lod Kymografen arbejde under hele Forsøget, saaledes at jeg senere for hvert Øjeblik kunde angive Blodtryk og Pulsfrekvens. Jeg har — hvor andet ikke findes angivet — kun benyttet Forsøg, ved hvilke Hjærtet før Injektionen af de undersøgte Stoffer arbejdede

---

<sup>1)</sup> Oversigt over det kgl. danske Videnskb. Selskbs. Forh. 1898, pg. 73, og Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 41, pg. 158.



fuldstændig regelmæssig, og Blodtrykket var konstant — saaledes som de medfølgende Tegninger udvise; man vil se, at Blodtrykket paa disse regelmæssige Kurver kan maales med stor Nøjagtighed.

Ved Forsøgene med Coffein har jeg benyttet en Opløsning paa  $\frac{1}{2}$ —1 pCt. af dette Stof i Vand eller i 0,7 pCt. Chlor-natrium. Theobrominforsøgene ere anstillede dels med det opløselige Diuretin (*Salicylas theobrominico-natricus* — indeholder 48 pCt. Theobromin), dels med en Opløsning fremstillet efter Thomas<sup>1)</sup> Angivelse: man opløser Theobrominet i Natron og afstumper med Saltsyre Overskuddet af Natron til svag alkalisk Reaktion; det er nødvendigt at fremstille Opløsningen umiddelbart før Brugen, da den ved Henstand meget hurtig sønderdeles.

Det ved en Del af Forsøgene benyttede Strophanthin er fremstillet af mig selv væsentlig efter den af Thoms<sup>2)</sup> angivne Fremstillingsmaade; til Fremstillingen benyttede jeg Frøene af *Strophanthus Kombé*; de ved tre forskellige Fremstillinger vundne Præparater<sup>3)</sup> viste samme Toxicitet, idet dræbende Minimaldosis pr. 100 Gram Rotte ved intraperitonæal Injektion var 2.2 Mgr.

Jeg skal herefter meddele Forsøgene; ved disse findes for hvert halve Minut angivet Antallet af Hjærtekontraktioner (Puls-frekvens) og Middeltal af Blodtrykket i dette Tidsrum; for at undgaa Gentagelser skal jeg her bemærke, at naar der i det følgende anføres Værdier for Pulsfrekvensen, forstaas herved overalt Antallet af Hjærtekontraktioner i et halvt Minut.

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1898, pg. 271.

<sup>3)</sup> To Handelspræparater af Strophanthin — fra Gehe og fra Merck — viste sig at være lige stærkt toksiske, idet dræbende Minimaldosis for begges Vedkommende var 6 Mgr. pr. 100 Gram Rotte ved intraperitonæal Injektion; disse Præparater vare altsaa langt svagere end de af mig fremstillede.

## Coffeinforsøg.

Forsøg I. Kanin Vægt 2200 Gram. Aorta blev underbundet 20' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	70	100	
0'30'' — 1'	70	100	
1' — 1'30''	70	100	
1'30'' — 2'	69	100	
2' — 2'30''	70	100	2'—2'20'' inj. 1 Mgr. Coffein
2'30'' — 3'	71	100	
3' — 3'30''	72	99	
3'30'' — 4'	72	99	3'55''—4'5'' inj. 1 Mgr. Coffein
4' — 4'30''	73	99	
4'30'' — 5'	74	99	
5' — 5'30''	75	98	
5'30'' — 6'	74	98	5'45''—6'5'' inj. 1 Mgr. Coffein
6' — 6'30''	75	98	
6'30 — 7'	76	95	
7' — 7'30''	76	94	
7'30'' — 8'	77	93	
8' — 8'30''	76	93	8'—8'40'' inj. 2 Mgr. Coffein
8'30 — 9'	77	89	
9' — 9'30''	79	80	
9'30''—10'	78	78	
10' — 10'30''	79	76	
10'30''—11'	80	76	
11' — 11'30	79	76	
11'30''—12'	78	76	11'40''—12'10'' inj. 0,05 Mgr. Strophanthin
12' — 12'30''	79	76	
12'30''—13'	79	77	
13' — 13'30''	79	80	
13'30''—14'	78	77	

	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
14' — 14'30''	78	75		
14'30'' — 15'	78	75		
15' — 15'30''	77	75		15'10'' — 15'40'' inj. 0,05 Mgr. Strophanthin
15'30'' — 16'	77	75		
16' — 16'30''	76	73		
16'30'' — 17'	77	72		
17' — 17'30''	75	70		
17'30'' — 18'	74	67		17'40'' — 18' inj. 0,05 Mgr. Strophanthin

18'21'' et pludseligt Blodtryksfald, herefter højest uregelmæssige Hjærtebevægelser; 19'5'' stod Hjærtet stille.

Forsøg II. Kanin Vægt 2320 Gram. Aorta blev underbundet 10' for Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
0' — 0'30''	57	100		
0'30'' — 1'	57	100		
1' — 1'30''	56	100		
1'30'' — 2'	57	100		
2' — 2'30''	57	100		2'—2'35'' inj. 2 Mgr. Coffein
2'30'' — 3'	58	103		
3' — 3'30''	60	103		
3'30'' — 4'	61	104		3'40''—4'10'' inj. 2 Mgr. Coffein
4' — 4'30''	62	102		
4'30'' — 5'	64	94		
5' — 5'30''	64	93		
5'30'' — 6'	63	93		
6' — 6'30''	65	94		
6'30'' — 7'	64	93		
7' — 7'30''	65	94		
7'30'' — 8'	64	94		



	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
8' — 8'30''	65	94		8'20''—9' inj. 2 Mgr. Coffein
8'30''—9'	65	94		
9' — 9'30''	74	90		
9'30''—10'	81	85		
10' — 10'30''	81	83		
10'30''—11'	81	82		
11' — 11'30''	81	82		11'20''—11'50'' inj. 2 Mgr. Coffein
11'30''—12'	83	81		
12' — 12'30''	88	71		
12'30''—13'	87	68		
13' — 13'30''	86	66		
13'30''—14'	88	66		
14' — 14'30''	87	65		
14'30''—15'	87	65		14'30''—14'50'' inj. 0,05 Mgr. Strophanthin
15' — 15'30''	87	65		
15'30''—16'	88	65		
16' — 16'30''	90	66		
16'30''—17'	92	69		
17' — 17'30''	89	72		
17'30''—18'	92	74		
18' — 18'30''	92	77		
18'30''—19'	93	73		
19' — 19'30''	91	71		
19'30''—20'	89	69		
20' — 20'30''	88	64		
20'30''—21'	87	60		
21' — 21'30''	84	55		
21'30''—22'	83	53		
22' — 22'30''	81	53		22'5''—22'30'' inj. 0,05 Mgr. Strophanthin
22'30''—23'	80	49		

Herefter faldt Blodtrykket stærkt; 23'50'' stod Hjærtet stille.

Forsøg III. Kanin Vægt 2070 Gram. Aorta blev underbundet 20' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	87	111	
0'30'' — 1'	88	111	
1' — 1'30''	87	111	
1'30'' — 2'	87	111	
2' — 2'30''	88	111	2'—2'15'' inj. 0,5 Mgr. Coffein
2'30'' — 3'	89	112	
3' — 3'30''	89	112	3'5''—3'20'' inj. 0,5 Mgr. Coffein
3'30'' — 4'	90	112	
4' — 4'30''	91	113	
4'30'' — 5'	92	113	4'40''—5'5'' inj. 1 Mgr. Coffein
5' — 5'30''	93	113	
5'30'' — 6'	94	113	
6' — 6'30''	95	113	6'20''—6'40'' inj. 1 Mgr. Coffein
6'30'' — 7'	97	111	
7' — 7'30''	97	109	
7'30'' — 8'	98	110	
8' — 8'30''	100	110	8'5''—8'30'' inj. 1 Mgr. Coffein
8'30'' — 9'	99	105	
9' — 9'30''	101	104	
9'30''—10'	102	104	9'50''—10'5'' inj. 1 Mgr. Coffein
10' —10'30''	102	98	
10'30''—11'	102	95	
11' —11'30''	103	95	

Injektion af 2 Mgr. Coffein fremkaldte herefter samtidig Blodtryksfald og en stærkt uregelmæssig Hjärteaktion; en yderligere Injektion af 2 Mgr. Coffein fremkaldte stærk Hjärtearhytmi. Efter Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin blev Hjärteaktionen regelmæssig, uden at Blodtrykket forandredes, men en yderligere Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin fremkaldte i Løbet af kort Tid Stilstand af Hjärtet.

Forsøg IV. Kanin Vægt 1920 Gram. Aorta blev underbundet 20' for Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	77	66	
0'30'' — 1'	76	65	
1' — 1'30	77	64	
1'30'' — 2'	77	64	
2' — 2'30''	77	64	2' — 2'15'' inj. 0,5 Mgr. Coffein
2'30'' — 3'	77	64	
3' — 3'30''	77	63	3'25' — 3'40'' inj. 0,5 Mgr. Coffein
3'30'' — 4'	78	63	
4' — 4'30''	78	62	
4'30'' — 5'	80	62	
5' — 5'30''	79	62	5'15'' — 5'40'' inj. 1 Mgr. Coffein
5'30'' — 6'	80	63	
6' — 6'30''	81	63	
6'30'' — 7'	82	64	
7' — 7'30''	82	64	7'20'' — 7'50'' inj. 2 Mgr. Coffein
7'30'' — 8'	83	64	
8' — 8'30''	85	64	
8'30'' — 9'	85	64	
9' — 9'30''	86	64	
9'30'' — 10'	86	64	
10' — 10'30''	87	64	9'40' — 10' inj. 3 Mgr. Coffein
10'30'' — 11'	88	63	
11' — 11'30''	88	62	
11'30'' — 12'	96	61	11'10'' — 11'45'' inj. 3 Mgr. Coffein
12' — 12'30''	102	60	
12'30'' — 13'	102	60	
13' — 13'30''	100	60	
13'30' — 14'	101	60	13'30'' — 13'50'' inj. 2 Mgr. Coffein
14' — 14'30''	105	56	
14'30'' — 15'	104	55	
15' — 15'30''	105	55	15' — 15'20'' inj. 2 Mgr. Coffein
15'30'' — 16'	107	52	
16' — 16'30''	107	51	
16'30'' — 17'	106	50	
17' — 17'30''	107	50	



Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin frembragte herefter en Forøgelse af Blodtrykket paa 1 Mm., medens Pulsfrekvensen holdt sig uforandret. Ved yderligere Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin blev Hjærteaktionen uregelmæssig og Blodtrykket faldt. Kort efter stod Hjærtet stille.

Forsøg V. Kanin Vægt 2190 Gram. Aorta blev underbundet 22' før Maalingens Begyndelse; 4' før Maalingens Begyndelse var Pulsfrekvensen 71.

	Puls-	Blodtryk	
	frekvens	Mm.	
0' — 0'30''	71	81	
0'30'' — 1'	71	81	
1' — 1'30''	71	81	
1'30'' — 2'	71	81	
2' — 2'30''	71	81	
2'30'' — 3'	72	81	2'30''—2'45'' inj. 1 Mgr. Coffein
3' — 3'30''	73	78	
3'30'' — 4'	73	78	
4' — 4'30''	73	78	
4'30'' — 5'	76	77	4'30''—4'50'' inj. 1 Mgr. Coffein
5' — 5'30''	77	76	
5'30'' — 6'	76	74	
6' — 6'30''	76	74	
6'30'' — 7'	77	74	6'40''—7'15'' inj. 1 Mgr. Coffein
7' — 7'30''	80	72	
7'30'' — 8'	80	71	
8' — 8'30''	79	69	
8'30'' — 9'	78	68	8'45''—9'15'' inj. 1 Mgr. Coffein
9' — 9'30''	82	67	
9'30'' — 10'	82	65	
10' — 10'30''	81	63	
10'30'' — 11'	81	62	

Efter Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin blev Hjærteaktionen uregelmæssig; en yderligere Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin frembragte i Løbet af kort Tid Hjærtetilstand.

Forsøg VI. Kanin Vægt 2550 Gram. 1<sup>h</sup>24<sup>'</sup> blev Aorta underbundet; 1<sup>h</sup>27' blev vena cava inferior underbundet mellem Leveren og diaphragma; 1<sup>h</sup>14' var Pulsfrekvensen 61 i et halvt Minut og 1<sup>h</sup>20' for samme Tidsrum 62. Maalingen begyndt 1<sup>h</sup>27'.

	Puls-	Blodtryk	
	frekvens	Mm.	
0' — 0'30''	61	75	
0'30'' — 1'	62	75	
1' — 1'30''	61	74	
1'30'' — 2'	62	74	1'30''—1'50'' inj. 2 Mgr. Coffein
2' — 2'30''	64	72	
2'30'' — 3'	63	72	
3' — 3'30''	64	72	
3'30'' — 4'	65	71	3'30''—3'50'' inj. 2 Mgr. Coffein
4' — 4'30''	66	70	
4'30'' — 5'	66	68	
5' — 5'30''	66	68	
5'30'' — 6'	67	68	
6' — 6'30''	67	68	6'—6'35'' inj. 3 Mgr. Coffein
6'30'' — 7'	68	65	
7' — 7'30''	69	62	
7'30'' — 8'	70	62	
8' — 8'30''	69	61	8'15''—8'35'' inj. 2 Mgr. Coffein
8'30'' — 9'	70	60	
9' — 9'30''	71	56	
9'30''—10'	70	54	
10' — 10'30''	71	54	
10'30''—11'	70	54	

Hjærteaktionen blev herefter uregelmæssig, idet der paa Blodtrykskurven viste sig Kontraktioner af forskellig Størrelse. Efter Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin blev Hjærteaktionen regelmæssig og Kontraktionerne egale; Blodtrykket blev uforandret. Efter yderligere Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin optraadte der stærkt uregelmæssig Hjærteaktion og Trykfald. Kort efter stod Hjærtet stille.

## Theobrominforsøg.

Forsøg VII. Kanin Vægt 2425 Gram. Aorta blev underbundet 7' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	78	112	
0'30'' — 1'	77	111	0'30''—0'50'' inj. 10 Mgr. Theobromin
1' — 1'30''	82	84	
1'30'' — 2'	87	77	
2' — 2'30''	87	77	2'20''—2'50'' inj. 5 Mgr. Theobromin
2'30'' — 3'	88	52	
3' — 3'30''	88	40	
3'30'' — 4'	90	35	3'40''—4'15'' inj. 0,1 Mgr. Strophanthin
4' — 4'30''	89	31	
4'30'' — 5'	89	30	
5' — 5'30''	1)	30	
5'30'' — 6'	44	29	
6' — 6'30''	45	27	
6'30'' — 7'	45	31	
7' — 7'30''	51	41	
7'30'' — 8'	50	35	
8' — 8'30''		15	

Herefter Stilstand af Hjærtet.

Forsøg VIII. Kanin Vægt 2475 Gram. Aorta blev underbundet 18' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	97	114	
0'30'' — 1'	97	114	

1) Pulsen blev pludselig dikrot, derefter fremkom den formindskede Pulsfrekvens.



	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
1' — 1'30''	97	114		1' — 1'10'' inj. 0,5 Mgr. Theobromin
1'30'' — 2'	98	114		
2' — 2'30''	98	114		2'20'' — 2'35'' inj. 0,5 Mgr. Theobromin
2'30'' — 3'	99	114		
3' — 3'30''	100	114		
3'30'' — 4'	100	114		3'50'' — 4'10'' inj. 1 Mgr. Theobromin
4' — 4'30''	101	114		
4'30'' — 5'	103	113		
5' — 5'30''	103	112		
5'30'' — 6'	104	112		5'55'' — 6'15'' inj. 1 Mgr. Theobromin
6' — 6'30''	105	110		
6'30'' — 7'	106	105		
7' — 7'30''	107	103		
7'30'' — 8'	107	103		
8' — 8'30''	108	102		8' — 8'15'' inj. 1 Mgr. Theobromin
8'30'' — 9'	109	98		
9' — 9'30''	109	96		
9'30'' — 10'	109	96		
10' — 10'30''	110	96		10'10'' — 10'20'' inj. 2 Mgr. Theobromin
10'30'' — 11'	111	93		
11' — 11'30''	111	91		
11'30'' — 12'	112	90		11'55'' — 12'10'' inj. 2 Mgr. Theobromin
12' — 12'30''	113	87		
12'30'' — 13'	113	82		
13' — 13'30''	114	80		
13'30'' — 14'	114	80		
14' — 14'30''	115	76		14' — 14'30'' inj. 5 Mgr. Theobromin
14'30'' — 15'	121	63		
15' — 15'30''	126	52		

Herefter blev Hjärteaktionen arytmsk, og Blodtrykket faldt stærkt; der blev injiceret 0,05 Mgr. Strophantin (paa dette Tidspunkt var Blodtrykket faldet til 38 Mm.), og Hjärteaktionen blev herefter noget regelmæssigere; der blev atter injiceret 0,05 Mgr. Strophantin; Hjärteaktionen blev nu regelmæssig, Pulsfrekvensen var 107 i 30'', og Blodtrykket steg til 40 Mm. Kort Tid efter faldt imidlertid Blodtrykket, og Hjärtet stod stille.

**Diuretinforsøg.**

Forsøg IX. Kanin Vægt 2100 Gram. Aorta blev underbundet 10' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
0' — 0'30''	75	42		
0'30'' — 1'	74	42		
1' — 1'30''	74	42		
1'30'' — 2'	76	42		1'30'' — 2' inj. 2 Ctgr. Diuretin
2' — 2'30''	91	42		
2'30'' — 3'	96	39		
3' — 3'30''	104	36		
3'30'' — 4'	103	35		3'40'' — 4'15'' inj. 2 Ctgr. Diuretin
4' — 4'30''	103	26		
4'30'' — 5'	96	19		
5' — 5'30''	90	16		
5'30'' — 6'	83	10		
6' — 6'30''	73	5		
6'30'' — 7'	70	2		

Herefter stod Hjærtet stille.

Forsøg X. Kanin Vægt 2340 Gram. Aorta blev underbundet 16' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
0' — 0'30''	75	78		
0'30'' — 1'	74	78		
1' — 1'30''	74	78		1' — 1'10'' inj. 1 Mgr. Diuretin
1'30'' — 2'	74	78		
2' — 2'30''	74	78		2' — 2'10'' inj. 1 Mgr. Diuretin
2'30'' — 3'	74	78		

	Puls- frekvens	Blodtryk		
		Mm.		
3' — 3'30''	75	79		
3'30'' — 4'	75	80		3'40''—3'50'' inj. 2 Mgr. Diuretin
4' — 4'30''	76	80		
4'30'' — 5'	77	82		
5' — 5'30''	78	83		5'—5'10'' inj. 2 Mgr. Diuretin
5'30'' — 6'	79	83		
6' — 6'30''	82	82		
6'30'' — 7'	81	81		6'30''—6'45'' inj. 2 Mgr. Diuretin
7' — 7'30''	83	77		
7'30'' — 8'	82	75		
8' — 8'30''	83	74		8'5''—8'15'' inj. 2 Mgr. Diuretin
8'30'' — 9'	84	70		
9' — 9'30''	84	66		
9'30''—10'	85	65		9'55''—10'5'' inj. 2 Mgr. Diuretin
10' —10'30''	85	63		
10'30''—11'	85	58		
11' —11'30''	85	57		11'10''—11'20'' inj. 2 Mgr. Diuretin
11'30''—12'	87	56		
12' —12'30''	87	53		
12'30''—13'	87	53		12'45''—13' inj. 10 Mgr. Diuretin
13' —13'30''	98	56		
13'40''—14'	104	55		
14' —14'30''	109	55		14'5''—14'15'' inj. 10 Mgr. Diuretin
14'30''—15'	103	47		
15' —15'30''	104	43		
15'30''—16'	102	41		15'55''—16'10'' inj. 10 Mgr. Diuretin
16' —16'30''	103	40		
16'30''—17'	90	43		
17' —17'30''	90	43		

Hjærteaktionen begyndte herefter at blive uregelmæssig. Efter Injektion af 0,05 Mgr. Strophanthin blev Hjærteaktionen stærkt arytmsk og Blodtrykket uregelmæssig svingende; efter at der yderligere var injiceret 0,05 Mgr. Strophanthin, stod Hjærtet efter kort Tids Forløb stille.



Forsøg XI. Kanin Vægt 2820 Gram. Aorta blev underbundet 8' før Maalingens Begyndelse.

	Puls- frekvens	Blodtryk	
		Mm.	
0' — 0'30''	68	122	
0'30''— 1'	67	122	
1' — 1'30''	66	121	1'— 1'25'' inj. 2 Mgr. Diuretin
1'30''— 2'	68	120	
2' — 2'30''	68	118	
2'30''— 3'	69	118	2'30''—3'30'' inj. 2 Mgr. Diuretin
3' — 3'30''	68	116	
3'30''— 4'	69	114	
4' — 4'30''	70	113	4'15''—4'30'' inj. 2 Mgr. Diuretin
4'30''— 5'	70	111	
5' — 5'30''	71	106	5'20''— 5'40'' inj. 2 Mgr. Diuretin
5'30''— 6'	72	104	
6' — 6'30''	72	99	
6'30''— 7'	73	94	
7' — 7'30''	72	93	
7'30''— 8'	74	93	
8' — 8'30''	1)	91	8'—8'15'' inj. 10 Mgr. Diuretin
8'30''— 9'	1)	82	
9' — 9'30''	38	67	
9'30''—10'	38	65	
10' —10'30''	37	63	10'15''—10'35'' inj. 10 Mgr. Diuretin
10'30''—11'	38	62	
11' —11'30''	38	59	
11'30''—12'	38	46	
12' —12'30''	38	44	12'25''—12'40'' inj. 10 Mgr. Diuretin
12'30''—13'	38	42	
13' —13'30''	38	40	
13'30''—14'	38	35	
14' —14'30''	37	30	
14'30''—15'	37	29	
15' —15'30''	37	29	15'20''—15'35'' inj. 10 Mgr. Diuretin
15'30''—16'	36	29	

1) Paa Grund af Kurvens Uregelmæssighed ved Overgangen til den ringere Pulsfrekvens kan en nøjagtig Tælling ikke udføres her.

18' og 20'20" injiceredes 2 Ctgr. Diuretin, uden at Blodtrykket forandredes, hvorimod Pulsfrekvensen forøgedes noget; 21'40" injiceredes 0,05 Mgr. Strophanthin og 23' samme Dosis; 2 Minuter efter den sidste Injektion begyndte Trykket at voxe og steg til 44 Mm., paa hvilket Punkt det holdt sig et Minut; der injiceredes nu atter 0,05 Mgr. Strophanthin; Trykket faldt herefter hurtigt, og efter faa Minuters Forløb stod Hjærtet stille.

Forsøgene vise, at saavel Coffein som Theobromin paa det isolerede Hjærte udøve en stærk og karakteristisk Virkning, som rammer saavel Pulsfrekvensen som Blodtrykket. Ved nærmere at gennemgaa Forsøgene vil man se, at de Forandringer, som fremkaldes ved det ene Stof, ere nøjagtig af samme Art som de, der fremkaldes ved det andet, saavel med Hensyn til Pulsfrekvensen som til Blodtrykket. Den Virkning, som Theobromin udøver paa det isolerede Hjærte, er altsaa ganske af samme Art som den, der fremkaldes af Coffein. Vi kunne saaledes behandle begge Stoffer under ét.

Hvad først Pulsfrekvensen angaar, viser det sig i alle Forsøg, at Theobromin og Coffein fremkalde en forøget Pulsfrekvens, og at selv meget smaa Mængder af de nævnte Stoffer formaa at fremkalde denne Virkning. I Forsøg III fremkalder saaledes 0,5 Mgr. Coffein, i Forsøg VIII 0,5 Mgr. Theobromin en forøget Pulsfrekvens; i Forsøg X fremkalder 1 Mgr. Diuretin og 0,5 Mgr. Theobromin ingen Forøgelse af Pulsfrekvensen, hvorimod en saadan træder tydelig frem ved den dobbelte Dosis. Endvidere viser det sig, at hver gentagen Injektion af de nævnte Stoffer yderligere forøger Pulsfrekvensen. Ville vi saaledes betragte Forsøg II, finde vi følgende Tal for Pulsfrekvensen i et halvt Minut:

Ved Forsøgets Begyndelse . . . . .	57
Efter Injektion af . . . . . 2 Mgr. Coffein	60
— yderligere Injektion af 2 Mgr. —	64—65
— — — — 2 Mgr. —	81
— — — — 2 Mgr. —	87—88,

og lignende Forhold ville findes ved alle Forsøgene.

Den oprindelige Pulsfrekvens, samt den største Pulsfrekvens, der opnaaedes i de enkelte Forsøg, og de Doser, ved hvilke denne blev fremkaldt, findes sammenstillede i følgende Tabel:

Forsøg Nr.	Oprindelig Frekvens	Efter Coffein eller Theobromin		Frekvens- forøgelse
		Dosis	Frekvens	
I	70	5 Mgr. Coffein	80	14 pCt.
II	57	8 — —	88	58 —
III	87	5 — —	102	17 —
IV	77	14 — —	107	39 —
V	71	4 — —	82	15 —
VI	61,5	9 — —	71	15 —
VII	78	15 — Theobromin	90	15 —
VIII	97	13 — —	126	30 —
IX	75	20 — Diuretin	104	39 —
X	74	34 — —	109	47 —
XI	68	18 — —	74	9 —

I to Forsøg (IX og X) viste der sig efter Injektion af betydelige Mængder Diuretin (i det ene Tilfælde 40 Mgr., i det andet 44 Mgr.) mod Slutningen, efter at Blodtrykket var faldet stærkt, nogen Formindskelse af Pulsfrekvensen. Det kan ikke forbyse, at der i disse Tilfælde, hvor Forgiftningen var skredet langt frem og Hjærtarbejdet var nedsat til en ringe Brøkdels af det oprindelige, mod Slutningen optræder nogle mindre Uregelmæssigheder for Pulsfrekvensens Vedkommende; dog vækker den Omstændighed, at begge disse Forsøg ere anstillede med Diuretin, den Formodning, der ogsaa — som det senere vil ses — bekræftes ved andre Ejendommeligheder ved Diuretin-forsøgene, at Salicylsyren, som i mindre Doser synes ganske uvirksom, ved større Doser muligvis udfolder en særlig Virkning paa Hjærtet. En egen Stilling indtager Forsøg XI; ved dette Forsøg arbejdede Hjærtet ikke som ved de øvrige Forsøg med ligestore Kontraktioner, men Blodtrykskurven viste, at stær-

kere og svagere Kontraktioner vexlede, saaledes at der efter hver stærkere fulgte en svagere, efter denne atter en stærkere o. s. v.; da hver af de svagere Kontraktioner begyndte, før den nærmest foregaaende stærke Kontraktion kunde regnes for afsluttet, d. v. s. før den nedadløbende Del af den Kurve, som tegnedes af den stærke Kontraktion, var naaet i Niveau med det Punkt, ved hvilket dens opadløbende Del begyndte, fik Blodtrykskurven en ejendommelig, dikrot Karakter. Efter Injektion af 6 Mgr. Diuretin svandt dette Udseende pludselig, og Hjertet arbejdede regelmæssig; efter Injektion af 18 Mgr. blev Kontraktionerne atter uregelmæssige, der optraadte igen den tidligere omtalte Ejendommelighed, og Kurven fik atter en dikrot Karakter; derpaa faldt den lille Kontraktion bort, og Hjertet arbejdede videre med den halve Frekvens; efter at der yderligere var injiceret 3 Ctgr. Diuretin, tiltog Pulsfrekvensen atter. Den her forekommende Overgang til halv Frekvens staar ganske isoleret, i intet andet Forsøg har jeg efter Injektion af Theobromin eller Coffein iagttaget noget lignende; det maa vel antages, navnlig da Hjertevirksomheden, før Injektionen begyndte, viste de omtalte Uregelmæssigheder, at individuelle Ejendommeligheder, Sygdom eller lignende Faktorer her have gjort sig gældende; da Forsøget er anstillet med Diuretin, er det jo heller ikke umuligt, at Salicylsyren kan have spillet en Rolle; Forsøget kan saaledes ikke siges at afkræfte de ved alle de andre Forsøg fundne Resultater, med hvilke dets første Del ogsaa stemmer fuldstændig overens.

Den omtalte Virkning paa Pulsfrekvensen kunde skyldes en af de paagældende Stoffer fremkaldt Irritation af de accelererende Hjærtenganglier, saaledes at denne blev stærkere og stærkere, naar Dosis forøgedes, eller den kunde skyldes en Læmning af de hæmmende Hjærtenganglier, som tiltog med forøget Dosis. Det er nu for det første ikke sandsynligt, at et Stof som Coffein, der fremkalder en stærkt udtalt forøget Irritabilitet af andre nervøse Væv, allerede i meget smaa Doser skulde virke



lammende paa Hjærtets nervøse Elementer; ikke heller vilde man sandsynligvis, naar Dosis Gang efter Gang forøgedes, faa en saa konstant voxende Pulsfrekvens ved en fremadskridende Lamning af de hæmmende Hjærtenganglier, man vilde her efter al Sandsynlighed hurtig komme til en Grænse. Da desuden Johannsen<sup>1)</sup> har vist, at Coffein ogsaa hos atropiniserede Dyr (hvor altsaa de hæmmende Hjærtenganglier er lammede) fremkalder forøget Pulsfrekvens, og Wagner<sup>2)</sup> har paavist, at Vagusirritation fremkalder Hjærtetilstand ogsaa hos Dyr, paa hvilke der er injiceret Coffein, kan der vel næppe være Tvivl om, at den forøgede Pulsfrekvens, som fremkaldes af Coffein, beror paa en Irritation af Hjærtets accelererende nervøse Apparat, samt at Theobromin virker ganske paa samme Maade.

Hvad Blodtrykket angaar, falde Forsøgene i to Grupper; i Forsøgene I, V, VI, VII, VIII, IX og XI frembringer første Injektion strax et Fald af Blodtrykket og hver senere Injektion et yderligere Trykfald; i Forsøgene II, III, IV og X fremkommer derimod fra Begyndelsen en ringe Trykstigning (2—5 Mm.) og først herefter, ved forøget Injektion af de paagældende Stoffer, Trykfald, hvorefter Forsøgene forløbe som de i den første Gruppe.

Ville vi undersøge Grunden til denne Forskel, se vi, at denne ikke kan søges i, at der ved Forsøgene i den sidstnævnte Gruppe er injiceret mindre Mængder af de paagældende Stoffer end ved Forsøgene i den førstnævnte; i Forsøg II finde vi saaledes en Trykstigning efter 2 Mgr. Coffein, hvorimod vi i Forsøgene I og V finde Trykfald efter 1 Mgr. Coffein; i Forsøg X se vi Trykstigning efter 4 Mgr. Diuretin, hvorimod i Forsøg XI Trykket falder efter 2 Mgr. Diuretin og i Forsøg VIII bliver uforandret efter 0,5 Mgr. Theobromin.

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c.

Efter Injektion af tilstrækkelige Mængder af de paagældende Stoffer finde vi imidlertid konstant et Fald af Blodtrykket. Da Modstanden er forbleven uforandret, betyder dette Blodtryksfald — som jeg har udviklet i min tidligere Afhandling — at der fra Hjærtet i en Tidsenhed uddrives mindre Blod end før Injektionen af det paagældende Stof, idet Blodtrykket dengang var højere. Heraf følger, at den Blodmængde, som Hjærtet ved hver enkelt Kontraktion uddriver, maa være formindsket i ikke ringe Grad; Pulsfrekvensen er jo nemlig — som tidligere paavist — i alle disse Tilfælde forøget; blev der derfor ved hver Hjærtekontraktion uddrevet den samme Blodmængde, som før Injektionen af de nævnte Stoffer, vilde der i en Tidsenhed passere mere Blod igennem Hjærtet end før Injektionen, og Blodtrykket maatte stige. Formindskedes den ved hver Kontraktion uddrevne Blodmængde i samme Forhold, som Pulsfrekvensen tiltog, vilde Trykket blive uforandret — alt af ovennævnte Grund, at ved konstant Modstand maa Trykket blive uforandret, naar der i en Tidsenhed uddrives samme Mængde Blod af Hjærtet, medens Trykket vil stige eller falde, hvis Blodmængden forøges eller formindskes. Ved en tilstrækkelig Dosis Coffein eller Theobromin formindskes altsaa i betydelig Grad Hjærtets Slagvolumen, d. v. s. den Blodmængde, som udtømmes ved en Hjærtekontraktion.

Aarsagen til det omtalte Trykfald maa — da en Indflydelse fra Centralnervesystemets Side ved mine Forsøg er udelukket — søges i de omtalte Giftes Virkning paa selve Hjærtet, men den Del af Hjærtet, som herved angribes, maa være en anden end den, ved hvis Paavirkning Forøgelsen af Pulsfrekvensen fremkommer, idet disse to Faktorer, Blodtryksfaldet og den forøgede Pulsfrekvens — saaledes som det vil ses af Forsøgene og senere udførlig blive paavist — ikke optræde samtidig og ikke ved forøgede Doser tiltage med samme Intensitet, hvad man maatte vente, hvis de skyldtes en Paavirkning af samme Sted i Hjærtet. Aarsagen til den stærke Formindskelse af

Hjærtets Slagvolumen og det herved bevirkede Blodtryksfald maa efter min Formening søges i en direkte Virkning af de paagældende Gifte paa Hjærtemuskulaturen; herfor taler for det første, at Johannsen efter subcutan Injektion af Coffein paa Frøer kunde paavise, at Hjærtets anatomiske Struktur var bleven ødelagt — Coffein virker altsaa direkte paa Hjærtemuskulaturen. Indvidere taler herfor den Omstændighed, at det ved mine Forsøg i en Del Tilfælde, hvor Blodtrykket var faldet stærkt paa Grund af Coffein- eller Theobromininjektion, atter lykkedes at hæve Blodtrykket ved Strophanthin, et Stof, der — ligesom de øvrige til Digitalingruppen hørende Stoffer — udøver en specifik Virkning paa Hjærtemuskulaturen. Vi blive altsaa ved disse Overvejelser førte til den Antagelse, at Coffein og Theobromin angribe dels de accelererende Hjærtenganglier, dels selve Hjærtemuskulaturen og ville nu undersøge, hvorledes denne Antagelse stemmer med Forsøgene. Vi ville først nærmere betragte Forsøg III, af hvilket jeg for at lette Oversigten her atter skal anføre Begyndelsen.

	Pulsfrekvens	Blodtryk
Normalbestemmelse . . . .	87	111 Mm.
inj. 0,5 Mgr. Coffein . . . .	88	111 —
	89	112 —
inj. 0,5 Mgr. Coffein . . . .	89	112 —
	90	112 —
	91	113 —
inj. 1 Mgr. Coffein . . . .	92	113 —
	93	113 —
	94	113 —
inj. 1 Mgr. Coffein . . . .	95	113 —
	97	111 —
	97	109 —



Efter første Injektion ses forøget Pulsfrekvens og Stigning af Blodtrykket, og begge disse Faktorer forøges yderligere efter 2den Injektion; efter 3die Injektion forøges Pulsfrekvensen, men Blodtrykket holder sig uforandret; vi have altsaa her det tidligere omtalte Tilfælde: der passerer ligesaa meget Blod igennem Hjærtet nu som umiddelbart før den sidste Injektion, men da Frekvensen er tiltaget, maa den ved hver Hjærtekontraktion uddrevne Blodmængde  $\alpha$ : Hjærtets Slagvolumen være formindsket i samme Forhold, som Frekvensen er tiltaget. Efter 4de Injektion tiltager Pulsfrekvensen, men Blodtrykket bliver lavere; den ved hver Kontraktion uddrevne Blodmængde er saaledes efter den sidste Injektion aftaget saa stærkt, at der trods den forøgede Pulsfrekvens ikke nu i en Tidsenhed uddrives saa meget Blod af Hjærtet som tidligere. Da den omtalte Virkning paa Hjærtemuskulaturen, hvorved Hjærtets Slagvolumen formindskes, først efter 4de Injektion har naaet en saadan Grad, at den har formaaet at fremkalde et Fald af Blodtrykket, medens efter 3die Injektion Hjærtets Slagvolumen kun er formindsket i samme Forhold, som Pulsfrekvensen er forøget, saa at Trykket er forblevet uforandret, ligger det nær at antage, at Virkningen af de paagældende Stoffer paa Hjærtemuskulaturen ved de foregaaende Injektioner enten slet ikke eller kun i ringe Grad har gjort sig gældende; der fremkommer altsaa den Mulighed, at det er den forøgede Pulsfrekvens, som ved dette ligesom ved de andre Forsøg, som forløb paa lignende Maade, har fremkaldt den ringe Blodtryksforøgelse efter de første Injektioner. Vi komme derfor til Spørgsmaalet om, hvorvidt forøget Pulsfrekvens kan give forhøjet Blodtryk. Da de Undersøgelser, som ere anstillede angaaende dette Spørgsmaal, findes sammenstillede hos Tigerstedt<sup>1)</sup>, skal jeg ikke gaa nærmere ind herpaa, men kun anføre det utvivlsomt korrekte

---

<sup>1)</sup> Blodomloppets fysiologi, 2den Del, pg. 37, 1890, se ogsaa Lehrbuch der Physiologie des Menschen, I, pg. 184, 1897.



Resultat, hvortil denne Forfatter kommer, nemlig, at hvis der i de store Vener findes en stor Blodmængde, som kun venter paa at faa Plads i Hjærtet, og hvis Modstanden i det arterielle System er tilstrækkelig stor, kan en forøget Pulsfrekvens fremkalde en betydelig Trykstigning — ellers ikke. De to anførte Betingelser maa — endog i ualmindelig høj Grad — siges at være til Stede ved mine Forsøg; Arterierne i Legemet have jo nemlig, da de ere ude af Forbindelse med Hjærtet, tømt hele deres Indhold over i Venerne, og disse staa derfor struttende fulde af Blod, beredte til, naarsomhelst det skulde være nødvendigt, at være til Disposition for Hjærtet. Endvidere vil jo hele den fra venstre Hjærte udpumpede Blodmængde drives igennem den ene *a. carotis* og herefter møde en mekanisk Modstand, der indstilles saaledes, at der fremkommer et betydeligt arterielt Tryk. Da altsaa begge de nævnte Betingelser forefindes, kan den forøgede Pulsfrekvens fremkalde en Trykstigning; det forekommer mig derfor naturligst at antage, at den ringe Forøgelse af Blodtrykket (2—5 Mm.), som viser sig i nogle af Forsøgene efter meget smaa Mængder af Coffein og Theobromin skyldes den forøgede Pulsfrekvens, idet den anden Virkning af de paagældende Gifte, Formindskelsen af Hjærtets Slagvolumen, ved disse Forsøg enten overhovedet ikke er fremkommen ved de meget smaa Doser eller kun har gjort sig gældende i ringe Grad.

Ogsaa et andet Forhold taler for denne Anskuelse; vilde man forklare Trykstigningen paa anden Maade, maatte man vel antage, at Hjærtets Slagvolumen ved meget smaa Doser kunde tiltage, men i dette Tilfælde maatte man vente, at Amplituderne af Hjærtekontraktionerne, saaledes som disse optegnes af Manometeret, vilde tiltage i Højde under Trykstigningen; dette var ikke Tilfældet, i de tre Tilfælde viste der sig endog en ringe Formindskelse af Amplituderne under Trykstigningen.

Nogle Uregelmæssigheder fra det her skildrede Forløb viste Forsøg X. Efter at Forsøget i 12 Minuter var forløbet som

sædvanlig og der i alt var injiceret 14 Mgr. Diuretin, frembragte Injektion af 10 Mgr. Diuretin en Trykstigning paa 3—4 Mm., men samtidig en ganske ualmindelig stærk Forøgelse af Frekvensen fra 87 til 104—109; det er her rimeligst at antage, at Hjærtets Slagvolumen ved denne store Dosis ikke er bleven formindsket i samme Forhold, som Pulsfrekvensen er bleven forøget; dette bekræftes ved, at den paafølgende Injektion af 10 Mgr. Diuretin uden at forandre Frekvensen fremkalder et Blodtryksfald fra 55 til 44 Mm.; en yderligere Injektion af 10 Mgr. Diuretin bringer Trykket til at stige 3 Mm., medens samtidig Pulsfrekvensen formindskes en Del; jeg er mest tilbøjelig til her at se en Virkning af den ret betydelige Mængde Salicylsyre, der efterhaanden var bleven injiceret ved dette Forsøg.

I Forsøg V arbejdede Hjærtet ikke ganske regelmæssig, idet Blodtrykket, som Tallene udvise, ved Forsøgets Begyndelse ikke var konstant, men faldt langsomt. Den første Injektion af 0,5 Mgr. Coffein har hverken Indflydelse paa Tryk eller Pulsfrekvens, da den gentages, viser der sig en Forøgelse af Pulsfrekvensen, hvad der ligeledes finder Sted ved hver senere Injektion; derimod finder man først efter Injektion af 7—10 Mgr. Coffein et tydeligt Trykfald. Paa Grund af de omtalte Uregelmæssigheder ved Begyndelsen er det vanskeligt at drage sikre Slutninger af dette Forsøg, men det illustrerer tydeligere end noget andet Forsøg, hvor stor Forskel der kan findes mellem den Dosis (1 Mgr.), som fremkalder Forøgelse af Pulsfrekvensen, og den Dosis (7—10 Mgr.), som er nødvendig for at fremkalde et Trykfald.

Som det vil ses af Forsøgene, er der ved de fleste af disse undersøgt, hvilken Indflydelse Strophanthin udøver paa Hjærtet, naar Blodtrykket efter Injektion af Coffein eller Theobromin er faldet stærkt. Det viste sig, at der i 4 Tilfælde ved Strophanthin blev frembragt en ret betydelig Trykstigning, saaledes i

Forsøg I 4 Mm., i Forsøg II 12 Mm., i Forsøg VII 10 Mm., og i Forsøg XI 15 Mm. I Forsøgene IV og VIII var Trykforøgelsen ringere, henholdsvis 1 og 2 Mm.; endvidere viste Strophanthin saavel i Forsøg VIII som i Forsøgene III og VI en tydelig Virkning paa den arhythmiske, uregelmæssige Hjærteaktion, idet Hjærtet bragtes til atter at arbejde regelmæssig med egale Kontraktioner. Den Tid, som efter Injektion af Strophanthin hengaar, før dette Stof gør sin Virkning gældende, viste sig ved alle Forsøgene at være en Del længere end den Tid, som forløber, inden Virkningen af Coffein- eller Theobromininjektion lader sig konstatere.

Strophanthin er altsaa i Stand til i Tilfælde, hvor Blodtrykket paa Grund af Coffein- eller Theobrominforgiftning er faldet, at frembringe den Virkning<sup>1)</sup>, som er karakteristisk for de til Digitalingruppen hørende Stoffer, idet Blodtrykket stiger og en uregelmæssig, arhytmisk Hjærteaktion bliver regelmæssig. Rigtigheden af dette Resultat svækkes ikke ved den Omstændighed, at Strophanthin i nogle Tilfælde ingen Trykstigning fremkaldte, thi for det første kan den Hjærteintoxikation, som var frembragt af Coffein eller Theobromin, have været saa betydelig, at Strophanthin ikke var i Stand til at fremkalde sin karakteristiske Virkning; dernæst er det i enkelte Tilfælde muligt, at den injicerede Strophanthinmængde har været for stor, og at Hjærtet derfor straks er gaaet over i den sidste Fase af Strophanthinvirksomheden (se saaledes Forsøg V).

Jeg skal paa dette Sted meddele et Forsøg (XII), som ikke findes anført i Forsøgsprotokollen, da Hjærtet fra Begyndelsen arbejdede noget uregelmæssig; her fremkaldte Theobromininjektion endnu stærkere Uregelmæssigheder, idet Rækker af stærkere Kontraktioner stadig vekslede med Rækker af svagere; efter at der i alt var injiceret 7 Mgr. Theobromin, blev Hjærteaktionen regelmæssig, og Blodtrykket holdt sig i længere Tid konstant paa 28 Mm.; efter Injektion af 0,15 Mgr. Strophanthin fordelt paa 3 Doser steg Blodtrykket

<sup>1)</sup> Angaaende Virkningen af de til Digitalingruppen hørende Stoffer paa det isolerede Pattedyrhjærte se min tidligere Afhandling pag. 92.



til 49 Mm. og holdt sig paa denne Højde i 5 Minuter; først efter at der yderligere var injiceret 0,1 Mgr. Strophanthin, faldt Trykket, og der indtraadte Hjærtetilstand.

Vi have altsaa set, at det af Coffein og Theobromin fremkaldte Blodtryksfald beror paa, at Hjærtets Slagvolumen — sikkert paa Grund af de nævnte Stoffers Virkning paa Hjærtemuskulaturen — formindskes stærkt. Ved derpaa at injicere Strophanthin kan man bringe Blodtrykket til atter at stige. Som bekendt har Schmiedeberg for Frøhjærtets Vedkommende paavist, at den Virkning, som fremkaldes af de til Digitalin-gruppen hørende Stoffer, beror paa, at Hjærtemusklens Elasticitet forøges, en Opfattelse, som efter mine Forsøg<sup>1)</sup> synes at kunne overføres til at gælde ogsaa for Pattedyrhjærtets Vedkommende. Da Coffein og Theobromin fremkalde et Fald af Blodtrykket paa Grund af deres Indvirkning paa Hjærtemuskulaturen, og da Blodtrykket herefter ved Strophanthin, som forøger Hjærtemusklens Elasticitet, atter kan hæves, ligger det nær at antage, at de Virkninger paa Hjærtemuskulaturen, som frembringes af Coffein og Theobromin paa den ene Side og af Strophanthin paa den anden Side, ere af modsat Natur og at Coffeinets og Theobrominets Virkning altsaa beror paa, at disse Stoffer fremkalde en formindsket Elasticitet eller forøget Stivhed af Hjærtemuskulaturen. Denne Anskuelse bestyrkes i høj Grad, naar vi se hen til den Virkning, Coffein og Theobromin udøve paa de øvrige tværribede Muskler. Det er med Hensyn til Forholdene hos Frøen paavist af Johannsen<sup>2)</sup> for Coffeinets og af Filehne<sup>3)</sup> for Theobrominets Vedkommende, at disse Stoffer fremkalde en ejendommelig Stivhed af Musklerne (stærkest udtalt hos *rana temporaria*, men dog ogsaa tydelig hos *rana esculenta*); hos varmblodige Dyr fremkalder efter

<sup>1)</sup> I. c.

<sup>2)</sup> I. c.

<sup>3)</sup> Archiv f. Anatomie und Physiol. Physiol. Abtheil. 1886, p. 72.



Johannsen Coffein og efter v. Schroeder<sup>1)</sup> Theobromin en lignende Muskelstivhed. Denne Stivhed vil efter Johannsen og Schmiedeberg paa den ene Side lette Musklernes Overgang til den kontraherede Stilling, men maa paa den anden Side forhindre, at Musklerne efter Kontraktionen slappes fuldstændig, d. v. s. Musklernes Elasticitet er formindsket. Da Hjertemusklen, som Johannsen for Frøhjærtets Vedkommende har paavist, ved Coffeinpaavirkning undergaar ganske lignende Strukturforandringer som de øvrige tværstribede Muskler, er det i højeste Grad sandsynligt, at Hjertemusklen forholder sig som disse, d. v. s. at dens Elasticitet ved Paavirkning af de omtalte Stoffer formindskes. Naar af denne Grund Hjærtets Evne til at slappes, d. v. s. til at udvide sig under Diastole formindskes, maa Hjærtets Slagvolumen aftage, men det er netop dette Resultat, til hvilket Forsøgene have ført os. Naar det antages, at Hjertemusklens Elasticitet ved Coffein og Theobromin formindskes, forstaas det altsaa let, at de til Digitalin-gruppen hørende Stoffer ved under disse Forhold at forøge Hjertemusklens Elasticitet formaa at fremkalde et forøget Blodtryk. Det er imidlertid indlysende, at denne Virkning ikke kan ventes i alle Tilfælde; har Coffein eller Theobrominet fremkaldt dyberegaaende Forandringer af Hjertemuskulaturen, vil dennes Elasticitet ikke kunne forøges ved Strophanthin eller lignende Stoffer.

Den eneste Undersøger, som hidtil har beskæftiget sig med de omtalte Stoffers Virkning paa isolerede Pattedyrhjærter er Hedbom<sup>1)</sup>, som har undersøgt Coffeinets Virkning paa Katte- og Kaninhjærter med Benyttelse af Langendorffs Methode; denne bestaar som bekendt i, at man paa et umiddelbart efter Døden udskaaet, stillestaaende Hjærte indbinder en Kanyle i Aorta og herigennem under Tryk leder Blod til *aa. coronariæ*;

<sup>1)</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 24, p. 201.

<sup>2)</sup> l. c.

Hjærtet vil da atter udføre rhythmiske Kontraktioner; noget virkeligt Hjærtearbejde bliver der jo ved denne Methode ikke Tale om, da Hjærteventriklerne under Forsøget ere blodtomme. Hedbom observerede ved sine Forsøg Pulsfrekvensen og Hjærtespidens Exkursioner (Amplituderne); han fandt, at Pulsfrekvensen forøgedes og Amplituderne tiltoge i Størrelse efter Indvirkning af Coffein; endvidere fandt han, at Blodets Cirkulationshastighed gennem *aa. coronariæ* ofte tiltog betydelig. Uagtet jeg meget vel indser, at Langendorffs Methode ved mange farmakologiske Spørgsmaal vil kunne give vigtige Oplysninger, maa jeg dog udtale som min Formening, at man, naar Forsøg med paa normal Maade arbejdende, isolerede Hjærter give andre Resultater end dem, som faas ved at betragte Bevægelserne af de blodtomme, efter Langendorffs Methode isolerede Hjærter, ikke kan antage, at de sidste give et Billede af de naturlige Forhold, en Anskuelse, som jeg — efter Slutningsudtalelserne i Hedboms Afhandling — tror, at denne Forfatter vil finde berettiget.

Vi ville herefter undersøge, hvorvidt de Resultater, vi have fundet for det isolerede Hjærtes Vedkommende, ogsaa vise sig gældende, naar man injicerer de paagældende Stoffer paa Dyr med normalt Kredsløb. Leven, Johannsen, Aubert og Wagner have — som omtalt i Indledningen — alle fundet forøget Pulsfrekvens ved passende Doser Coffein injicerede subcutant eller intravenøst; dette Resultat stemmer for saa vidt jo særdeles godt med mine Resultater; imidlertid have disse Forfattere gennemgaaende anvendt meget store Coffeindoser, og det anførte Resultat — Coffein fremkalder forøget Pulsfrekvens — er langt fra konstant, navnlig gælder dette for de Forsøg, som ere anstillede med mindre Doser. Hos Aubert træder dette særdeles tydeligt frem i et Tilfælde (Forsøg XXVII), hvor der injiceredes forholdsvis smaa Mængder (10 Ctgr. pr. Dosis intravenøst paa en Hund, som vejede 9280 Gram); Pulsfrekvensen

blev her ved de første Injektioner formindsket, og først efter at der i alt var injiceret 50 Ctgr. Coffein, viste der sig forøget Pulsfrekvens. Wagners Forsøg viste, at Pulsfrekvensen efter mindre Coffeindoser (indtil 4 Ctgr. pr. Kilo subcutant injiceret) med overvejende Hyppighed blev formindsket. Ved større Doser (6 Ctgr. pr. Kilo og mere) fandt han derimod forøget Pulsfrekvens. Wagner bemærker, at man som Grund til den formindskede Pulsfrekvens, der i de fleste Tilfælde optræder efter smaa Coffeindoser kunde antage, at Coffein i mindre Doser fremkaldte en (central eller perifer) Vagusirritation, der ved større Doser blev overkompenseret af en af Coffeinets fremkaldt stærkere Irritation af Hjærtets excitomotoriske Apparat, men hans Forsøg over disse Spørgsmaal have ikke givet ham faste Holdepunkter for denne Antagelse. Ved en Række Forsøg, jeg har udført paa Kaniner, er jeg kommen til Resultater, som fuldstændig stemme overens med de nævnte Forfatteres, og kan saaledes kun bekræfte disse; ved intravenøs Injektion af mindre Mængder Coffein (1—2 Ctgr. pr. Kanin af Vægt c. 2 Kilo) saa jeg undertiden strax en forøget Pulsfrekvens; som Regel bevirkede imidlertid Injektion af en ringe Mængde Coffein, at Frekvensen formindskedes; i et enkelt Tilfælde var denne Formindskelse endog meget betydelig, idet Pulsfrekvensen, som ved Forsøgets Begyndelse var 95, i 30" efter Injektion af 22 Mgr. Coffein faldt til 41; først efter Injektion af 65 Mgr. steg Frekvensen til 112. Efter intravenøs Injektion af større Mængder Coffein (5—10 Ctgr. pr. Kanin) viste der sig konstant en forøget Pulsfrekvens, men Forholdene svarede heller ikke nu ganske til, hvad man efter Forsøgene paa isolerede Hjærter kunde vente, idet i flere Tilfælde Pulsfrekvensen efter yderligere Injektion af Coffein blev noget formindsket og først, naar der injiceredes endnu mere Coffein, atter tiltog. Den Ensartethed, som alle Forsøgene med isolerede Hjærter udvise med Hensyn til Coffeinets Virkning paa Pulsfrekvensen, den Regelmæssighed, hvormed denne forøges mere og mere, efterhaanden som der



injiceres mere og mere Coffein, finder aldeles intet Sidestykke i de omtalte Dyreforsøg. Som Aarsag til disse Forskelligheder mellem de to Forsøgsrækker ligger det — som ogsaa Wagner har udtalt — nær at antage, at Coffein ved Dyreforsøgene har fremkaldt en Vagusirritation — perifer eller central. Efter mine Forsøg paa isolerede Hjærter maa imidlertid den Mulighed, at Coffein skulde virke irriterende paa de nervøse Elementer i Hjærtet, som ved Vagusirritation fremkalde formindsket Pulsfrekvens, betragtes som udelukket. Derimod er det muligt, at Coffein fremkalder en Irritation af Vaguscentret, som herefter gennem *n. vagus* virker paa Hjærtet. Er dette Tilfældet, maa vi vente hos Kaniner<sup>1)</sup> efter Coffeininjektion at finde en paa-viselig Vagustonus. For at undersøge dette Forhold udførte jeg følgende Forsøg.

Forsøg XIII. Kanin Vægt 2850 Gram. *Nn. vagi* præpareredes, Hjærtets Bevægelser blev opskrevne ved Hjælp af et Manometer, som var forbundet med *a. carotis*. Pulsfrekvensen var 114 i 30'; der blev nu i *vena saphena* injiceret 4 Ctgr. Coffein fordelt paa flere smaa Doser; Pulsfrekvensen steg herved til 132; nu blev *nn. vagi* overskaarne og Pulsfrekvensen steg herefter til 147.

Det lykkedes altsaa ved dette Forsøg at paavise tydelig Vagustonus efter Coffeininjektion. Jeg undersøgte herefter Frekvensforholdene, efter at *nn. vagi* vare overskaarne.

Forsøg XIV. Paa en med Urethan bedøvet Kanin, som vejede 1900 Gram, blev *nn. vagi* overskaarne; Hjærtets Bevægelser blev registrerede ved Hjælp af et Manometer, som var forbundet med *a. carotis*; der injiceredes Coffein i *vena saphena*. Pulsfrekvensen viste følgende Forandringer:

---

<sup>1)</sup> At der efter intravenøs Injektion af større Mængder Coffein (14 Ctgr.) hos Katte findes Vagustonus, kan ses af Johannsens Forsøg (l. c. pag. 32), uagtet han ikke selv fremhæver dette; det forekom mig dog ikke berettiget heraf at drage Slutninger angaaende Forholdene hos Kaniner, idet der under normale Omstændigheder hos disse Dyr enten kun findes en meget ringe Grad af Vagustonus eller en saadan aldeles ikke lader sig paavise.

	Pulsfrekvens i 30"
Normalbestemmelse	147
inj. 1 Ctgr. Coffein	154
— 1 — —	157—58
— 1 — —	160
— 1 — —	162
— 1 — —	163—64
— 1 — —	164—67
— 1 — —	164—67

I dette Forsøg ses ganske lignende Forhold som ved Forsøgene med isolerede Hjærter: Hver ny Coffeininjektion fremkalder en Forøgelse af Pulsfrekvensen med Undtagelse af den sidste (der var da i alt injiceret 7 Ctgr. Coffein), som ikke fremkalder nogen Forandring.

Vi have imidlertid som Resultat af andre Forskeres og mine egne Forsøg set, at hos Dyr med uskadt Nervesystem fremkalder mindre Coffeindoser hyppigst Formindskelse af Pulsfrekvensen, ligesom vi have omtalt, at man, naar man ved en større Coffeindosis har bragt Pulsfrekvensen til at stige, ofte vil iagttage, at en yderligere Forøgelse af Dosis bevirker, at Frekvensen bliver noget langsommere; disse Forhold kunne imidlertid ikke iagttages hverken ved isolerede Hjærter eller hos Dyr, paa hvilke *nn. vagi* ere gennemskaarne; man maa derfor antage, at Coffeinets Virkning paa de accelererende Hjærtenganglier hos det levende Dyr kan modificeres ved en af det nævnte Stof samtidig fremkaldt Irritation af Vaguscentret.

Hvad Trykforholdene ved mine Kaninforsøg angaar, stemme disse fuldstændig med, hvad andre Forfattere have meddelt: ved Injektion af mindre Mængder Coffein (1—3 Ctgr. pr. Kanin) saa jeg oftest en Trykstigning af 10—30 Mm., og Trykket holdt sig paa dette Punkt eller sank til omkring Begyndelsestrykket, naar Dosis forøgedes. Selv efter Injektion af meget betydelige Mængder holdt Trykket sig ret højt, saaledes endog i et Til-



fælde, hvor der intravenøst injiceredes ialt 21 Ctgr. Coffein. Jeg fandt overalt — hvad allerede Aubert<sup>1)</sup> har betonet — at Pulsbølgens Amplitude ved stærkere Coffeinforgiftning formindskes betydelig. — Da det imidlertid af mine Forsøg paa isolerede Hjærter saa tydelig fremgaar, at Coffein, selv om det kun findes i meget ringe Mængde i Blodet, dog bevirker, at Hjærtets Slagvolumen formindskes betydelig, kan denne Stigning af Blodtrykket næppe tænkes bevirket ved, at den fra Hjærtet i en Tidsenhed uddrevne Blodmængde er tiltagen. Jeg tror derfor, at man maa søge Grunden til Trykstigningen i den af Wagner paaviste Irritation af det vasomotoriske Centrum ved Coffein, og kan ganske tiltræde hans Anskuelse, naar han siger<sup>2)</sup>: «Die Blutdrucksteigerung wird in erster Linie durch eine Reizung des vasomotorischen Centrums hervorgerufen; alle anderen Wirkungen des Coffeins sind für die Blutdrucksteigerung von keiner oder nur sehr untergeordneter Bedeutung». Jeg mener imidlertid, at Wagner, da Coffeinets Virkning paa Hjertemuskulaturen<sup>3)</sup> var ham ubekendt, i denne Sætning har trukket Grænsen for snævert; det er min Anskuelse, at den Omstændighed, at man efter Injektion af moderate Doser Coffein finder en Blodtrykstigning eller dog et temmelig højt arterielt Tryk, beror paa, at Modstanden i Karsystemet — paa Grund af en Irritation af det vasomotoriske Centrum<sup>4)</sup> — er tiltaget stærkt, medens man, hvis denne Modstand — saaledes som Tilfældet var ved mine Forsøg med isolerede Hjærter — var forbleven uforandret, sikkert, paa Grund af Hjærtets

---

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c. pag. 63.

<sup>3)</sup> Wagner siger saaledes (l. c. pag. 63), at Aarsagen til det Blodtryksfald, som observeres efter store Coffeindoser, maa staa uafgjort hen.

<sup>4)</sup> At Coffein skulde udøve en direkte kontraherende Virkning paa Karmuskulaturen, er der efter Koberts Gennemledningsforsøg paa udskaarne Organer (Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmokol. Bd. 22, pag. 91) ingen Grund til at antage.

stærkt formindskede Slagvolumen, vilde have fundet et betydeligt Blodtryksfald. Hvis denne Anskuelse er rigtig, maa den kunne kontrolleres ved Undersøgelser paa det isolerede Hjærte; naar man ved et saadant Hjærte, som arbejder mod en konstant Modstand, ved Coffeininjektion fremkalder et betydeligt Trykfald og derefter forøger Modstanden, maa Trykket atter kunne stige til sin tidligere Værdi eller endnu højere. For at undersøge disse Forhold anstillede jeg følgende Forsøg:

Forsøg XV. Kanin Vægt 2850 Gram. Hjærtet isoleredes, og Lunge-Hjærtekredsløbet blev bragt i Stand paa sædvanlig Maade; 20 Minuter efter at Aorta var underbundet, var Hjærtets absolute Kraft<sup>1)</sup> 122 Mm. Herefter begyndte Maalingerne. Ved den Indstilling af Modstanden, jeg anvendte, var Blodtrykket 92 Mm.; Pulsfrekvensen var 67 i 30'. Der injiceredes u successivt 3 Mgr., 3Mgr. og 2 Mgr. Coffein; ved hver Injektion fremkom samme Billede som ved de tidligere anførte Forsøg — Blodtryksfald og forøget Pulsfrekvens; efter den sidste Injektion var Blodtrykket 70 Mm., Frekvensen 77. Jeg forøgede nu Modstanden ved at forandre Indstillingen af de to Klem-skruer, ved Hjælp af hvilke den blev reguleret. Blodtrykket steg nu til 98 Mm., Pulsfrekvensen holdt sig uforandret og Hjærtet arbejdede fuldstændig regelmæssig ved det forandrede Tryk; den absolute Kraft var nu 115 Mm.

Der injiceredes nu yderligere 2 Mgr., 2 Mgr., 2 Mgr. og 2 Mgr. Coffein; Trykket faldt til 80 Mm., Frekvensen steg til 88; den absolute Kraft var 95 Mm.

Den første Del af Forsøget bekræfter fuldstændig den Anskuelse, som blev udviklet i det tidligere; Injektion af 8 Mgr. Coffein bringer Trykket til at falde fra 92 Mm. til 70 Mm., den af Hjærtet i en Tidsenhed uddrevne Blodmængde er altsaa aftaget betydelig; da derpaa Modstanden forøges, stiger Trykket til 98 Mm., altsaa 6 Mm. mere end Begyndelsestrykket, og Hjærtet arbejder regelmæssig ved dette Tryk. Jeg nærer ingen Tvivl om, at det er ganske det samme Forhold vi møde i den uskadte Organisme: Allerede ved Injektion af temmelig smaa Doser Coffein bliver den af Hjærtet i en Tidsenhed uddrevne Blodmængde formindsket, men en samtidig, stærk Karkontraktion

<sup>1)</sup> Herved forstaar jeg — som anført i den tidligere Afhandling — det Tryk, Hjærtet kan udøve, naar det kunstige Kredsløb standses ved, at den blodførende *a. carotis* tilklemmes.

bevirker, at Blodtrykket holder sig uforandret eller endog stiger noget.

Et ejendommeligt Forhold vise Maalingerne af den absolute Kraft. Medens efter Injektion af 8 Mgr. Coffein Blodtrykket falder fra 92 Mm. til 70 Mm.,  $\alpha$ : 23,9 pCt., viser den absolute Kraft kun et Fald fra 122 Mm. til 115 Mm.,  $\alpha$ : 5,7 pCt. Medens saaledes Blodtrykket paa Grund af Hjærtets formindskede Slagvolumen er faldet stærkt, er det Maximaltryk, Hjærtet kan udøve paa sit Indhold, kun aftaget forholdsvis lidt. Som omtalt i det foregaaende har for kort Tid siden Hedbom ved sine Gennemledningsforsøg paa udskaarne Hjærter vist, at under Coffeinindvirkning den gennem *aa. coronariæ* strømmende Blodmængde ofte forøges betydelig; har dette Forhold gjort sig gældende ved mit Forsøg, vil endog den fundne Værdi 115 Mm. være for lav i Forhold til den oprindelige absolute Kraft. At Hjærtets absolute Kraft ved stærkere Coffeinforgiftning aftager betydelig — saaledes som den sidste Del af Forsøget viser — kan ikke forbavse.

De her meddelte Forsøg ere anstillede ved direkte Injektion af de undersøgte Stoffer i Karsystemet. Da imidlertid efter Rosts<sup>1)</sup> Forsøg paa Kaniner saavel Coffein som Theobromin indgivet subcutant eller pr. os kan paavises i større Mængde (c. 20 pCt. af den indgivne Dosis) uforandret i Urinen, er der ingen Tvivl om, at disse Stoffer ogsaa indgivne pr. os i det mindste for en stor Del ville cirkulere uforandrede i Blodet, og saaledes ere i Stand til at udfolde deres Virkninger paa Cirkulationssystemet; det vil dog ved et saa vanskelig resorberbart Stof som Theobromin ikke være let at iagttage disse Virkninger, naar Stoffet indgives pr. os.

De Slutninger, jeg mener, man vil kunne drage af mine Forsøg, ere følgende:

---

<sup>1)</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, pag. 57.



Paa det isolerede Kaninhjærte udøve Coffein og Theobromin tilsatte i ringe Mængde til det cirkulerende Blod kvalitativt samme Virkning; de Doser af de nævnte Stoffer, som ere nødvendige for at fremkalde kvantitativt samme Virkning, synes ikke heller at være synderlig forskellige. Coffein og Theobromin fremkalde:

1) en Irritation af de accelererende Hjærtenganglier, hvorved Pulsfrekvensen forøges; indenfor ret vide Grænser vil denne Irritation tiltage og altsaa Pulsfrekvensen forøges, naar Dosis af de paagældende Stoffer forøges.

2) en Virkning paa Hjærtemuskulaturen, idet dennes Elasticitet formindskes og Hjærtets Slagvolumen herved aftager; Virkningen bliver stærkere og stærkere, naar Dosis forøges.

Indtræder der ved en ringe Dosis en Forøgelse af Pulsfrekvensen, uden at Hjærtemuskulaturens Elasticitet paavirkes synderlig, vil der kunne fremkomme en ringe Stigning af Blodtrykket, bliver derimod Hjærtemuskulaturen ved samme Dosis stærkere paavirket, vil der fremkomme et Trykfald; ved noget større Doser indtræder derimod konstant et Trykfald, som tiltager med voxende Doser.

De til Digitalingruppen hørende Stoffer kunne paa saaledes forgiftede Hjærter forøge Hjærtemusklens Elasticitet og herved atter bringe Blodtrykket til at stige.

Den Formindskelse af Pulsfrekvensen, som man hyppig iagttaget hos Kaniner ved smaa Doser Coffein, beror paa en af dette Stof fremkaldt Irritation af Vaguscentret; denne Virkning er ligeledes Grunden til, at man ved fortsatte Coffeininjektioner paa Dyr ikke ser Pulsfrekvensen regelmæssig forøges efter hver Injektion.

Den Stigning af Blodtrykket, som man iagttager efter



Injektion af Coffein paa Dyr, ligesom den Omstændighed, at Blodtrykket efter store Doser af dette Stof holder sig højt, uagtet den Blødmængde, som i en Tidsenhed uddrives af Hjertet, er formindsket stærkt, beror paa en af Coffeinet fremkaldt Irritation af det vasomotoriske Centrum, hvorved der fremkommer en stærk Forøgelse af Modstanden i Karsystemet.

---

## Forklaring til Tavlerne.

For Forsøgene I, VI, VII og X findes Dele af Blodtrykskurverne gengivne paa vedføjede Tavler. Hver Tak i den af Tidsmarkereren skrevne Linie betyder et Secund.

## Forsøg I.

	Blodtryk	Pulsfrekvens i 30''.
1. Normalbestemmelse . . . . .	100 Mm.	69
2. Efter Injekt. af . . . 1 Mgr. Coffein . . . . .	99 —	72
3. — — i alt 2 — — . . . . .	98 —	74
4. — — — 3 — — . . . . .	93 —	77
5. — — — 5 — — . . . . .	76 —	79
6. — — — 0,05 — Strophanthin . . . . .	80 —	79

## Forsøg VI.

1. Normalbestemmelse . . . . .	74 Mm.	61
2. Efter Injekt. af . . . 2 Mgr. Coffein . . . . .	72 —	63
3. — — i alt 4 — — . . . . .	68 —	67
4. — — — 7 — — . . . . .	62 —	70
5. — — — 9 — — . . . . .	54 —	71
6. — — — 0,05 — Strophanthin . . . . .	54 —	71

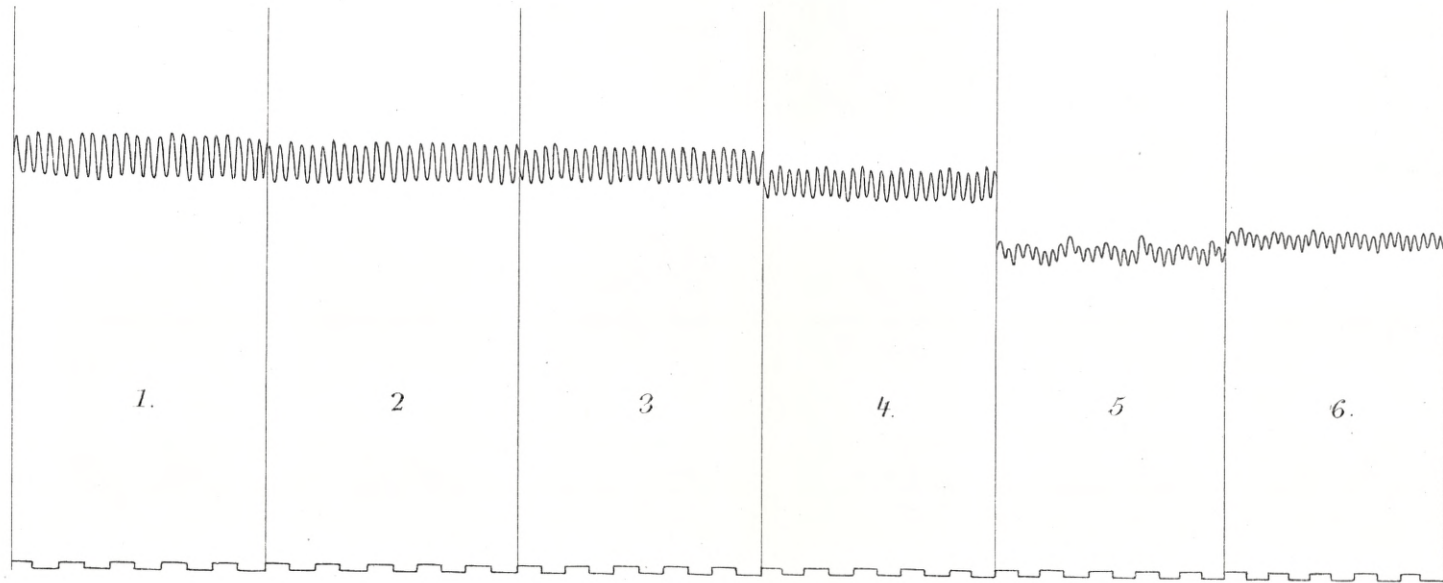
## Forsøg VII.

1. Normalbestemmelse . . . . .	112 Mm.	78
2. Efter Injekt. af . . . 10 Mgr. Theobromin. . . . .	77 —	87
3. — — i alt 15 — — . . . . .	31 —	89
4. — — — 0,1 — Strophantin . . . . .	40 —	50

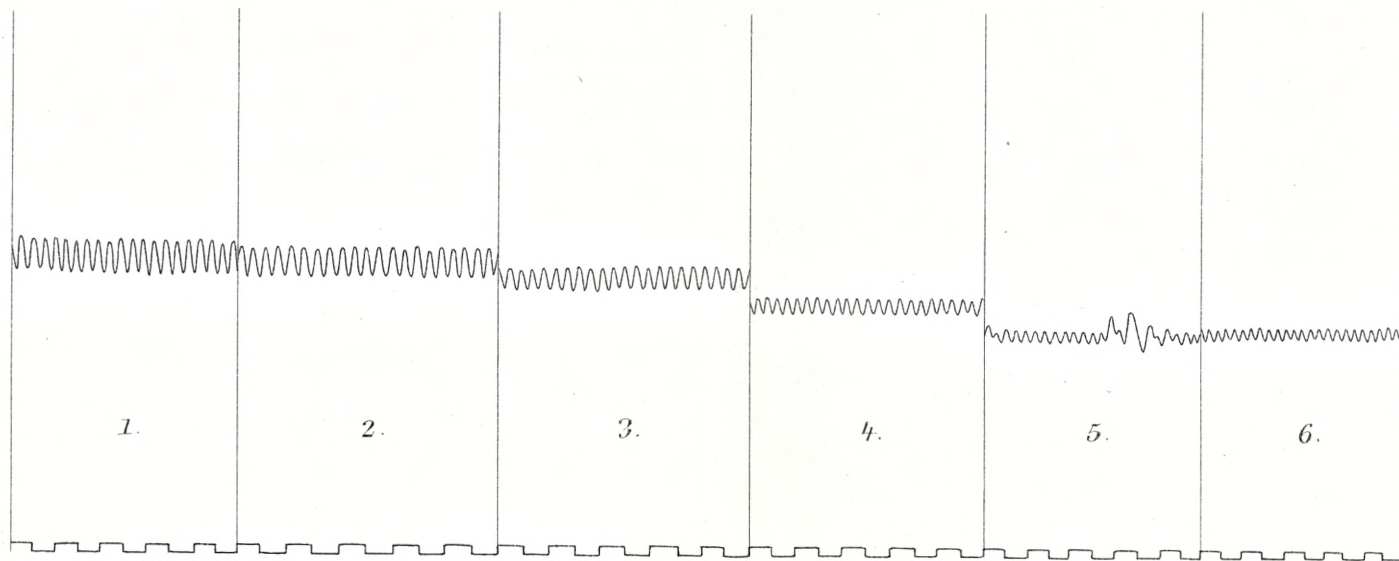
## Forsøg X.

1. Normalbestemmelse . . . . .	78 Mm.	74
2. Efter Injekt. af . . . 2 Mgr. Diuretin . . . . .	79 —	75
3. — — i alt 4 — — . . . . .	82 —	77
4. — — — 8 — — . . . . .	75 —	82
5. — — — 10 — — . . . . .	65 —	85
6. — — — 12 — — . . . . .	58 —	85
7. — — — 14 — — . . . . .	53 —	87



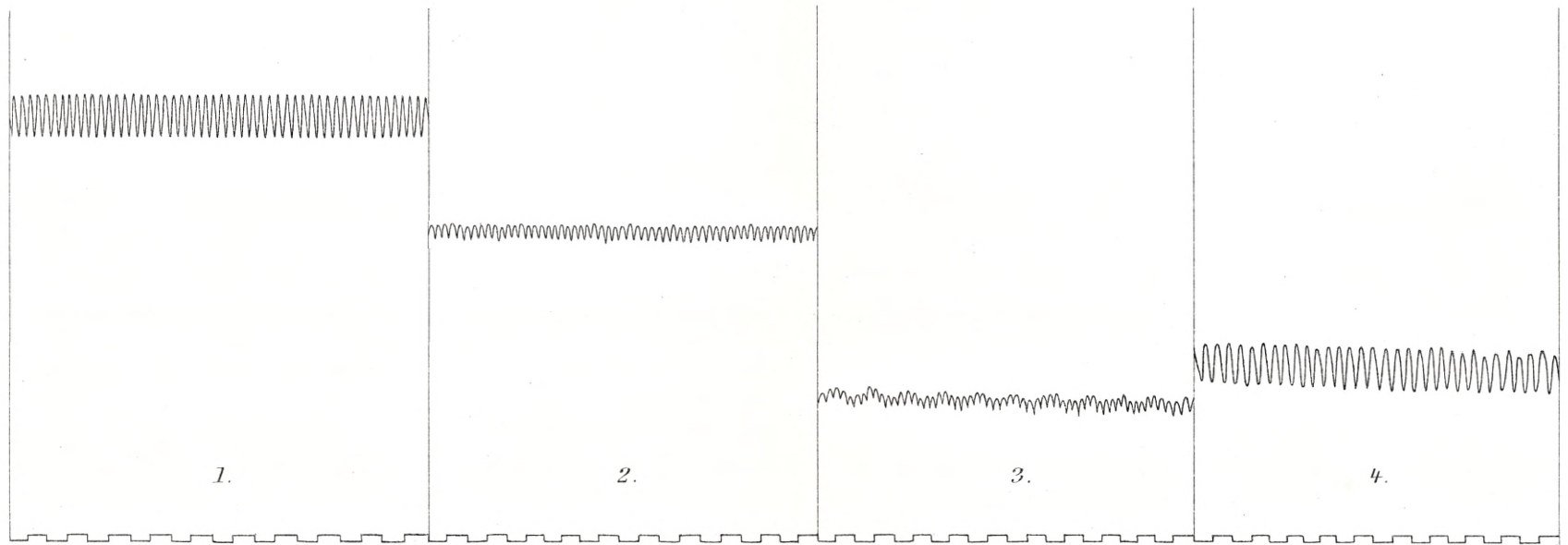


Forsög I.



Forsög VI.





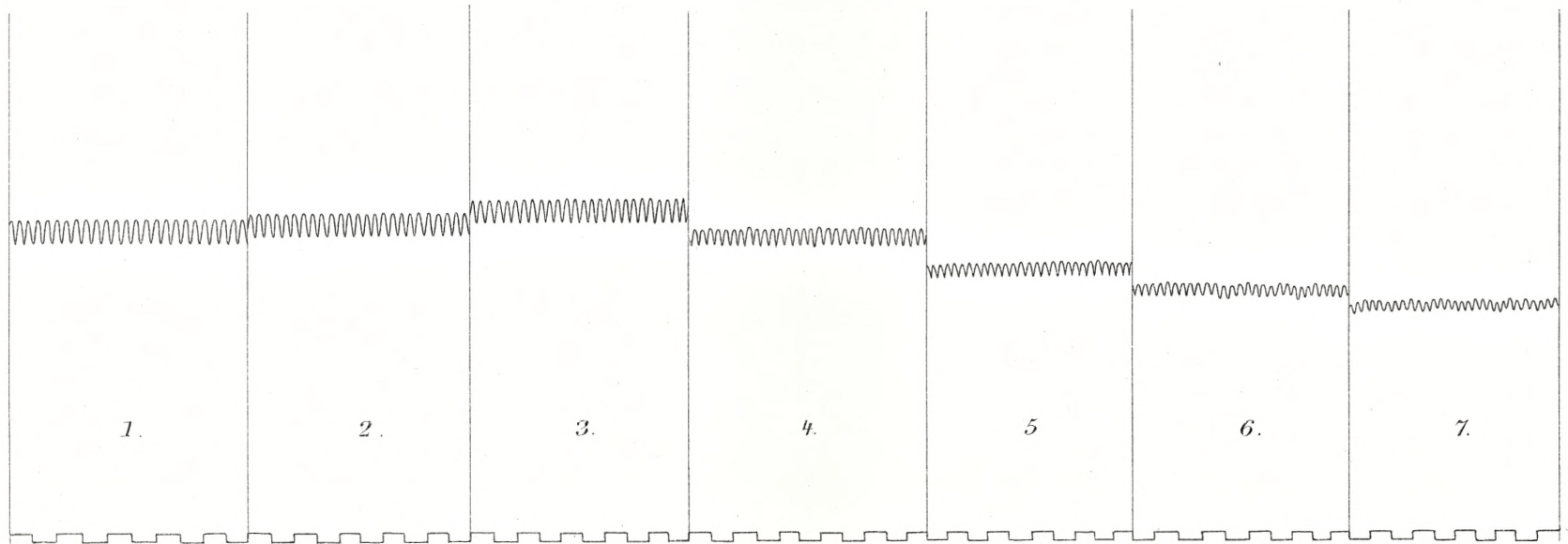
1.

2.

3.

4.

Forsög VII.



1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

Forsög X.