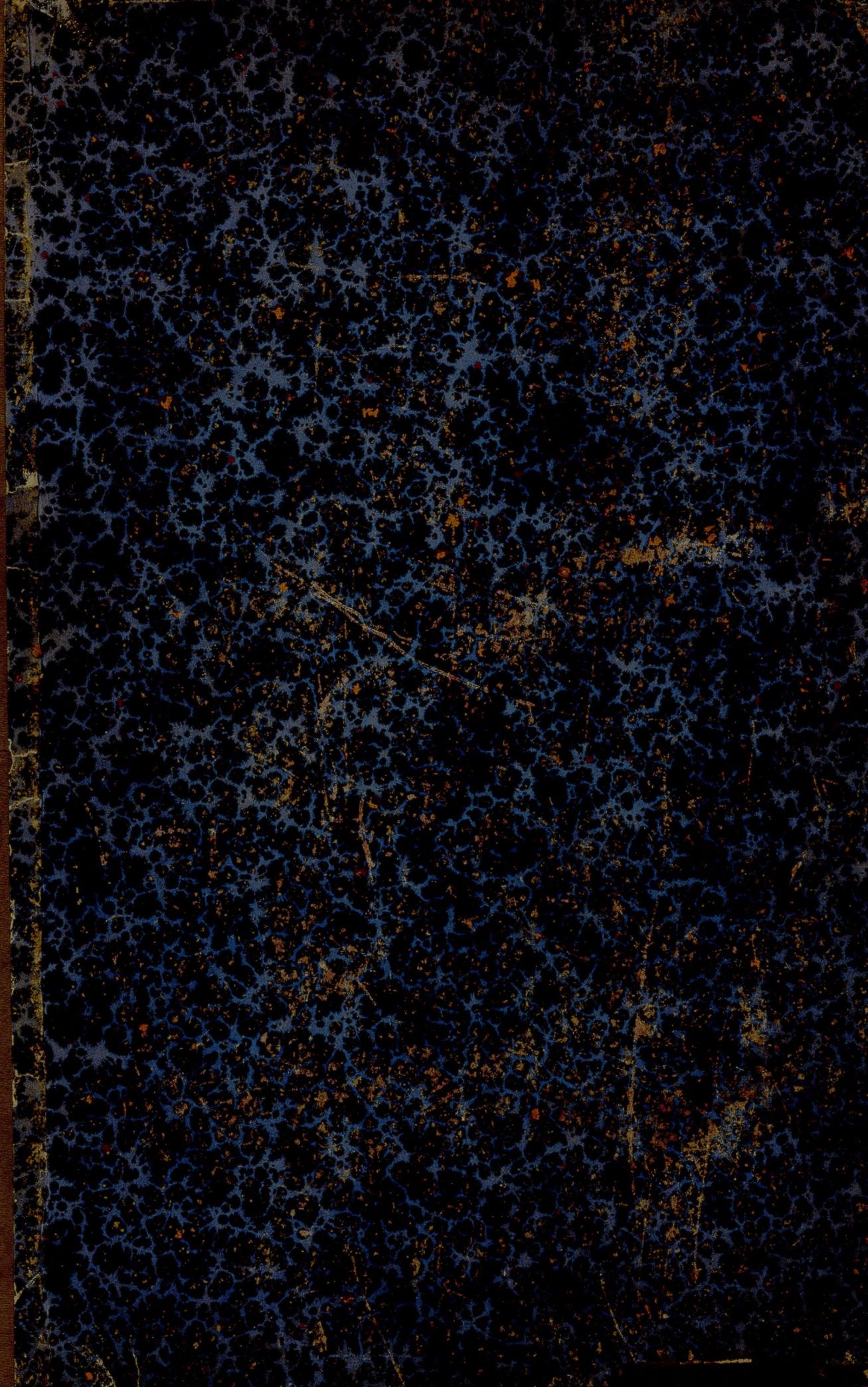


1688

1473

КУЛЯБНО

Б.О.С.



00 .

612.05
H-568к.
K 904

999

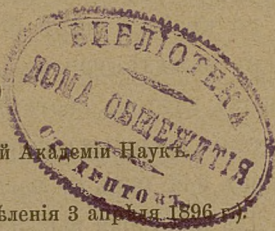
Къ вопросу о желчныхъ капиллярахъ.

А. А. Кулябко.

(Предварительное сообщеніе.)

Изъ Физиологической лабораторіи Императорской Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи физико-математическаго отдѣленія 3 апрѣля 1896 г.)



Вопросъ о строеніи и распредѣленіи тончайшихъ выводныхъ каналовъ железъ вообще и желчныхъ капилляровъ въ частности давно уже привлекалъ вниманіе изслѣдователей; въ послѣднее время, благодаря открытію новыхъ методовъ окраски, изслѣдованія по этому вопросу возобновились съ новой энергіей. Уже прежними авторами съ достаточною точностью и тщательностью была выяснена связь междольчатыхъ развѣтвленій печеночныхъ протоковъ съ сѣтью желчныхъ капилляровъ, распредѣляющихся внутри долекъ, — съ межклеточными желчными ходами. На долю изслѣдователей послѣдняго времени выпала задача выяснить отношеніе межклеточныхъ желчныхъ ходовъ къ самымъ печеночнымъ клеткамъ — вопросъ въ одинаковой мѣрѣ интересный какъ для гистолога, такъ и для физиолога. Несмотря на значительное количество работъ по этому вопросу, изслѣдователи не пришли однако къ согласнымъ выводамъ — и одни изъ нихъ (Peszke, Geberg, Lohousse и др.) признаютъ существованіе только межклеточной сѣти или сплетенія желчныхъ капилляровъ съ межклеточными — интерцеллюлярными или перицеллюлярными свободными окончаніями, другіе же высказываются за существованіе какъ бы преформированныхъ внутриклеточныхъ — интрацеллюлярныхъ — окончаній желчныхъ капилляровъ, находящихся въ непосредственной связи съ внутриклеточными скопленіями секрета — съ «секреторными капсулами» (Kupffer, Retzius, Erik Müller, Л. Поповъ и др.). Во всякомъ случаѣ вопросъ этотъ, по нашему мнѣнію, настоятельно требуетъ дальнѣйшей разработки.

Занимаясь изслѣдованіемъ выдѣлительныхъ капилляровъ печени, я имѣлъ возможность убѣдиться, что описываемыя нѣкоторыми изъ авторовъ послѣдней кетегоріи пуговчатая образованія, вдающіяся въ тѣло печеночной

Науч. учрежденіе
Библ. Имп. Академіи Наукъ
С.-Петербургъ

88998-84
19861

59243

клетки и отходящая от межклеточного протока, на препаратах печени животных одного и того же вида иногда удается получить, иногда же нет, даже при совершенно тождественной гистологической обработке. Мне кажется мало вероятным считать это непостоянство их нахождения результатом «капризности» метода; точно также нельзя считать их искусственными образованиями. Более вероятным, мне кажется, поставить эти образования в связь с *дѣятельнымъ состояніемъ* печеночныхъ клеток, именно можно думать, что періоду дѣятельности печени соответствуетъ появленіе въ большемъ или меньшемъ количествѣ такихъ пугочатыхъ образований или по крайней мѣрѣ большая извилистость и шероховатость очертаній краевъ межклеточныхъ желчныхъ капилляровъ, а состоянію покоя печеночныхъ клетокъ соответствуютъ гладкія и ровныя, почти прямолинейныя очертанія желчныхъ капилляровъ при полномъ отсутствіи пугочатыхъ придатковъ или лишь съ весьма малымъ ихъ количествомъ.

Для проверки высказаннаго положенія я изготовлялъ параллельно два ряда препаратовъ изъ печени въ состояніи покоя и въ состояніи дѣятельности, подвергая ихъ совершенно одинаковой гистологической обработкѣ. Въ *большинствѣ случаевъ* при этомъ и замѣчались именно вышеуказанныя отношенія. На препаратахъ изъ дѣятельной печени получалась болѣе густая сѣть желчныхъ капилляровъ съ шероховатыми контурами; вслѣдствіе этихъ неровностей и шероховатости межклеточные желчные ходы представлялись иногда какъ бы обсыпанными пескомъ; иногда встрѣчались и пугочатые придатки, также въ связи съ межклеточными желчными ходами. Въ покоящейся же печени почти на всѣхъ препаратахъ контуры желчныхъ капилляровъ представлялись прямолинейными, ровными и гладкими, самая же сѣть межклеточныхъ капилляровъ — менѣе густою. Однако и на препаратахъ изъ покоящейся печени встрѣчались отдѣльные участки, представлявшіе картину, описанную для работающей печени и наоборотъ, — что вполне согласуется съ заявленіями авторовъ (Ellenberger), что дѣятельное состояніе никогда не распространяется сразу на всѣ дольки печени и въ покоящемся органѣ всегда можно отыскать отдѣльные дѣятельные участки, какъ это замѣчается и въ другихъ железахъ.

Для полученія препаратовъ покоящейся и дѣятельной печени я первоначально бралъ между прочимъ печень животныхъ, отравленныхъ атропиномъ (покой) или пилокарпиномъ (дѣятельность). Между фармакологами однако существуетъ громадное разногласіе въ вопросѣ о томъ, какія вещества слѣдуетъ признавать за *cholagoga* и *anticholagoga* и можно ли считать за таковыя атропинъ и пилокарпинъ. Единственнымъ желчногоннымъ средствомъ, относительно дѣйствія котораго нѣтъ разногласія является только сама желчь и желчныя соли. Въ настоящее время я занялся проверкою

прежнихъ моихъ выводовъ, возбуждая дѣятельность печени введеніемъ животнымъ въ кровь растворовъ желчныхъ солей и самой желчи — этого естественнаго *chalagogum*.

Между прочимъ вводя въ тѣло животныхъ одновременно желчныя соли и индигокарминъ съ цѣлью получить естественную физиологическую инъ-екцію желчныхъ капилляровъ въ состояніи усиленной дѣятельности печени я натолкнулся на слѣдующее интересное явленіе: при такомъ совмѣстномъ введеніи индигокармина и желчныхъ солей удивительнымъ образомъ совершенно не происходитъ выдѣленія индигокармина желчными капиллярами и инъекціи ихъ этимъ веществомъ. На препаратахъ въ изобиліи видны отложенія зеренъ желчнаго пигмента между печеночными клѣтками, но нигдѣ не замѣтно ни одной синей полоски — инъецированнаго индигокарминомъ желчнаго капилляра; всасываніе индигокармина лимфатическими путями идетъ однако нормальнымъ образомъ совершенно также, какъ у контрольныхъ животныхъ, которымъ выпрыснуто было только это красящее вещество. Такимъ образомъ введеніе желчныхъ солей, заставляя печеночныя клѣтки усиленно выводить желчь, дѣлаетъ ихъ неспособными выполнять въ то же время другую работу — выводить индигокарминъ — вещество по своимъ свойствамъ болѣе индифферентное.

Вопросъ о существованіи интрацелюлярныхъ желчныхъ ходовъ, намъ кажется, слѣдуетъ считать стоящимъ въ связи съ вопросомъ о существованіи собственной оболочки въ конечныхъ развѣтвленіяхъ межкѣточныхъ желчныхъ капилляровъ. Въ виду того, что по этому вопросу въ литературѣ существовали также большія разногласія, мнѣ кажется, будетъ небезинтереснымъ упомянуть здѣсь объ одномъ изъ моихъ препаратовъ печени *протея* (*Proteus anguineus*) — животного, отличающагося чрезвычайно большою величиной клѣточныхъ элементовъ тканей и потому весьма удобнаго для микроскопическихъ изслѣдованій; на препаратѣ этомъ видны въ поперечномъ разрѣзѣ два межкѣточныхъ желчныхъ капилляра, лежащіе рядомъ и раздѣляющіеся тонкой перегородкой; перегородка эта безъ перерыва продолжается въ оболочку каналцева и окрашена довольно интенсивно гематоксилиномъ точно также, какъ и промежуточное межкѣточное вещество. Сами же клѣтки не имѣютъ никакой оболочки.

Результаты дальнѣйшихъ моихъ изслѣдованій надъ желчными капиллярами будутъ изложены въ болѣе подробной работѣ, гдѣ будетъ также приведена и литература вопроса.

Прочитанъ 1^м разъ 22/12 22. 9.9.

Оттискъ изъ Извѣстій Императорской Академіи Наукъ. Т. IV, № 5 (Май 1896 г.).

Напечатано по распоряженію Императорской Академіи Наукъ.

1896 Май г.

Непремѣнный секретарь, Академикъ *Н. Дубровинъ*.

ТИПОГРАФІЯ ИМПЕРАТОРСКОЙ АКАДЕМІИ НАУКЪ.

Вас. Остр., 9 линія, № 12.

597

Къ біологіи рѣчной миноги.

А. А. Кулябко.

(Доложено въ засѣданіи физико-математическаго отдѣленія 26 февраля 1897 г.)

Многими изслѣдователями, занимавшимися изученіемъ рода миноговыхъ, указаны были разнообразныя особенности въ организаціи этихъ животныхъ. Выдающееся мѣсто въ числѣ этихъ особенностей занимаютъ рѣзкія измѣненія, наступающія при переходѣ отъ личиночной стадіи *Ammocoetes* въ стадію вполне зрѣлую и особенно въ продолженіе послѣднихъ мѣсяцевъ передъ икрометомъ.

Видерсгеймъ въ своемъ учебникѣ сравнительной анатоміи упоминаетъ, что личиночная стадія миноги (*Ammocoetes*) обладаетъ желчнымъ пузыремъ, скрытымъ въ толщѣ печеночной ткани и желчнымъ протокомъ, впадающимъ въ среднюю часть кишечника, но что у взрослой зрѣлой миноги нельзя обнаружить ни малѣйшаго слѣда того и другого. G. Retzius, производившій сравнительно-анатомическое изслѣдованіе желчныхъ капилляровъ, приводитъ описаніе (Biol. Unders. n. F. IV) и рисунокъ желчныхъ ходовъ, окрашенныхъ по способу Golgi, у *Ammocoetes*; о желчныхъ же капиллярахъ у взрослой миноги онъ не говоритъ ни слова.

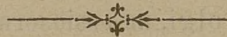
При моихъ изслѣдованіяхъ желчныхъ капилляровъ я многократно обращалъ вниманіе на печень миноги и на основаніи своихъ препаратовъ могу подтвердить, что у зрѣлыхъ экземпляровъ дѣйствительно наблюдается полная атрезія желчнаго протока и всѣхъ его развѣтвленій внутри печени. Никакимъ способомъ не удавалось мнѣ обнаружить въ печени этихъ животныхъ сѣти желчныхъ капилляровъ, ни окраскою по М. Heidenhain'у, ни импрегнаціей серебромъ по Golgi, ни физиологической инъекціей по Chrzonszczewsk'ому. Несмотря на исчезновеніе выводнаго протока функція, печени, повидимому, не прекращается. Въ настоѣ печени зимовавшихъ въ акваріѣ миногъ, я въ продолженіе всей зимы находилъ содержаніе желчныхъ солей, дававшихъ характерныя химическія реакціи.

Wiedersheim'омъ было также указано, что на ряду съ исчезновеніемъ желчнаго протока печень измѣняетъ свою окраску: изъ зеленоватой, какой она представляется у *Ammocoetes*, она становится у взрослой миноги

желтовато-розовой. Въ статьѣ Simon Henry Gage¹⁾ говорится, что къ періоду икромета окраска эта вновь измѣняется въ зеленую. Авторъ замѣчаетъ, что «this green coloration of the liver appears to be due to the occlusion of the bile ducts and the retention of the katabolic products of the organ». Капельки зеленой жидкости Gage находилъ также въ самыхъ нижнихъ отдѣлахъ кишечника.

Я имѣлъ возможность убѣдиться, что вырабатываемый печенью зеленый пигментъ не задерживается сполна въ этомъ органѣ, но въ значительномъ количествѣ выводится изъ тѣла миноги почками, и небольшія количества зеленой жидкости попадаютъ въ нижній отдѣлъ кишечника изъ отверстій мочеточниковъ, расположенныхъ позади задняго прохода. Въ весеннее время количество выделяемаго почками зеленого пигмента — биливердина — такъ велико, что мочевые каналцы и мочеточники бываютъ совершенно выполнены имъ и на видъ представляются какъ бы искусственно наинъецированными зеленой массой въ формѣ идущихъ по сторонамъ позвоночника ярко-зеленыхъ шнуровъ (мочеточникъ) съ отходящими отъ нихъ перпендикулярно зелеными вѣточками (мочев. каналцы). При микроскопическомъ изслѣдованіи въ почечномъ эпителиѣ видны были скопленія зеленыхъ шариковъ и отдѣльныя зеленые капельки. Такимъ образомъ при полной закупоркѣ желчнаго протока весь продолжающій образовываться въ печени желчный пигментъ удаляется изъ тѣла миноги почками. При этомъ не замѣчается никакой пигментаціи другихъ тканей и органовъ за исключеніемъ печени, которая, пріобрѣтая зеленую окраску различныхъ оттѣнковъ, удерживаетъ въ себѣ настолько значительное количество пигмента, что окрашиваетъ въ яркій зеленый цвѣтъ вдвое и втрое превосходящія ея объемъ количества жидкости.

1) Simon Henry Gage. «The lake and brook Lampreys of New York Ithaca 1893. (Reprint from «The wilder quarter. Century book» 421—493. L. cit., стр. 438—439).



Напечатано по распоряженію Императорской Академіи Наукъ.

Іюнь 1897 г.

Непремѣнный секретарь, Академикъ Н. Дубровинъ.

Типографія Императорской Академіи Наукъ,

Вас. Остр., 9 линія, № 12.

Опыты надъ изолированнымъ птичьимъ сердцемъ.

Предварительное сообщеніе.

А. А. Кулябко.

(Доложено въ засѣданіи физико-математическаго отдѣленія 28-го ноября 1901 г.).

Исслѣдованія надъ изолированнымъ теплокровнымъ сердцемъ, дѣятельность котораго поддерживается искусственнымъ кровообращеніемъ, производились до сихъ поръ исключительно надъ сердцемъ млекопитающихъ. Въ началѣ текущаго года англичанинъ Локъ (Locke) описалъ новый способъ, примѣненный имъ для наблюденій надъ кроличьимъ сердцемъ, въ которомъ питаніе поддерживалось не кровью, а растворомъ неорганическихъ солей, входящихъ въ составъ нормальной крови, съ примѣсью 0,1% винограднаго сахара. При циркуляціи подобной жидкости, подогреваемой до температуры тѣла животнаго и насыщаемой кислородомъ, вырѣзанное сердце съ неослабѣвающей энергіей продолжало сокращаться много часовъ кряду; въ опытахъ, демонстрированныхъ Локомъ на конгрессѣ физиологовъ въ Туринѣ, кроличье сердце правильно и равномерно пульсировало внѣ организма съ ранняго утра до вечера — болѣе 12 часовъ.

Высокій теоретическій интересъ, который представляютъ эти опыты, побудилъ меня предпринять рядъ исслѣдованій надъ вырѣзаннымъ сердцемъ, питаемымъ кровью или искусственной смѣсью Лока. Между прочимъ, я остановился на мысли примѣнить методъ искусственной циркуляціи къ сердцу того класса теплокровныхъ животныхъ, надъ которыми подобные опыты до сихъ поръ еще не производились и у которыхъ вообще кровеносная система весьма мало изучена въ физиологическомъ отношеніи, именно къ сердцу птицъ.

Уже при первыхъ опытахъ надъ сердцемъ куръ и голубей мнѣ удавалось, при пропусканіи черезъ аорту тока жидкости Лока, вызывать появленіе сокращеній въ предсердіяхъ спустя 15—20 минутъ послѣ полной остановки сердца; однако же сокращенія эти были слабы и неправильны и очень скоро прекращались сами собою. Исслѣдованіе вскрытаго сердца почти во всѣхъ этихъ неудачныхъ опытахъ обнаружило скопленіе въ сердечныхъ полостяхъ и кровеносныхъ сосудахъ сердца кровяныхъ сгуст-

ковъ. Я направилъ тогда свои усилія къ тому, чтобы устранить ихъ образованіе путемъ предварительнаго промыванія сердца подогрѣтымъ солевымъ растворомъ Лока черезъ одну изъ крупныхъ шейныхъ венъ. Такимъ образомъ, мнѣ удалось, наконецъ, въ самое послѣднее время достигнуть полнаго успѣха, и вырѣзанное куриное сердце при пропусканіи черезъ него солевой смѣси Лока (0.02% Ca Cl_2 , 0.02% KCl , 0.02% NaHCO_3 , 0.9% NaCl и 0.1% винограднаго сахара), постоянно насыщаемой кислородомъ и нагрѣваемой, начинало правильно ритмически сокращаться и сокращалось съ неослабѣвающей, повидимому, энергіей болѣе двухъ часовъ, причемъ мнѣ удалось записать его сокращеніе на закопченномъ барабанѣ и наблюдать вліяніе на него температурныхъ колебаній. При этомъ обнаружилось замѣчательное различіе по сравненію съ сердцемъ млекопитающихъ: между тѣмъ какъ сердце млекопитающихъ сохраняетъ способность пульсаціи при колебаніяхъ температуры въ довольно значительныхъ предѣлахъ (отъ 7,6 С. до 46 и даже до 49° С. См. Langendorff, l. c.) и довольно энергично работаетъ при обыкновенной комнатой температурѣ, нижняя граница температуры, при которой способно сокращаться куриное сердце, лежитъ около 30° С., а съ наибольшей энергіей дѣятельность его проявляется при температурѣ протекающей жидкости въ 45—47° С. Обстоятельство это указываетъ, до какой степени всѣ отдѣльные органы тѣла оказываются приспособленными къ условіямъ внутренней и внѣшней среды. Самая пульсація вырѣзаннаго куринаго сердца представляется значительно болѣе частой, чѣмъ пульсація кроличьяго сердца, что, быть можетъ, въ значительной степени обусловлено устраненіемъ задерживающаго вліянія блуждающихъ нервовъ.

Очень интересно также, что жидкость Лока, приготовленная примѣнительно къ солевому составу кровяной плазмы млекопитающихъ, оказывается вполне пригодной для питанія сердечной мышцы птицъ, хотя, вѣроятно, составъ птичьей крови нѣсколько отличается отъ крови млекопитающихъ. Во всякомъ случаѣ возможность распространить методъ искусственной циркуляціи и на сердце птицъ не лишено, мнѣ кажется, значенія, и я надѣюсь съ помощью его при дальнѣйшихъ изслѣдованіяхъ рѣшить нѣкоторые спеціальные вопросы изъ области физиологіи сердца.

Л И Т Е Р А Т У Р А.

Martin, Philosophical Transactions 1883.

Langendorf, Pflügers Archiv 1895 и 1897 г.

Locke, Centralblatt für Physiologie 1901 u Archive italienne de biologie 1901.

Bottazzi et Fano — статья «Cœur» въ «Dictionnaire de Physiologie» Ch. Richet.

Напечатано по распоряженію Императорской Академіи Наукъ.

Декабрь 1901 г.

Непремѣнный секретарь, Академикъ Н. Дубровинъ.

Типографія Императорской Академіи Наукъ.

Вас. Остр., 9 линія, № 12.

Einige Beobachtungen über die Leber des Flussneunauges (*Petromyzon fluviatilis*).

Vorläufige Mittheilung von Dr. Al. Kuljabko.

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften in St. Petersburg.)

(Der Redaction zugegangen am 28. Juli 1898.)

Schon viele Forscher haben auf verschiedene Eigenthümlichkeiten in der Organisation der Cyclostomata, respective der Art *Petromyzon*, aufmerksam gemacht. Unter diesen Eigenthümlichkeiten sind von Bedeutung die wichtigen Veränderungen, welche in der Leber dieser Fische beim Uebergang vom Lurchstadium zum Stadium des vollständig entwickelten Thieres und besonders vor der Laichperiode eintreten.

Wiedersheim¹⁾ sagt, dass im *Ammocoetes*stadium eine gut entwickelte Gallenblase existirt, die jedoch in der Lebermasse verborgen ist; es befindet sich darin auch ein Gallengang, der in den Mitteldarm einmündet. Bei den erwachsenen Neunaugen verschwinden aber die beiden Organe vollständig. G. Retzius,²⁾ der die Gallengänge beim *Ammocoetes* abbildet und beschreibt, spricht über die Gallencapillaren des erwachsenen Neunauges kein Wort.

Mit Untersuchungen der Gallencapillaren verschiedener Thiere beschäftigt, richtete ich meine besondere Aufmerksamkeit auf die Leber des *Petromyzon*. In der That fand ich immer bei erwachsenen Exemplaren eine vollständige Atresie des Gallenganges sammt allen seinen Verzweigungen und Gallencapillaren. Jedenfalls ist es mir nie gelungen, in der Leber dieser Fische ein Gallencapillarnetz sichtbar zu machen, weder durch Färbung nach M. Heidenhain, noch durch das Silberverfahren nach Golgi oder durch physiologische Injection nach Chrzonszczewski.

Trotz des Verschwindens der Gallengänge hört aber die Function der Leber, und zwar die Bereitung der Galle, nicht auf. Bei den im Aquarium lebenden Fischen fand ich während des ganzen Winters im Leberextract Gallensäuren und Gallenpigment, welche die charakteristischen Reactionen gaben.

Wiedersheim zeigt auch, dass parallel der Obliteration der Gallengänge die Leber ihre Färbung wechselt: statt der schönen grünen Farbe, welche sie beim *Ammocoetes* zeigt, wird sie bei erwachsenen *Petromyzonten* roth- oder rosagelb. Simon Gage³⁾ sagt, dass vor der Laichperiode diese Färbung wieder in grün übergeht.

„This green coloration,” bemerkt der Autor, „appears to be due to the occlusion of the bile ducts and the retention of the catabolic products of the organ.” Die Tröpfchen der grünen Flüssigkeit fand Gage auch in der hinteren Abtheilung des Darmes.

Ich hatte die Möglichkeit, mich davon zu überzeugen, dass das durch die Leber bereitete grüne Pigment auch bei Abwesenheit des Gallenausführungsganges nicht in diesem Organe zurückgehalten bleibt; es scheidet sich aus dem Körper des Neunauges in grosser Menge durch die Nieren aus. Eine Menge grüner Flüssigkeit tritt in das hintere Darmende nicht von oben, sondern aus den Harnleitern, deren Oeffnungen neben dem Porus abdominalis hinter ihm liegen.

Im Frühling ist die Quantität des durch die Nieren ausgeschiedenen grünen Gallenpigmentes (Biliverdin) so gross, dass die Harngänge und Harnleiter mit ihm ganz überfüllt sind und aussehen wie künstlich mit grüner Masse injicirt in der Form der zwei neben der Chorda liegenden grünen Schnüre (Harnleiter) mit senkrecht von ihnen abgehenden Aestchen (Harncanälchen). Bei mikroskopischer Untersuchung kann man einzelne grüne Tropfen in dem Protoplasma der Nierenepithelzellen sehen. In den Harnleitern und -canälchen sammelt sich der grüne Gallenfarbstoff nicht nur im gelösten Zustande, sondern auch in Form der Körnchen und Schollen, mit denen diese Canälchen am Anfange des Frühlings dicht angefüllt sind. Dieser Farbstoff zeigt die gewöhnlichen Reactionen des Gallenpigments; es ist aber zu bemerken, dass derselbe bei Wirkung des Sonnenlichtes sehr leicht und schnell sich entfärbt und auch in einigen anderen Beziehungen vom gewöhnlichen Biliverdin etwas verschieden ist.

Also bei vollständiger Obliteration der Gallengänge hört die Bereitung der Gallenbestandtheile in der Leber des Neunauges nicht auf und sie scheiden sich aus dem Organismus durch die Niere aus, und zwar so vollständig, dass keine icterische Färbung der Gewebe entsteht, nur die Leber ausgenommen, welche eine sehr bedeutende Menge des Farbstoffes aufbewahrt. Wir haben hier also eine besondere Erscheinung, welche als „normale Cholurie” betrachtet werden muss.

Literatur:

- 1) Wiedersheim, Handbuch der vergleichenden Anatomie.
- 2) G. Retzius, Biologische Untersuchungen. N. F. IV.
- 3) Simon Henry Gage, The lake and brook Lampreys of New-York Ithaca (Reprint from „The wilder quarter. century book” 1893; S. 438 bis 439.

Berlin, im Juli 1898. *)

*, Diese Beobachtung habe ich schon früher in russischer Sprache publicirt; meiner Meinung nach hat sie ein gewisses biologisches Interesse und deshalb erlaube ich mir jetzt, sie auch hier ganz kurz mitzutheilen.

Versuche am isolirten Vogelherzen.

Vorläufige Mittheilung.

Von Dr. A. Kuliabko, Privatdocent in St. Petersburg.

Untersuchungen am isolirten Warmblüterherzen, dessen Thätigkeit durch künstliche Blutcirculation unterhalten wird, sind bis jetzt ausschliesslich am Säugethierherzen angestellt worden. Neuerdings hat F. S. Locke eine neue Methode für die Untersuchung des Kaninchenherzens veröffentlicht, nach welcher die Speisung nicht durch Blut, sondern durch eine Salzlösung, welche die Salze des Blutplasmas in entsprechender Quantität und ausserdem noch 0.1 Procent Dextrose enthält, erfolgt. Bei der Durchströmung des ausgeschnittenen Kaninchenherzens mit dieser bis zur Normaltemperatur des Thierkörpers erwärmten und mit Sauerstoff gesättigten Flüssigkeit schlägt dasselbe stundenlang mit constanter Energie; bei der Demonstration während des V. internationalen Physiologencongresses in Turin pulsirte das Herz ausserhalb des Thierkörpers durchaus regelmässig und energisch vom frühen Morgen bis zum Abend — im Ganzen mehr als 12 Stunden.

Das grosse theoretische Interesse dieser Versuche hat mich dazu angeregt, eine Reihe Untersuchungen am ausgeschnittenen Herzen, welches mit defibrinirtem Blut oder mit Locke'scher Flüssigkeit gespeist wird, vorzunehmen. Unter anderem versuchte ich auch, die Methode der künstlichen Circulation am Herzen jener Classe der Warmblüter anzuwenden, bei der solche Versuche bis jetzt noch nicht berichtet worden sind und bei der überhaupt die Physiologie des Blutgefässsystems nur sehr wenig studirt ist, nämlich an dem der Vögel.

Im Verlaufe der ersten Versuche am Hühner- und Taubenherzen konnte ich bereits bei Durchströmung mit der Locke'schen Flüssigkeit die Contraktionen der Vorhöfe 15 bis 20 Minuten nach vollständigem Stillstand des Herzens wieder hervorrufen; doch waren diese Contraktionen ziemlich schwach und unregelmässig und hörten bald von selbst auf. Die genauere Untersuchung des Herzens in allen diesen misslungenen Versuchen erwies eine Anhäufung von Bluteoagulis in den Herzhöhlen und Verstopfung der Blutgefässe des Herzens. Ich bemühte mich daher, die Bildung derselben zu verhindern, und zwar durch eine vorhergehende Durchwaschung des Herzens noch in situ mit erwärmter Locke'scher Salzlösung von einer der grossen Halsvenen aus. Dank diesen Maassregeln gelang es mir in der letzten Zeit, das Gewünschte zu erreichen. Das ausgeschnittene Hühnerherz fing

bei der Durchströmung mit der erwärmten und mit Sauerstoff gesättigten Locke'schen Salzlösung (0·02 Procent CaCl_2 , 0·02 Procent KCl , 0·02 Procent NaHCO_3 , 0·9 Procent NaCl und 0·1 Procent Dextrose) rhythmisch und regelmässig zu pulsiren an und pulsirte mit annähernd constanter Energie mehrere Stunden lang; es gelang mir sogar, die Pulsationen graphisch zu registriren und den Einfluss der Temperaturschwankungen auf dieselben zu beobachten. Es zeigte sich dabei ein merkwürdiger Unterschied im Vergleich zum Säugethierherzen; während nämlich dieses seine Pulsationsfähigkeit in beträchtlich weiten Temperaturgrenzen beibehält (Kaninchen- und Katzenherz nach Langendorff von $7\cdot6^\circ \text{C.}$ an bis 46° , ja sogar bis 49°C.) und selbst bei gewöhnlicher Zimmertemperatur noch ziemlich energisch arbeitet, liegt die niedrigste Temperaturgrenze für die Thätigkeit des Hühnerherzens ungefähr bei 30°C. ; dieselben weisen die grösste Energie bei einer Temperatur der durchströmenden Flüssigkeit von circa 45 bis 47°C. auf. Dieser Umstand zeigt uns die hohe Adaptation der einzelnen Organe des Thierkörpers an äussere und innere Bedingungen. Die Pulsationen des ausgeschnittenen Hühnerherzens erfolgen viel schneller, als die des Kaninchenherzens, was vielleicht von der Beseitigung des inhibitorischen Einflusses der Vaguscentra abhängt (Kaninchen entbehren, wie bekannt, dieses tonischen Einflusses).

Bemerkenswerth ist auch der Umstand, dass die Locke'sche Flüssigkeit, welche dem Salzgehalt des Blutplasmas der Säugethiere angepasst ist, sich zur Speisung des Herzmuskels der Vögel vollkommen tauglich erweist, obgleich die Zusammensetzung des Vogelblutes sich augenscheinlich von derjenigen der Säugethiere unterscheidet. Jedenfalls scheint mir die Möglichkeit, die Methode der künstlichen Circulation auch auf das Vogelherz auszudehnen, nicht ohne Interesse und zur Entscheidung einiger speciellen Fragen aus dem Gebiete der Physiologie des Herzens verwendbar zu sein.

A short answer to Dr. W. Moor.

By Dr. A. Kuliabko.

In the „Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St.-Petersbourg“ 1901. Mai. T. XIV, № 5, Dr. W. O. Moor printed his „Further studies on Ureine“. As in this paper he mentions my name and relates my observations in a very astonishing manner, I am obliged to reconstitute the truth and I therefore beg the Physico-Mathematical Class of the Academy of Sciences to find space also for my short answer.

I wonder that Dr. Moor treats me as a partisan of his „discovery“, when he says: „I can be thankful for the good fortune that made it possible for Dr. Kuliabko and myself to obtain Ureine“.

At the request of Dr. Moor, I indeed directed my attention to his „Ureine“. I studied it in an „impartial and just manner“, as Dr. Moor has stated. I have studied the literature of the question, have repeated the preparation of and have obtained the said substance, which Dr. Moor calls „Ureine“. Further I have experimented with it and although the „discovery“ seemed to be more than doubtful—I have tried to be perfectly impartial. My conclusions therefore cannot be called superficial or ungrounded.

Now, I find no „good fortune“ in obtaining a quantity of watery-alcoholic extract of condensed urine.... I do not find it either in repeating some of *Pouchet's* valuable experiments. For as I have said and I repeat it emphatically, the substance which Dr. Moor calls „Ureine“ is no particular chemical body, but a mixture of many different constituents of urine, representing a watery-alcoholic extract of it. It is perfectly identical with *Pouchet's* „matières extractives de l'urine“ ¹⁾.

And therefore in my first communication „Über das „Urein“ des Dr. Moor und seine physiologischen Wirkungen“ (Bull. de l'Ac. d. Sc. de S-Pb. T. XIII, № 5), I said: „I retain the word „Ureine“ only for its shortness“ and I always put this word in inverted commas: „Urein“. I have shown that Dr. Moor (but not Liebig!) committed an error in estimating the total amount of Urea in the urine. Now, Dr. Moor says it is a „great error“ of the most eminent men of Science, among them Liebig, to think that urine contains 2—3% of Urea. For „the good fortune“ of Dr. Moor it would be more convenient to reduce it to only 0.5—0.8%! Does not Dr. Moor know that it is possible by means of careful preparation to obtain in well formed crystals nearly the same quantity of Urea as is yielded by Liebig's, the azotometric, and many other very exact methods, which perfectly confirm one another.

1) Dr. Moor has, as it seems, not until now read *Pouchet's* chief article: „Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine“. Thèse de l'Acad. de méd. de Paris 1880 and bases his opposition only on a short article which appeared later.

A short answer to Dr. W. Moor

By Dr. A. W. Moor

Dr. Moor's letter of the 15th inst. has just been received. It contains a number of points which I have endeavored to answer in the following. I am sorry that I cannot give a more complete answer, but I am sure that the following will be sufficient to show that the points raised by Dr. Moor are not new, but have been discussed in the literature of the subject for many years.

Dr. Moor's first point is that the term "epitheloid" is not a new term, but has been used for many years. This is true, but it is not a new term, and it is not a new term, and it is not a new term.

Dr. Moor's second point is that the term "epitheloid" is not a new term, but has been used for many years. This is true, but it is not a new term, and it is not a new term, and it is not a new term.

Dr. Moor's third point is that the term "epitheloid" is not a new term, but has been used for many years. This is true, but it is not a new term, and it is not a new term, and it is not a new term.

Dr. Moor's fourth point is that the term "epitheloid" is not a new term, but has been used for many years. This is true, but it is not a new term, and it is not a new term, and it is not a new term.

In his new paper Dr. Moor does not give any new facts nor any substantial answer to the opposition in my thesis. His reflections are as erroneous as before and his methods have no scientific value (*e. g.* the method of estimating „Ureine“ in diabetic urine by *decantation!*) The answer to the two questions with which he finishes his article can be only in the *negative*:

1. The liquid obtained by him from the urine is *no chemical nor physiological unity*.

2. It is *no new discovery*, for not only Pouchet, but many others have studied the extractive substances of Urine.

But it is not my purpose now to criticize the views of Dr. Moor. I only beg Dr. Moor very respectfully not to include me among the partisans of his „Ureine“-discovery and not to attribute to me opinions which I have never held.

Dr. Al. Kuliabko.

ОПЫТЫ ОЖИВЛЕНІЯ СЕРДЦА.

А. А. Кулябко.

Съ 1 таблицей кардіограммъ.

Изъ физиологической лабораторіи Императорской Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 13-го февраля 1902 г.).

Въ медицинской и въ специальной физиологической литературѣ встрѣчается немало указаній на чрезвычайно значительную живучесть сердца, которое съ давнихъ поръ признается за *ultimum moriens* въ животномъ организмѣ. Наиболѣе поразительные примѣры представляютъ въ этомъ отношеніи сердца низшихъ холоднокровныхъ животныхъ: лягушечье сердце, вырѣзанное изъ тѣла и подвѣшенное на ниткѣ, продолжаетъ сокращаться около недѣли, если только предохранить его отъ высыхания; сердце черепахи пульсируетъ въ такихъ условіяхъ 10—12 дней и болѣе. Живучесть сердца теплокровныхъ животныхъ гораздо менѣе значительна, но все же сердечныя сокращенія длятся иногда много часовъ послѣ смерти. Czerniak и Piotrowsky ¹⁾ нашли изъ ряда наблюдений, что наибольшая продолжительность пульсаціи сердца у обезглавленныхъ кроликовъ равнялась 36 минутамъ. Rousseau ²⁾ наблюдалъ сердечныя сокращенія при вскрытіи трупа одной казненной женщины черезъ 29 часовъ послѣ обезглавленія. Vulpian ³⁾ замѣтилъ въ одномъ случаѣ сокращенія собачьяго сердца спустя 93½ часа послѣ смерти. Между тѣмъ Regnard и Loys ⁴⁾, производя вскрытіе трупа казненного черезъ 20 минутъ послѣ казни, видѣли, что сердце прекратило свою пульсацію спустя приблизительно часъ послѣ смерти.

Но прекращеніе пульсаціи еще не служитъ признакомъ окончательной гибели и смерти органа. Arnaud ⁵⁾ убивалъ кролика посредствомъ кровопусканія и спустя нѣсколько минутъ послѣ полной остановки сердца впрыскивалъ дефибрированную артеріальную кровь въ аорту по направленію къ сердцу: сердцебиенія немедленно возобновлялись. Hédou и Gilis ⁶⁾, изслѣдуя сердце обезглавленного преступника спустя около часа послѣ казни,

Опыты оживленія сердца.

А. А. Кулябко.

Съ 1 таблицею кардіограммъ.

Изъ физиологической лабораторіи Императорской Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 13-го февраля 1902 г.).

Въ медицинской и въ спеціальной физиологической литературѣ встрѣчается немало указаній на чрезвычайно значительную живучесть сердца, которое съ давнихъ поръ признается за *ultimum moriens* въ животномъ организмѣ. Наболѣе поразительные примѣры представляютъ въ этомъ отношеніи сердца низшихъ холоднокровныхъ животныхъ: лягушечье сердце, вырѣзанное изъ тѣла и подвѣшенное на ниткѣ, продолжаетъ сокращаться около недѣли, если только предохранить его отъ высыханія; сердце черепахи пульсируетъ въ такихъ условіяхъ 10—12 дней и болѣе. Живучесть сердца теплокровныхъ животныхъ гораздо менѣе значительна, но все же сердечныя сокращенія длятся иногда много часовъ послѣ смерти. Czernak и Piotrowsky ¹⁾ нашли изъ ряда наблюденій, что наибольшая продолжительность пульсаціи сердца у обезглавленныхъ кроликовъ равнялась 36 минутамъ. Rousseau ²⁾ наблюдалъ сердечныя сокращенія при вскрытіи трупа одной казненной женщины черезъ 29 часовъ послѣ обезглавленія. Vulpien ³⁾ замѣтилъ въ одномъ случаѣ сокращенія собачьяго сердца спустя 93½ часа послѣ смерти. Между тѣмъ Regnard и Loye ⁴⁾, производя вскрытіе трупа казненнаго черезъ 20 минутъ послѣ казни, видѣли, что сердце прекратило свою пульсацію спустя приблизительно часъ послѣ смерти.

Но прекращеніе пульсаціи еще не служитъ признакомъ окончательной гибели и смерти органа. Arnaud ⁵⁾ убивалъ кролика посредствомъ кровопусканія и спустя нѣсколько минутъ послѣ полной остановки сердца впрыскивалъ дефибрированную артеріальную кровь въ аорту по направленію къ сердцу: сердцебиенія немедленно возобновлялись. Hédon и Gilis ⁶⁾, изслѣдуя сердце обезглавленнаго преступника спустя около часа послѣ казни,

когда это сердце прекратило уже свою пульсацию и не реагировало больше на внѣшнія раздраженія, впрыскивали дефибрированную артеріальную кровь въ вѣнечные сосуды и наблюдали появленіе явственныхъ сокращеній предсердій и праваго желудочка. Методъ искусственной циркуляціи на вырѣзанномъ сердцѣ далъ возможность убѣдиться, что сердце теплокровныхъ животныхъ, обладаетъ способностью возобновлять свою дѣятельность послѣ довольно продолжительной остановки пульсаций. Langendorff⁷⁾ указываетъ, что вообще нѣтъ никакой нужды особенно спѣшить препаратомъ и предварительной подготовкою сердца для опытовъ, такъ какъ ему обыкновенно удавалось возстановить сердечную дѣятельность даже послѣ очень продолжительной остановки, достигавшей въ нѣкоторыхъ случаяхъ до 2 часовъ, и онъ высказываетъ предположеніе, что это возможно всегда, пока сердечная мышца еще неподверглась окоченѣнію. Ни остановка отъ охлаждения, ни кратковременная тепловая остановка не имѣютъ для сердца роковыхъ послѣдствій. Пропусканіе черезъ сосуды сердца вмѣсто крови физиологическаго раствора *NaCl* влечетъ за собою быстрое ослабленіе и прекращеніе пульсаций, но стоитъ вновь пропустить токъ крови и пульсация возобновляется съ прежней силой. Rusch⁸⁾ нашелъ, что и нѣкоторыя другія жидкости (лаковая кровь, кровянная сыворотка, жидкость Ringer'a и др.) обладаютъ способностью возстановлять утраченную вслѣдствіе пропусканія физиологическаго раствора пульсацию сердца. Въ опытахъ Porter'a⁹⁾ отдѣльные лоскуты изъ стѣнки собачьяго сердца, питаемые черезъ вѣнечные сосуды кровянной сывороткой, начинали пульсировать, будучи помѣщены въ атмосферу чистаго кислорода подъ высокимъ давленіемъ.

Въ минувшемъ 1901 году появилось сообщеніе англичанина доктора Locke'a¹⁰⁾ о новомъ способѣ искусственной циркуляціи. Основываясь частію на своихъ прежнихъ наблюденіяхъ¹¹⁾, частію на подробныхъ анализахъ крови, произведенныхъ Abderhalden'омъ¹²⁾, Locke приготовилъ искусственную смѣсь, которая можетъ поддерживать пульсацию вырѣзаннаго кроличьяго сердца втеченіе многихъ часовъ подъ рядъ. На съѣздѣ физиологовъ въ Туринѣ въ сентябрѣ прошлаго года, гдѣ Locke демонстрировалъ свои опыты, кроличье сердце пульсировало съ неослабѣвающей энергіей съ 7 часовъ утра до поздняго вечера — болѣе 12 часовъ кряду. По способности поддерживать сердечную дѣятельность жидкость Locke'a, представляющая собою солевой растворъ, близкій къ минеральному составу кровянной сыворотки, а изъ органическихъ веществъ содержащая въ себѣ одинъ только виноградный сахаръ (1⁰/₁₀₀), нисколько не уступаетъ крови.

Методъ доктора Locke'a представляетъ несомнѣнно громадное значеніе для выясненія различныхъ вопросовъ касающихся физиологіи сердца.

и питанія сердечной мышцы. Въ тоже время онъ настолько простъ и удобенъ, что ему по справедливости должно быть отведено мѣсто въ ряду классическихъ методовъ физиологіи. Замѣна крови искусственной солевой смѣсью, помимо необычайнаго удобства въ смыслѣ упрощенія манипуляцій, представляетъ еще ту выгоду, что даетъ возможность изслѣдовать непосредственное вліяніе различныхъ агентовъ на самое сердце, а не на ту измѣнчивую живую среду, какой представляется кровь. Съ этой точки зрѣнія описанный методъ особенно пригоденъ для изученія вліянія на сердце различныхъ лекарственныхъ веществъ, ядовъ, цѣлебныхъ сыворотокъ и проч. *).

Ритмическая пульсація сердца при пропусканіи черезъ его сосуды Locke'овской смѣси, насыщаемой струей чистаго кислорода и подогреваемой до температуры тѣла животнаго, совершается съ меньшей правильностью и равномерностью, чѣмъ при циркуляціи крови. На подвѣшенномъ и питаемомъ такимъ образомъ сердцѣ удастся воспроизвести всѣ основные опыты относительно вліянія температуры, электрическаго и механическаго раздраженія и проч. Мнѣ удалось между прочимъ съ успѣхомъ примѣнить этотъ методъ къ птичьему сердцу и поддерживать при соответственныхъ температурныхъ условіяхъ его дѣятельность внѣ организма втеченіе довольно долгаго времени, какъ объ этомъ я уже имѣлъ случай сообщать въ «Извѣстіяхъ» Академіи¹³⁾. Особенный интересъ представляютъ явленія, наблюдаемыя на сердцѣ млекопитающихъ при остановкѣ искусственной циркуляціи и при возобновленіи ея спустя болѣе или менѣе продолжительный промежутокъ времени послѣ полной остановки сердца.

Если въ то время, когда установится правильная ритмическая дѣятельность вырѣзаннаго сердца и соединенный съ верхушкою сердца рычагъ чертитъ на закопченномъ барабанѣ кимографа рядъ совершенно одинаковыхъ міограммъ, прекратить доступъ циркулирующей жидкости, то сердце продолжаетъ сокращаться еще довольно долгое время — до 2—3—5 минутъ. Первоначально наблюдается иногда довольно рѣзкое усиленіе его размаховъ (см. кривую № 1 на таблицѣ), зависящее повидимому отъ уменьшенія сопротивленія; но вскорѣ выступаетъ, какъ постоянный признакъ начинающагося кислороднаго голоданія и задержки продуктовъ обмена сердечной мышцы, оригинальное измѣненіе кривой. Измѣненіе это состоитъ въ томъ, что одно изъ двухъ сосѣднихъ по времени сокращеній, — положимъ, нечетное — сохраняетъ свою прежнюю величину, а другое слѣдующее за нимъ — четное — начинаетъ мало по малу укорачиваться. Вслѣдствіе этого кривая сердечныхъ пульсацій пріобрѣтаетъ ясно выра-

*) Въ этомъ направленіи предпринять мною въ настоящее время рядъ изслѣдованій.

женный дикротическій характер (*d—e*) и дикротизмъ этотъ съ величайшею постепенностью и замѣчательною правильностью продолжаетъ усиливаться до тѣхъ поръ пока четныя сокращенія сдѣлаются очень слабыми — въ иныхъ случаяхъ, едва достигающими $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{5}$ доли своей первоначальной величины, нечетныя же сохраняютъ свою прежнюю величину; лишь значительно позднѣе и въ нихъ обнаруживается также постепенное ослабленіе (кривая № 1 *e*). Вмѣстѣ съ тѣмъ наблюдается постепенное замедленіе періода отдѣльныхъ сокращеній, отчасти зависящее отъ охлажденія; дикротизмъ же одинаково проявляется при различныхъ температурахъ (см. кривую № 5). Когда и четныя и нечетныя сокращенія уже значительно ослабли выступаетъ другой давно извѣстный симптомъ умиранія сердца: при сильно замедленной и слабой пульсаціи появляется одно чрезвычайно энергичное сокращеніе, за нимъ слѣдуетъ рядъ очень слабыхъ сокращеній, раздѣляемыхъ длинными паузами и сердце останавливается; иногда впрочемъ послѣ продолжительной паузы наступаетъ еще одно или два рѣзкихъ сокращенія и затѣмъ окончательная остановка (кривая № 2). Слабыя ритмическія вздрагиванія предсердій и сердечныхъ ушковъ продолжаютъ еще втеченіе довольно долгого времени, но потомъ и они затихаютъ.

Наблюдая внимательно за сокращающимся сердцемъ, нетрудно убѣдиться, что явленіе дикротизма несомнѣнно зависитъ отъ неодновременнаго наступленія разстройства дѣятельности праваго и лѣваго желудочка. При остановкѣ циркуляціи недостаточность питательнаго матеріала и кислорода и затрудненный обмѣнъ прежде всего сказываются на болѣе мощной массѣ мышцъ лѣваго желудочка; когда дикротизмъ уже вполне выраженъ, слабыя четныя пульсаціи соотвѣтствуютъ сокращеніямъ исключительно одного только праваго желудочка и прекращаются какъ разъ на границѣ между правымъ и лѣвымъ сердцемъ; нечетныя же сокращенія по прежнему, начинаясь съ предсердій распространяются и на правый и на лѣвый желудочекъ.

Если послѣ нѣкотораго періода полной остановки сердечной пульсаціи, возобновить притокъ жидкости, то довольно скоро, большею частію спустя нѣсколько секундъ, появляются сердечныя сокращенія сначала слабыя и неправильныя, ограничивающіяся областью впаденія полыхъ венъ, но затѣмъ они постоянно усиливаются, распространяются на предсердія, на правый желудочекъ и наконецъ на все сердце и пріобрѣтаютъ правильный ритмъ. Явленіе дикротизма обнаруживается при этомъ въ обратномъ порядкѣ (см. кривыя № 3 и 4): довольно рѣзкая вначалѣ разница въ амплитудахъ четныхъ и нечетныхъ сокращеній постепенно сглаживается и наконецъ вполне исчезаетъ, обыкновенно раньше, чѣмъ сокращенія успѣютъ достигнуть полного объема. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ при возстановленіи

циркуляціи укороченныя четныя сокращенія наступаютъ ранѣе полнаго расслабленія сердечной мышцы послѣ нечетныхъ сокращеній; благодаря этому получается неполное сліяніе каждой пары сокращеній. Иногда возстановленію правильнаго ритма предшествуетъ группа сокращеній отдѣленныхъ болѣе или менѣе продолжительной паузой (см. кривую № 6).

Явленія наблюдаемыя при прекращеніи и возстановленіи циркуляціи на птичьемъ сердцѣ представляютъ нѣкоторыя отличія отъ только что описанныхъ явленій у млекопитающихъ. Особенно выступаетъ здѣсь вторичное усиленіе сокращеній послѣ прекращенія циркуляціи; возстановленіе правильной пульсаціи происходитъ на птичьемъ сердцѣ гораздо труднѣе. Слѣдуетъ отмѣтить также, что полная утрата способности пульсаціи по-является совершенно независимо отъ мышечнаго окоченія.

Что касается продолжительности промежутка времени, втеченіе котораго сердце можетъ оставаться безъ доступа циркулирующей жидкости, не утрачивая способности къ возстановленію своей дѣятельности, то уже въ самомъ началѣ моихъ опытовъ надъ изолированнымъ сердцемъ я имѣлъ много случаевъ наблюдать, что остановка длившаяся 10, 15, 20 минутъ переносится сердцемъ безъ всякаго вреда, несмотря на происходящее при этомъ охлажденіе, въ одномъ случаѣ остановка циркуляціи длилась не менѣе получаса, причемъ кроличье сердце безъ всякихъ предосторожностей перенесено было въ довольно холодную погоду по улицѣ изъ одной лабораторіи въ другую и какъ только возстановлена была искусственная циркуляція, дѣятельность его возобновилась. Чрезвычайно интересно было опредѣлить, до какого же предѣла можетъ быть увеличена остановка циркуляціи безъ нарушенія способности сердца къ возстановленію самостоятельной ритмической дѣятельности, — другими словами, послѣ какого промежутка полнаго угасанія дѣятельности сердца, какъ бы полнаго замиранія ея, возможно еще оживленіе сердца. Я позволю себѣ привести здѣсь описаніе нѣсколькихъ опытовъ, произведенныхъ мною въ самое послѣднее время, изъ которыхъ видно, что остановка пульсаціи можетъ продолжаться при извѣстныхъ условіяхъ цѣлыми часами и все же сердце не утрачиваетъ способности возстановлять свою дѣятельность.

Въ опытѣ 19 января 1902 года искусственная циркуляція установлена на кроличьемъ сердцѣ въ 3 часа дня. Надъ сердцемъ произведено нѣсколько опытовъ относительно вліянія охлажденія и нагрѣванія и нѣсколько разъ циркуляція была пріостанавливаема на 20, 21 и 25 минутъ. Въ 5 час. 20 минутъ, когда сокращенія сердца были уже довольно слабы, сердце окружено снѣгомъ, приложеннымъ непосредственно къ его поверхности. Черезъ 2 минуты снѣгъ удаленъ. Пульсація, прекратившаяся вслѣдствіе сильнаго охлажденія, возстановилась снова. Въ 5 час. 40 минутъ сердце

вмѣстѣ съ вязанной въ аорту канюлей перенесено въ холодное помѣщеніе лабораторіи и оставлено тамъ до слѣдующаго дня. Возобновленіе циркуляціи утромъ 20 января вызвало немедленное появленіе пульсаціи въ области впаденія полыхъ венъ, а затѣмъ сокращенія распространилась и на сердечныя ушки. Случайное перегрѣваніе циркулирующей жидкости выше 50° C вызвало остановку сердца и заставило прекратить опытъ.

23 января въ 5 часовъ дня вырѣзано сердце здороваго хорошо упитаннаго кролика, черезъ него пропущена Лоске'овская смѣсь, нагрѣтая до 40° C. и записанъ рядъ правильныхъ, энергичныхъ сокращеній (кривая № 7). Циркуляція продолжалась втеченіе одного часа. Затѣмъ, ровно въ 6 часовъ вечера токъ жидкости прекращенъ, канюля съ сердцемъ перенесена въ комнатный ледникъ и оставлена при температурѣ 0° до слѣдующаго дня. Минутъ черезъ 5 всякая пульсація прекратилась. 24 января въ 12 часовъ дня послѣ 18-ти часового пребыванія на льду, сердце перенесено въ лабораторію и укрѣплено въ аппаратѣ для искусственной циркуляціи. При самомъ тщательномъ осмотрѣ незамѣчено и слѣда пульсаціи даже въ области впаденія полыхъ венъ (гдѣ вообще пульсація продолжается всего дольше). Затѣмъ открытъ кранъ и пропущена нагрѣтая до 30° C. жидкость. Менѣе чѣмъ черезъ $\frac{1}{2}$ минуты появились энергичныя сокращенія въ области впаденія полыхъ венъ, распространившіяся затѣмъ и на сердечныя ушки (кривая № 8 *ab*). Приблизительно черезъ полчаса появились довольно сильныя ритмическія сокращенія праваго желудочка (№ 8 *b c* и № 9). Лѣвый желудочекъ не возстановилъ своей дѣятельности. Сокращенія все время оставались неправильными: за группою въ 6—10 болѣе слабыхъ сокращеній слѣдовало одно сильное, затѣмъ опять группа слабыхъ и т. д. Въ началѣ 3-го часа дня сокращенія (кривая № 10) представлялись очень замедленными и постепенно ослабѣвали. Замѣна солевого раствора кровью (кривая № 11) вызвала нѣкоторое усиленіе сокращеній при еще большемъ замедленіи ихъ и наклонности къ сліянію нѣсколькихъ сокращеній въ одно. Къ $4\frac{1}{2}$ час. дня пульсація совершенно прекратилась и немогла быть вызвана даже раздраженіемъ сердца (кривая № 12).

Но особенный интересъ представляетъ опытъ 7 и 8 февраля. Около 11 часовъ дня кошка, готовящаяся для опыта погибла во время усыпленія ея эфиромъ и всѣ попытки оживить ее при помощи искусственнаго дыханія были безуспѣшны. Тогда вскрыта была грудная клѣтка и вырѣзано сердце, уже совершенно неподвижное. Сердце это помѣщено въ аппаратѣ для искусственной циркуляціи, но вмѣсто обыкновенно примѣняемой солевой смѣси съ 0.1% винограднаго сахара взята нѣсколько болѣе насыщенная смѣсь съ двойнымъ количествомъ его. При пропусканіи этой жидкости сердце сдѣлало нѣсколько слабыхъ сокращеній и снова совершенно

остановилось. Пропусканіе жидкости продолжалось съ $11\frac{1}{2}$ до 3 часовъ дня и все это время сердце оставалось совершенно неподвижнымъ. Тогда жидкость замѣнена обыкновенною и пульсація тотчасъ же возобновилась. Такимъ образомъ благодаря измѣненію химическаго состава циркулирующей жидкости произошла остановка сердца продолжавшаяся болѣе трехъ часовъ и при наступленіи благопріятныхъ условій сокращенія появились вновь. Послѣ того какъ установилась правильная пульсація въ 3 ч. 20 м. циркуляція прекращена и сердце помѣщено въ ледникъ. На слѣдующій день въ 3 ч. 20 минутъ оно снова укрѣплено въ аппаратъ и при возобновленіи циркуляціи снова начало сокращаться, послѣ паузы, продолжавшейся ровно сутки!

Возстановленіе хотя несовсѣмъ правильной, но довольно энергичной ритмической дѣятельности изолированнаго сердца послѣ столь продолжительной паузы какъ 18 и 24 часа представляетъ уже само по себѣ фактъ весьма интересный и важный. Очевидно, что временное угнетенія жизненныхъ функцій вслѣдствіе охлажденія или подъ вліяніемъ химическаго состава среды не влечетъ къ гибели органа. Что касается предѣльнаго срока до котораго можетъ достигать прекращенія дѣятельности, не причиняя гибели сердца, то по всей вѣроятности здѣсь должны имѣть громадное вліяніе индивидуальныя условія каждаго отдѣльнаго животнаго, состояніе питанія, возрастъ и проч. Во всякомъ случаѣ этотъ предѣльный срокъ по видимому не особенно далекъ отъ того, какой наблюдался мною въ описанныхъ опытахъ (18, 24 часа); попытки оживить сердце послѣ двухдневнаго пребыванія на льду были до сихъ поръ безуспѣшны. Какъ ни понижена жизнедѣятельность теплокровныхъ тѣлъ охлажденіемъ до 0° , но дыхательный обмѣнъ и накопленіе продуктовъ распада въ нихъ все же происходитъ, хотя и въ слабой степени (*vita minima*), доказательствомъ чему служитъ измѣненный характеръ и ослабленіе пульсаціи послѣ продолжительной паузы. Какъ бы то ни было, эти опыты, доказывающіе столь значительную живучесть сердца и возможность оживленія его послѣ суточного замиранія и прекращенія дѣятельности, даютъ основаніе думать и по отношенію къ другимъ тканямъ и органамъ, что въ извѣстныхъ условіяхъ, вѣроятно, возможно возстановленіе функцій и оживленіе ихъ послѣ временной остановки (напр., въ случаѣ мнимой смерти), гораздо болѣе продолжительной, чѣмъ это предполагалось до сихъ поръ.

Добавленіе. На дняхъ, когда была уже напечатана корректура настоящаго сообщенія, мнѣ удалось оживить кроличье сердце и возстановить пульсацію его предсердій послѣ 44-хъ часового пребыванія его на льду т. е. почти черезъ двое сутокъ полной остановки его дѣятельности;

сердце пульсировало еще болѣе трехъ часовъ (опытъ 16—18 марта 1902 года).

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) Czermak und Piotrowsky. Sitzungsber. der Wiener Akad. 1857. Bd. 25, S. 431.
- 2) Rousseau. C. R. de l'Acad. des Sc. de Paris. 1855, 3 (рефер. въ Dict. de Physiologie, Richet. IV, 1, p. 312).
- 3) Vulpian. Ibidem.
- 4) Regnard. C. R. de l'Acad. des Sc. de Paris. 1887.
- 5) Arnaud. Expériences pour décider si le coeur et le centre respiratoire ayant cessé d'agir sont irrévocablement morts. Archives de Physiologie, 5-me série, t. III, 396—400.
- 6) Hédon et Gilis. Sur la reprise des contractions du coeur, après arrêt complet de ses battements, sous influence d'une injection de sang dans les artères coronnaires. C. R. de la Soc. de Biol. de Paris. 1892, p. 760.
- 7) Langendorff. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflüger's Archiv, Bd. 61. 1895. S. 261—332.
- 8) Rusch. Experimentelle Studien über die Ernährung des isolirten Säugethierherzens. Pflüger's Archiv, 1898, Bd. 33, S. 335—554.
- 9) Porter. A New Method for the Study of the Isolated Mammalian Heart. American Journal of Physiology. 1898. Vol. I, 511—518.
- 10) Locke. Die Wirkung der Metalle des Blutplasmas und verschiedener Zucker auf das isolirte Säugethierherz. Centralblatt für Physiologie, Bd. XIV, 1901, S. 670—672.
- 11) Locke. Journal of Physiology. Vol. XVIII, p. 332.
- 12) Abderhalden. Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Ztschr. für physiologische Chemie, XXIII, XXV, 65—115.
- 13) Кулябко. Опыты надъ изолированнымъ птичьимъ сердцемъ. Изв. Имп. Акад. Наукъ. Дек. 1901, XV, № 5. Centralblatt für Physiologie, Bd. XV, № 20.

ОБЪЯСНЕНИЕ ТАБЛИЦЫ.

Кривая № 1. Кроличье сердце. Участокъ кардіограммы *a b* записанъ при нормальныхъ условіяхъ циркуляціи при $t^{\circ} 30^{\circ} \text{C}$. Въ *c* прекращенъ токъ жидкости; амплитуды сокращеній нѣсколько усилились. Въ *d* начинается обнаруживаться дикротизмъ, который постепенно усиливается до *e*, а затѣмъ начинаютъ ослабѣвать и «нечетныя» сокращенія.

Кривая № 2 (Продолженіе № 1). Постепенное замедленіе и ослабленіе сердечныхъ сокращеній *f—g*. Болѣе значительныя неправильности ритма *h i*, пауза, заключительная группа сокращеній (*k l*) и окончательная діастолическая остановка сердца.

Кривая № 3. } Примѣры постепеннаго исчезновенія дикротизма при возобновленіи циркуляціи (сокращенія записывались снизу вверхъ, а не сверху внизъ, какъ на другихъ кривыхъ).

Кривая № 5. Примѣръ постепеннаго развитія дикротизма при иной t° , чѣмъ въ № 1. *ab* нормальная пульсація. Въ *c* циркуляція прекращена; *d* начало дикротизма; *e*—неправильная пульсація.

Кривая № 6. Возстановленіе циркуляціи послѣ продолжительной паузы. Токъ жидкости возобновленъ въ *a*; первая группа слабыхъ пульсацій (*b c*) смѣняется продолжительной паузой (*c d*), послѣ которой идетъ новая группа болѣе энергичныхъ сокращеній (*d e*), новая пауза (*e f*) и затѣмъ возстановленіе постоянной пульсаціи послѣ кратковременной стадіи убывающаго дикротизма.

Кривая № 7. Оживленіе сердца. Кардіограмма кроличьяго сердца, записанная черезъ часъ послѣ вырѣзыванія его, въ 6 час. вечера 23 янв. 1902. Рядъ правильныхъ, энергичныхъ сокращеній.

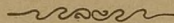
Кривая № 8. Кардіограмма того же сердца записанная на слѣдующій день, 24 янв. 1902 г., черезъ 18 часовъ пребыванія сердца на льду. *a b* — неправильныя, безпорядочныя сокращенія предсердій; *b c* — сокращенія праваго желудочка, записанныя $\frac{1}{2}$ часа спустя.

Кривая № 9 (Продолженіе). Тѣ же сокращенія часъ спустя.

Кривая № 10. Сильное замедленіе сокращеній 2 часа спустя. Въ концѣ кривой видно вліяніе впрыскиванія крови — сліяніе отдѣльныхъ сокращеній.

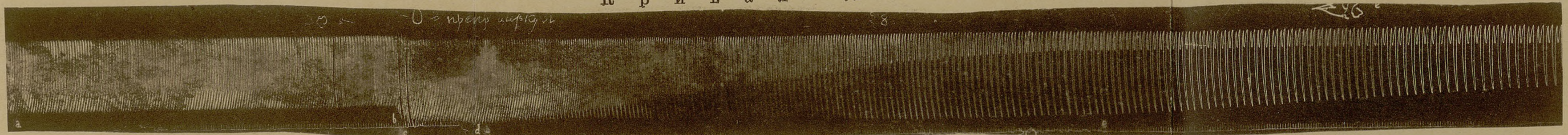
Кривая № 11. Временное усиленіе сокращеній подъ вліяніемъ крови.

Кривая № 12. Окончательное ослабленіе пульсаціи (около 4 часовъ дня).

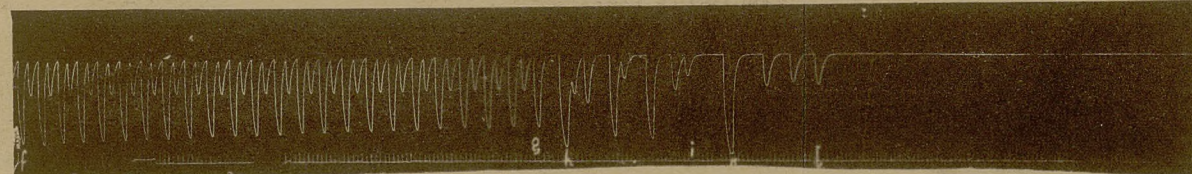


А. А. КУЛЯБКО.—„Опыты оживленія сердца“

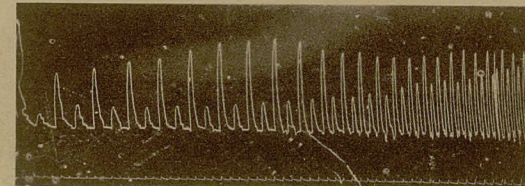
К р и в а я № 1.



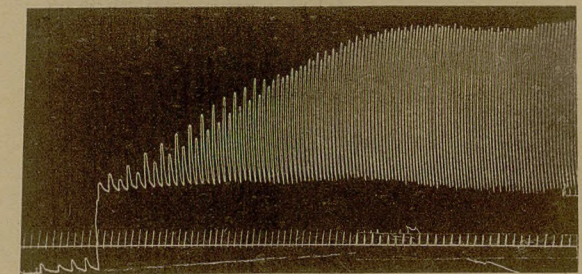
К р и в а я № 2.



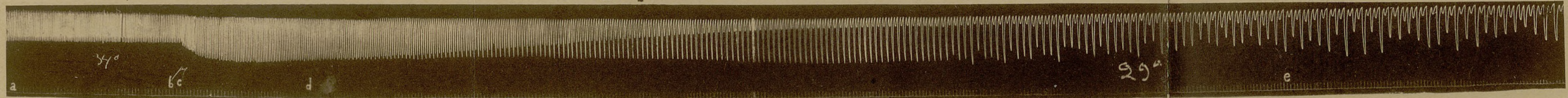
К р и в а я № 3.



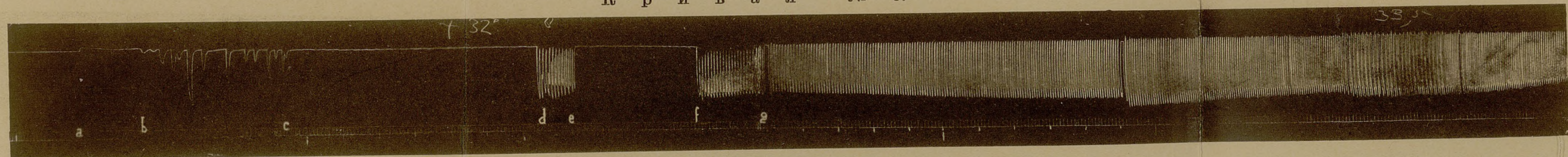
К р и в а я № 4.



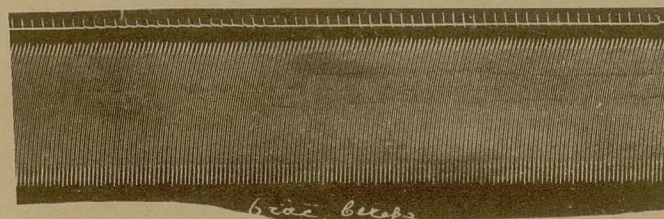
К р и в а я № 5.



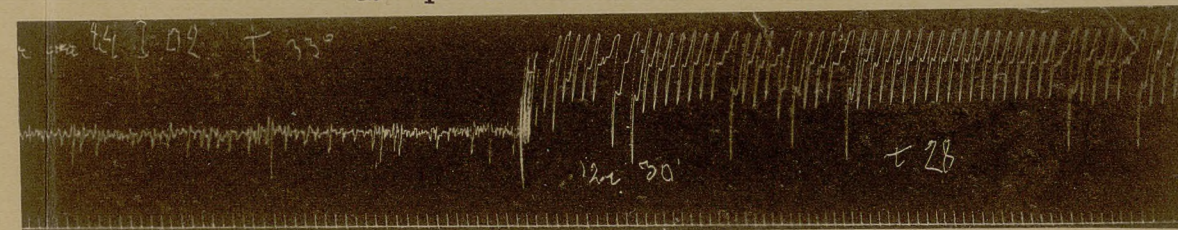
К р и в а я № 6.



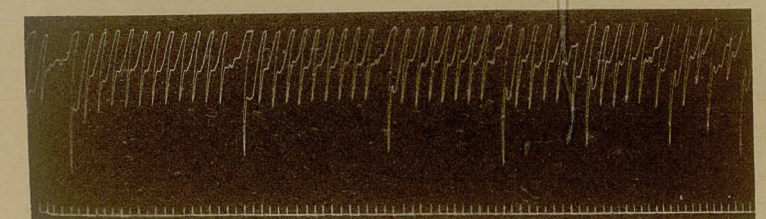
К р и в а я № 7.



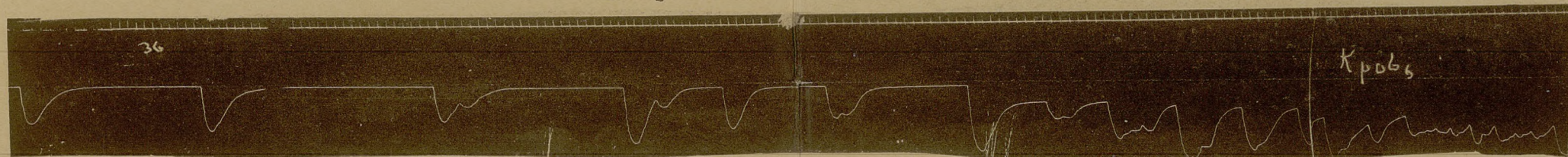
К р и в а я № 8.



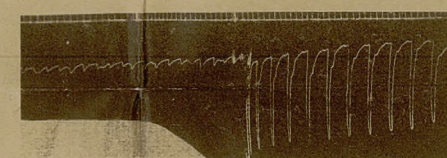
К р и в а я № 9.



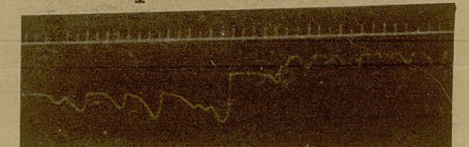
К р и в а я № 10.



К р и в а я № 11.



К р и в а я № 12.



612.05

Фармакологическія изслѣдованія на вырѣзанномъ сердцѣ.

Предварительное сообщеніе.

А. А. Кулябко.

Изъ фізіологической лабораторіи Имп. Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 16-го марта 1902 г.).

Въ настоящее время, когда медицина уже не довольствуется случайными открытіями цѣлебныхъ свойствъ того или иного вещества, а руководствуясь новѣйшими успѣхами физико-химическихъ и біологическихъ наукъ, постоянно обогащаетъ свой арсеналъ лекарственными веществами изъ всѣхъ трехъ царствъ природы и прогрессивно развивающаяся фармацевтическая техника чуть не ежедневно снабжаетъ насъ десятками новыхъ и новыхъ препаратовъ, необходимо твердо помнить, что примѣненію каждаго новаго средства у постели больного обязательно должно предшествовать самое тщательное изслѣдованіе и испытаніе его на животныхъ. Испытаніе это не должно ограничиваться простымъ поверхностнымъ наблюденіемъ, а должно представлять собою подробное фізіологическое изслѣдованіе дѣйствія препарата, должно дать матеріалъ для анализа сложныхъ явленій и выяснить взаимную зависимость и связь наблюдаемыхъ измѣненій въ отправленіяхъ организма съ влияемъ изслѣдуемаго вещества на отдѣльныя системы тканей и органовъ тѣла. А такъ какъ въ живомъ организмѣ въ особенно рѣзкой степени проявляется зависимость функций различныхъ органовъ отъ ихъ кровоснабженія, то и въ фармакологическихъ изслѣдованіяхъ обыкновенно особенно важное значеніе придается изученію влияния вещества на кровеносную систему и на центральный органъ этой послѣдней — сердце.

Но и дѣятельность самого сердца въ свою очередь находится въ столь тѣсной связи съ другими органами тѣла, что очень не легко бываетъ иногда рѣшить, зависятъ ли тѣ или иные измѣненія ея отъ непосредственнаго дѣй-

№ 32088

ствія изучаемаго фактора, или же они представляют собою лишь измѣненія вторичныя, зависящія отъ нарушенія функцій другихъ органовъ. Ввиду этого уже давно въ физиологіи съ успѣхомъ примѣняется методъ изученія вліянія лекарственныхъ веществъ на изолированномъ сердцѣ. Впервые методъ изоляціи теплкровнаго сердца примѣненъ былъ къ фармакологическимъ изслѣдованіямъ И. П. Павловымъ и Н. Я. Чистовичемъ въ 1887 году. Предложенный ими способъ представлялъ собою физиологическую изоляцію органа, при чемъ сердце не удалялось изъ тѣла животнаго, а только устранялось отъ связи съ прочими частями организма путемъ перевязки сосудовъ и перерѣзки нервовъ. Въ 1895 году Langendorff предложилъ свой способъ наблюденія надъ вырѣзаннымъ изъ тѣла теплкровнымъ сердцемъ жизнеспособность котораго поддерживалась внѣ организма путемъ искусственной циркуляціи дефибринированной артеріальной кровью. Langendorff самъ указываетъ на возможность примѣненія его способа для фармакологическихъ изслѣдованій и приводитъ даже нѣсколько примѣровъ подобнаго рода.

Въ 1898 году появились изслѣдованія шведскаго ученаго Karl Hedbom'a надъ вліяніемъ цѣлаго ряда фармакологическихъ и органотерапевтическихъ препаратовъ на изолированное сердце, снабжаемое кровью по методу Langendorff'a. Изслѣдуемые вещества примѣшивались въ определенномъ количествѣ къ пропускаемой черезъ сердце крови и измѣненія сердечной дѣятельности регистрировались подвѣшеннымъ къ сердцу рычагомъ. Эти замѣчательныя и интересныя изслѣдованія обнаружили, какую разнообразную и сложную картину измѣненій можетъ представлять сердечная дѣятельность подъ вліяніемъ различныхъ веществъ.

Не трудно однако видѣть, что примѣненіе этого драгоценнаго метода при циркуляціи кровью должно ограничиваться лишь тѣми веществами, которыя не оказываютъ вліянія на самую кровь, эту столь измѣнчивую живую среду организма, такъ какъ въ противномъ случаѣ эффектъ дѣйствія вещества представляется слишкомъ сложнымъ и запутаннымъ и трудно рѣшить зависитъ ли наблюдаемое измѣненіе сердечной дѣятельности отъ дѣйствія вещества на самое сердце или же отъ нарушенія питанія сердца вслѣдствіе измѣненія крови.

Въ минувшемъ 1901 году англичанинъ д-ръ Локъ предложилъ новый методъ изслѣдованія сердечной дѣятельности, при которомъ питаніе теплкровнаго сердца поддерживается не кровью, а постоянно насыщаемой кислородомъ и подогреваемой до температуры тѣла искусственной солевой смѣсью, близкой по своему минеральному составу къ составу кровянистой плазмы, а изъ органическихъ веществъ содержащей въ себѣ лишь 0,1% винограднаго сахара. Дѣятельность вырѣзаннаго кроличьяго сердца при циркуляціи такой

жидкости совершается съ замѣчательной правильностью и оно можетъ работать внѣ организма до 7 и даже до 12 часовъ подъ рядъ съ почти неослабѣвающей энергіей. Мнѣ въ моихъ прежнихъ опытахъ удавалось даже вызывать къ дѣятельности совершенно остановившееся сердце, оживлять его спустя 18—24 и даже 44 часа послѣ полной остановки пульсаціи. Замѣна крови искусственной солевой смѣсью не только не ухудшаетъ условій сердечной дѣятельности, но даже представляетъ громадныя преимущества, такъ какъ, во первыхъ, примѣняемая жидкость не свертывается, а во вторыхъ, мы имѣемъ здѣсь дѣло съ жидкостью вполне опредѣленнаго и втеченіе опыта постоянного химическаго состава. И вотъ этотъ то методъ и представлялся мнѣ въ высшей степени удобнымъ для производства надъ сердцемъ фармакологическихъ изслѣдованій, такъ какъ при немъ мы имѣемъ возможность, во первыхъ, изучать дѣйствіе цѣлаго ряда самыхъ разнообразныхъ средствъ, примѣшиваніе которыхъ къ крови оказывалось по вышеизложеннымъ причинамъ невозможнымъ, а во вторыхъ, гораздо полнѣе выдѣляемъ вліянія веществъ на самое сердце.

Хотя предпринятые мною изслѣдованія еще далеко не закончены, но они уже дали мнѣ много вполне опредѣленныхъ результатовъ которыя я и позволяю себѣ вкратцѣ сообщить здѣсь хотя лишь ввидѣ не вполне разработаннаго сырого матеріала. Но прежде чѣмъ перейти собственно къ фармакологической части, я долженъ сказать нѣсколько словъ о нормальныхъ явленіяхъ, наблюдаемыхъ на вырѣзанномъ сердцѣ.

Обыкновенно правильная дѣятельность устанавливается очень скоро послѣ пропусканія тока циркулирующей жидкости и протекаетъ съ поразительною правильностью и равномерностью, такъ что какъ ритмъ такъ и амплитуда размаховъ сердца остаются вполне неизмѣненными втеченіе цѣлыхъ часовъ. Колебанія температуры жидкости и окружающаго воздуха оказываютъ свое вліяніе совершенно опредѣленнымъ и хорошо изученнымъ образомъ, измѣняя лишь частоту и силу ударовъ, но обыкновенно почти не нарушая ихъ правильности.

Но стоитъ прекратить доступъ циркулирующей жидкости и условія измѣняются. Сначала амплитуда сердечныхъ сокращеній нѣсколько возрастаетъ вслѣдствіе ослабленія сопротивленія и пульсація продолжается еще довольно долго; первыя сокращенія представляются столь же равномерными какъ и прежде, но затѣмъ обнаруживается какъ постоянный симптомъ затрудненнаго обмѣна въ сердечной мышцѣ явленіе такъ называемаго дикротизма. Одно изъ двухъ сосѣднихъ по времени сокращеній — положимъ нечетное — сохраняетъ свою прежнюю высоту, другое же — назовемъ его четнымъ — постепенно становится все слабѣе и слабѣе и такимъ образомъ явленіе дикротизма все усиливается. Когда оно достигаетъ уже значитель-

ной степени развитія и четныя сокращенія едва достигаютъ $\frac{1}{5}$ своей начальной высоты, начинаютъ убывать въ силѣ и нечетныя сокращенія, а затѣмъ послѣ 1—2 крайне энергичныхъ сокращеній и ряда очень слабыхъ едва замѣтныхъ вздрагиваній сердце останавливается. На ряду съ этимъ наблюдается замедленіе сокращеній, лишь отчасти зависящее отъ охлажденія. При возобновленіи циркуляціи послѣ болѣе или менѣе продолжительнаго перерыва сердечная дѣятельность восстанавливается причѣмъ явленіе дикротизма идетъ въ обратномъ порядкѣ, т. е. постепенно ослабѣвая. Эти явленія настолько постоянны и типичны, что всякое отклоненіе отъ нихъ должно быть объяснено или измѣненіемъ состава жидкости или другими какими либо побочными причинами ¹⁾.

Перехожу теперь къ описанію моихъ фармакологическихъ опытовъ. Они могутъ быть подраздѣлены на 4 категоріи.

Къ первой я отношу опыты съ нѣкоторыми преимущественно сердечными ядами (Muscarin, Veratrin, Atropin, Strychnin, Cocain, Nikotin и др.), ко второй — опыты съ нѣкоторыми лекарственными веществами, какъ-то съ хлороформомъ, эфиромъ, алкоголемъ, хининомъ, антипириномъ и др., къ третьей опыты съ органотерапевтическими препаратами, любезно предоставленными въ мое пользованіе профессоромъ А. В. Пелемъ, и наконецъ, къ четвертой — только что начатыя опыты съ нѣкоторыми бактерійными токсинами и антитоксическими сыворотками, полученными мною благодаря любезности директора Института Экспериментальной Медицины С. М. Лукіянова.

Опыты первой категоріи отчасти представляютъ собою повтореніе опытовъ Hedbom'a, но при иныхъ условіяхъ и при циркуляціи не кровью, а Locke'овскимъ растворомъ. Я вводилъ ядовитыя вещества по методу Langendorff'a непосредственно въ канюлю и при томъ пользовался обыкновенно сравнительно большими дозами яда. Вслѣдствіе этого мои результаты значительно разнятся отъ результатовъ Hedbom'a, работавшаго съ очень слабыми дозами ядовъ. Я ограничусь здѣсь изложеніемъ моихъ результатовъ, не входя пока въ дальнѣйшія сравненія и сопоставленія ихъ съ наблюденіями Hedbom'a и др.

Muscarin (*Musc. pur. op.* Grüber'a) въ 1% растворѣ въ той же самой жидкости, которая примѣнялась для циркуляціи, производилъ немедленно довольно замѣтно усиленіе сердечныхъ размаховъ, которые затѣмъ спустя 20—70 секундъ возвращались къ нормѣ и нѣкоторое время остава-

1) Характеръ явленій при остановкѣ циркуляціи на теплокровномъ сердцѣ представляетъ значительныя отличія по сравненію съ тѣмъ, что наблюдается при подобныхъ условіяхъ на лягушечьемъ сердцѣ.

лись на постоянной высотѣ при сохраненіи правильности ритма. Но затѣмъ при повторныхъ отравленіяхъ эта правильность безъ видимой внѣшней причины спустя болѣе или менѣе продолжительное время смѣнялась характернымъ разстройствомъ: рядъ правильныхъ сокращеній смѣнялся короткой паузой, прерываемой рѣдкими отдѣльными сокращеніями, затѣмъ вновь наступала группа правильныхъ сокращеній, опять пауза и такъ далѣе. По мѣрѣ того какъ ядъ вымывался изъ сердца струей свѣжей жидкости, паузы становились все рѣже и короче и устанавливалась наконецъ правильная пульсація, не отличавшаяся отъ первоначальной.

Veratrin (*Ver. hydrochlor.* Merck) въ 1% и 0,1% растворѣ оказался крайне сильнымъ стимулирующимъ сердечную дѣятельность средствомъ. При впрыскиваніи въ канюлю даже малыхъ дозъ его (0,1 кс. 0,1% раств.) сердечныя сокращенія немедленно чрезвычайно рѣзко усиливались, но представлялись при этомъ крайне безпорядочными; лишь спустя значительный промежутокъ времени снова устанавливался правильный ритмъ, энергія же сокращеній очень долго оставалась чрезвычайно повышенной. Впрыскиваніе вератрина заставляло довольно энергично пульсировать даже совершенно ослабѣвшія истощенныя сердца, а равно и сердца, дѣятельность которыхъ, ослабѣла подѣ влияніемъ другихъ ядовъ, напр. хлороформа. Изъ всѣхъ изслѣдованныхъ мною до настоящаго времени препаратовъ вератринъ оказывалъ самое сильное стимулирующее дѣйствіе. При впрыскиваніи очень большихъ дозъ наблюдалась продолжительная систолическая остановка сердца, которая при пропусканіи свѣжей жидкости по мѣрѣ удаленія яда изъ сердца уступала мѣсто сначала слабымъ, но потомъ постепенно все усиливавшимся сокращеніямъ. У лягушекъ, какъ извѣстно, подѣ влияніемъ вератрина въ сердечной дѣятельности обнаруживаются періодически такъ называемыя систолическіе тетанусы; у теплокровныхъ подобнаго явленія не наблюдалось, а описана лишь конечная систолическая остановка.

Въ высшей степени интересны явленія сочетаннаго дѣйствія мускарина и вератрина. Между тѣмъ и другимъ ядомъ происходитъ какъ бы борьба, въ которой перевѣсъ выпадаетъ на долю то одного, то другого изъ нихъ. Если въ сердце, отравленное мускариномъ, впрыснуть вератринъ, то послѣ ряда безпорядочныхъ сокращеній наступаютъ сокращенія правильныя, довольно энергичныя, опредѣленной умѣренной частоты. Рядъ этихъ сокращеній внезапно смѣняется короткой группой болѣе энергичныхъ и частыхъ сокращеній, за ними слѣдуетъ продолжительный рядъ сокращеній болѣе медленнаго ритма и съ меньшей амплитудой, затѣмъ новая короткая группа сильныхъ сокращеній, новый рядъ замедленныхъ и т. д. По мѣрѣ промыванія яда ряды умѣренныхъ сокращеній становятся все длиннѣе и длиннѣе и наконецъ группы усиленныхъ сокращеній совершенно исчезаютъ.

Новая доза вератрина вызываетъ повтореніе явленія. Кривая получаетъ весьма оригинальный и изящный видъ. Отдѣльныя группы усиленныхъ сокращеній соотвѣтствуютъ зубцеобразнымъ выступамъ на равномерно убывающей кривой болѣе медленныхъ и слабыхъ сокращеній.

Strychnin (muriat.) въ 1‰ растворъ вызывалъ рѣзкое замедленіе періода одиночныхъ пульсацій съ наклонностью къ сліяннію ихъ между собою и рѣзкимъ уменьшеніемъ амплитуды размаховъ.

Atropin (sulf.) въ нѣкоторыхъ случаяхъ вызывалъ учащеніе пульсаціи, въ другихъ же вліяніе его не обнаруживалось въ замѣтной степени.

Очень рѣзкое вліяніе на сердечную дѣятельность проявилъ въ моихъ опытахъ кокаинъ (*Cocain pur.*, Merck) Малыя дозы его (около 0,5 см. 1‰ раств.) влекли за собою быстрый упадокъ сердечной дѣятельности и даже полную діастолическую остановку, послѣ которой при продолжающейся циркуляціи сердце возстановляло свою дѣятельность лишь крайне медленно и неполно. Кромѣ того, когда уже возстановлялась повидимому правильная ритмика, внезапно наступали приступы аритміи, выражавшіяся образованіемъ группъ, самого разнообразнаго характера. Аритмическія группы чередовались съ болѣе или менѣе продолжительными періодами правильной пульсаціи; послѣ окончательнаго возстановленія правильности ритма новое введеніе яда вызывало повтореніе прежней картины. Очень интересныя кардіограммы получены также при дѣйствіи никотина; подробное описаніе ихъ будетъ приведено въ послѣдующей подробной работѣ.

Ко второй категоріи опытовъ относятся изслѣдованія такихъ веществъ, примѣненіе которыхъ при циркуляціи кровью представляло бы большія неудобства, такъ какъ вещества эти дѣйствуютъ и на самую кровь. Здѣсь я особенно остановлюсь на вліяніи алкоголя, ввиду важнаго значенія этого средства, какъ фармакологическаго препарата и какъ распространеннаго напитка, являющагося предметомъ столь страшныхъ и гибельныхъ злоупотребленій.

Первое впечатлѣніе при наблюденіи явленій, наступающихъ вслѣдъ за введеніемъ въ сердце алкоголя, нельзя назвать особенно неблагоприятнымъ. Даже при выпрыскиваніи 20% спирта въ количествѣ нѣсколькихъ куб. см. сердечная дѣятельность падаетъ лишь на очень короткій срокъ, а затѣмъ быстро возстановляется и достигаетъ почти первоначальной высоты. Однако послѣ повторныхъ дозъ выступаютъ другія патологическія явленія сердечной дѣятельности, которыя то остаются постоянными, то периодически появляются и снова исчезаютъ, причемъ такое чередованіе съ большимъ упорствомъ держится очень долгое время. Одна изъ наиболѣе слабыхъ степеней этихъ розстройствъ есть явленіе дикротизма, который удерживается втеченіе очень долгаго времени и остается постояннымъ, а не

усиливается прогрессивно, какъ при прекращеніи циркуляціи. Примѣненіе нѣкоторыхъ лекарственныхъ веществъ довольно легко устраняетъ это разстройство, свидѣтельствующее о затрудненномъ обмѣнѣ и упадкѣ окислительныхъ процессовъ въ сердечной ткани. Чрезвычайно интересенъ тотъ фактъ, что появившійся отъ алкоголя дикротизмъ, устраняется иногда на болѣе или менѣе продолжительное время при введеніи новыхъ дозъ алкоголя. Нельзя не видѣть въ этомъ явленіи обстоятельства, могущаго служить объясненіемъ того, почему такъ легко развивается пристрастіе къ спиртнымъ напиткамъ! Но повторная доза спирта не на долго помогаетъ. Скоро дикротизмъ появляется вновь въ болѣе сильной степени, а затѣмъ слѣдуютъ и другія болѣе глубокія разстройства сердечной дѣятельности: образованіе группъ и ослабленіе сокращеній, перебои и пр., и эти разстройства упорно держатся втеченіе долгаго времени, несмотря на постоянный притокъ свѣжей жидкости, уже не содержащей алкоголя.

Дѣйствіе на сердце хлороформа характеризуется гораздо болѣе тяжелыми симптомами: упадокъ сердечной энергіи выраженъ гораздо рѣзче и возстановленіе пульсаціи совершается съ большимъ трудомъ и лишь крайне неполно.

Вліяніе эфира мнѣ приходилось наблюдать въ двухъ формахъ. Во первыхъ, какъ и при другихъ веществахъ, я вводилъ растворъ эфира въ циркуляціонной жидкости прямо въ канюлю и при этомъ наблюдалъ временное ослабленіе и замедленіе пульсаціи, а при повторныхъ отравленіяхъ появленіе послѣдовательной аритміи; во вторыхъ, вліяніе эфира приходилось наблюдать нерѣдко на слишкомъ сильно наркотизированныхъ животныхъ. Въ послѣднемъ случаѣ сердце отличается чрезвычайно сильно выраженной склонностью къ образованію беспорядочныхъ слабыхъ сокращеній, сливающихся одно съ другимъ и носящихъ названіе «Wühlen und Wogen» или «Flimmern» (мерцанія). Послѣ продолжительнаго пропуска тока насыщенной кислородомъ жидкости это мерцаніе уступаетъ мѣсто совершенно правильнымъ ритмическимъ движеніямъ. Кромѣ того на такомъ сердцѣ удастся наблюдать болѣе или менѣе рѣзко выраженную контрактуру.

Въ третью категорію опытовъ я включилъ изслѣдованіе нѣкоторыхъ органо-терапевтическихъ препаратовъ. Въ изслѣдованіяхъ Hedbom'a также обращено вниманіе на эти препараты; авторъ изслѣдовалъ дѣйствіе глицериновыхъ вытяжекъ, приготовленныхъ по способу Броунъ-Секеровской эмульсіи, и нашелъ, что всѣ экстракты разныхъ органовъ дѣйствуютъ на сердце въ одинаковомъ направленіи, именно вызываютъ усиленіе и учащеніе сокращеній. Результаты моихъ опытовъ рѣзко отличаются отъ только-что упомянутыхъ, что зависитъ отчасти отъ того, что я пользовался иными препаратами, отчасти отъ примѣнявшихся мною дозъ. Я не буду приводить

здѣсь всѣхъ описаній всѣхъ произведенныхъ мною изслѣдованій, ограничусь лишь упоминаніемъ о трехъ препаратахъ.

Церебринъ (*Oposcerebrinum* Poehl) кромѣ кратковременнаго ослабленія пульсаціи въ самый моментъ впрыскиванія не производило, повидимому, никакого эффекта. Такимъ образомъ вещество это не оказываетъ почти никакого вліянія на дѣятельность изолированнаго сердца. Мои изслѣдованія ничуть не противорѣчатъ наблюденіямъ академика кн. И. Р. Тарханова; въ своемъ сообщеніи на первомъ собраніи съѣзда научной формаціи онъ упоминалъ о рѣзкомъ замедленіи сердечной пульсаціи у лягушекъ подъ вліяніемъ церебрина, но объяснялъ это замедленіе раздраженіемъ задерживающихъ центровъ въ мозгу. Въ моихъ опытахъ сердце изолировано отъ вліянія этихъ центровъ и вліяніе церебрина на немъ не проявляется.

Suprarenalin (*Oposupprorenalinum* Poehl) — препаратъ, приготовляемый изъ надпочечныхъ железъ, обнаруживаетъ на сердце рѣзкое вліяніе. При среднихъ дозахъ наступаетъ временная остановка, а затѣмъ втеченіе долгаго времени наблюдается замедленіе пульсаціи; при малыхъ повторныхъ дозахъ — сначала лишь небольшое ослабленіе и замедленіе, а затѣмъ, спустя нѣкоторое время остановка съ послѣдующимъ чрезвычайно рѣзкимъ замедленіемъ ритма.

Нѣсколько подробнѣе изслѣдовано мною дѣйствіе *спермина* (*Solutio spermini* Poehl pro injectione subcutanea). При впрыскиваніи его въ сердечную канюлю наблюдается явственное *замедленіе* и уменьшеніе амплитудъ сердечныхъ сокращеній; при повторныхъ дозахъ замедленіе бываетъ иногда крайне рѣзкимъ и постепенно все возрастаетъ, переходя даже въ прерывистую пульсацію, при которой группа сильныхъ сокращеній смѣняется кратковременной діастолической паузой и такая смѣна повторяется много разъ, пока токъ жидкости не смоетъ всѣхъ слѣдовъ вещества. Такимъ образомъ сперминъ не представляетъ вещества вполне индифферентнаго для сердца и большія дозы его могутъ вызвать значительныя расстройства сердечнаго ритма.

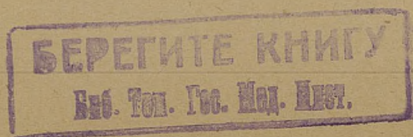
Но за то на сердцѣ, уже подвергшемся разнообразнымъ вреднымъ вліяніемъ и находящемся въ патологическомъ состояніи, сперминъ обнаруживаетъ весьма благопріятное дѣйствіе. Если, напр., сердце представляетъ дикротическую пульсацію, то впрыскиваніе спермина очень быстро устраняетъ ее и восстанавливаетъ нормальную пульсацію. Въ этомъ отношеніи мои наблюденія вполне совпадаютъ съ указаніями лейбъ-медика д-ра Гирша и другихъ авторовъ относительно благотворнаго дѣйствія спермина при аритміи. Дикротизмъ и другія расстройства сердечной дѣятельности, вызванныя алкогольнымъ отравленіемъ прекрасно устраняются впрыскиваніемъ спермина, что опять таки вполне согласуется съ наблюденіями вы-

сокоуважаемаго профессора В. А. Штанге, получавшаго подобный же эффектъ на людяхъ. Я полагаю, что мои изслѣдованія послужатъ весьма не лишнимъ дополненіемъ къ упомянутымъ почтеннымъ наблюденіямъ, такъ какъ здѣсь, гдѣ дѣло идетъ о вырѣзанномъ сердцѣ и графической записи результатовъ, нѣтъ мѣста какимъ либо предположеніямъ о внушеніи или увлеченіи наблюдателя.

Точно также довольно благопріятное дѣйствіе обнаруживаетъ сперминъ при хлороформномъ отравленіи, — фактъ который также не разъ отмѣчался врачами. Въ одномъ случаѣ полной остановки сердца вслѣдствіе впрыскиванія антидифтерійной сыворотки впрыскиваніе спермина вызвало появленіе сокращеній.

Послѣднюю — *четвертую* категорію моихъ изслѣдованій составляютъ опыты надъ бактерійными ядами и антитоксическими сыворотками. Эти опыты пока еще только начаты и я могу сообщить лишь о произведенныхъ на дняхъ опытахъ съ дифтерійнымъ токсиномъ и антидифтерійной сывороткой. Дифтерійный токсинъ, полученный путемъ фильтрованія черезъ Chamberland-Pasteur'овскій фильтръ культуры дифтерійныхъ палочекъ въ бульонѣ и способный убивать морскую свинку при минимальной дозѣ въ 0,1 не представлялъ въ малыхъ дозахъ слишкомъ замѣтнаго различія въ дѣйствіи по сравненію съ чистымъ бульономъ. Какъ тотъ такъ и другой вызывали рѣзкое повышеніе сердечной дѣятельности, смѣнявшееся вскорѣ ослабленіемъ. Большія дозы иногда вызывали быстрое ослабленіе сердечной дѣятельности и остановку ея.

Параллельно съ изслѣдованіемъ антидифтерійной сыворотки производилось впрыскиваніе сыворотки отъ нормальной здоровой лошади. Эта послѣдняя вызвала явственное повышеніе силы сердечныхъ сокращеній, перешедшихъ затѣмъ снова въ нормальныя послѣ промыванія сердца циркулирующей жидкостью. По истеченіи нѣкотораго времени въ канюлю введено 2 к. см. антидифтерійной сыворотки (получаемой отъ лошади, которой была сдѣлана дифтерійная прививка). Сердце производитъ 1—2 сильныхъ и нѣсколько слабыхъ сокращеній и останавливается въ діастолѣ; наступаетъ какъ бы параличъ сердца и даже спустя 5 минутъ оно не обнаруживало ни малѣйшихъ сокращеній даже въ предсердіяхъ. Впрыскиваніе спермина однако вновь заставило сердце сокращаться. Въ другомъ опытѣ подобный же результатъ полученъ при простомъ промываніи циркулирующею жидкостью. Такимъ образомъ мы видимъ, что остановка сердца подъ вліяніемъ антидифтерійной сыворотки отнюдь не можетъ считаться полнымъ параличемъ его, полной утратой его способности къ возстановленію пульсаціи — фактъ, имѣющій по моему мнѣнію важное практическое значеніе. Необходимо замѣтимъ, что впрыскиваніе антидифтерійной сыворотки вы-

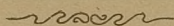


зываетъ остановку сердца далеко не всегда; въ тѣхъ двухъ случаяхъ, о которыхъ здѣсь упомянуто, сердца были уже значительно ослаблены и истощены рядомъ предшествовавшихъ опытовъ надъ ними.

Заканчивая на этомъ изложеніе моихъ наблюденій, я хотѣлъ бы обратить еще вниманіе на то важное значеніе, какое должны имѣть изслѣдованія сердечной дѣятельности на изолированномъ сердцѣ. Не смотря на то, что здѣсь сердце устранено отъ вліянія другихъ органовъ тѣла, оно само по себѣ представляетъ органъ въ высшей степени сложный и только этимъ обстоятельствомъ можно объяснить себѣ ту разнообразную картину разстройствъ, которая наблюдается на немъ подъ вліяніемъ различныхъ веществъ. Съ одной стороны мы видимъ далѣе, что эти расстройства появляются съ замѣчательнымъ постоянствомъ и часто по одному виду кардіограммы можно съ полной увѣренностью опредѣлить, дѣйствіемъ какого вещества она вызвана; съ другой стороны въ развитіи отдѣльныхъ разстройствъ сердечной дѣятельности наблюдается извѣстная правильность и постепенность. Такимъ образомъ можно даже установить симптоматилогію сердечныхъ разстройствъ, общую патологію пульсаціи изолированнаго сердца, а вмѣстѣ съ тѣмъ можно надѣяться, что наблюденія патологическихъ измѣненій сердечной дѣятельности приведутъ къ болѣе полному выясненію условій нормальнаго сердечнаго ритма.

Нерѣдко одно и то же вещество вызываетъ совершенно различныя расстройства сердечной дѣятельности въ зависимости отъ величины дозы и дѣйствовать въ малыхъ дозахъ благопріятно, а въ большихъ какъ ядъ. На послѣднее обстоятельство еще недавно обратилъ вниманіе итальянскій профессоръ Bottazzi, доказавшій, что и характерное дѣйствіе такъ называемыхъ мышечныхъ ядовъ можетъ быть по желанію измѣнено въ любомъ направленіи путемъ измѣненія дозировки. Да такъ и должно быть. Всѣ жизненные процессы, какъ училъ Claude Bernard, могутъ быть подраздѣлены на двѣ группы: процессовъ распада и процессовъ созиданія живого вещества. Ядовитыя и лекарственныя вещества могутъ проявлять свое вліяніе поэтому также въ двухъ направленіяхъ: или усиливая процессы распада или облегчая и возбуждая процессы синтеза. Но всякое постороннее организму вещество, введенное въ слишкомъ значительномъ количествѣ, очевидно будетъ тормозить происходящія въ живыхъ тканяхъ процессы и дѣйствовать какъ ядъ, даже помимо специфическаго его вліянія, обусловливаемого его химическими отношеніями. Разнообразіе же, наблюдаемое въ дѣйствіи фармакологическихъ препаратовъ, зависитъ отъ сложности строенія даже простыхъ по видимому органовъ и истекающей отсюда сложности ихъ функцій.

Не могу не остановиться въ заключеніе на весьма важномъ фактѣ именно, на необычайной выносливости и живучести сердца. Яды, количество которыхъ неоднократно превосходило десятикратную смертельную для цѣлаго животнаго дозу, оказывали иногда очень слабое преходящее вліяніе на сердце и вызывали лишь кратковременную его остановку. И даже въ тѣхъ случаяхъ, когда остановка казалась окончательною, продолжительное промываніе сердца циркулирующею жидкостью или вліяніе различныхъ лекарственныхъ веществъ, снова вызывало сердце къ дѣятельности, оживляло его. Едва ли нужно указывать, какое значеніе можетъ имѣть этотъ фактъ.



Напечатано по распоряженію Императорской Академіи Наукъ.
Май 1902 г. Непремѣнный Секретарь, академикъ *Н. Дубровинъ*.

Типографія Императорской Академіи Наукъ.
Вас. Остр., 9 линія, № 12.

О кардіотоксической сывороткѣ.

(Опыты на изолированномъ сердцѣ).

Предварительное сообщеніе.

А. А. Кулябко и С. И. Метальникова.

Изъ Физиологической лабораторіи Императорской Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 22-го мая 1902 г.).

Цѣлымъ рядомъ изслѣдованій новѣйшаго времени установлено, что подъ вліяніемъ нѣкоторыхъ условій кровяная сыворотка животныхъ можетъ пріобрѣтать особыя свойства, совершенно не обнаруживаемыя сывороткой нормальной. Такъ напримѣръ, при впрыскиваніи животному нѣкоторыхъ бактерій его сыворотка пріобрѣтаетъ способность быстро убивать, а иногда и растворять соотвѣтствующія бактеріи. При повторномъ же впрыскиваніи малыхъ дозъ ядовъ или токсиновъ, выделяемыхъ бактеріями, въ сывороткѣ животного вырабатывается какое-то противоядіе, какой то антитоксинъ, который обладаетъ способностью уничтожать дѣйствіе соотвѣтствующихъ токсиновъ. Сыворотка лошади, которой втеченіе болѣе или менѣе продолжительнаго времени впрыскивались малыя дозы дифтерійнаго токсина, пріобрѣтаетъ способность уничтожать или нейтрализовать дифтерійный токсинъ. Такъ готовится антидифтерійная сыворотка и другія анти-токсическія сыворотки.

На ряду съ антитоксическими сыворотками, способными уничтожать бактерійные токсины, а также съ сыворотками бактерицидными, способными убивать соотвѣтствующія бактеріи, въ послѣднее время были получены аналогичнымъ способомъ токсическія сыворотки. Эти сыворотки содержатъ различные специфическіе токсины, проявляющіе свое дѣйствіе по отношенію къ различнымъ клѣткамъ животного организма. Такія сыворотки называются цитотоксическими и вырабатываются животнымъ организмомъ въ томъ случаѣ, когда въ организмъ повторно вводятся чуждые ему

клеточные элементы. Такъ напримѣръ, если кролику впрыскивать кровь морской свинки, то его кровяная сыворотка приобретаетъ способность быстро растворять красныя кровяныя тѣльца морскихъ свинокъ, между тѣмъ какъ нормальная кроличья сыворотка такой способности не имѣетъ¹⁾. Явленія гемолиза проявляются въ кровяной сывороткѣ съ такимъ постоянствомъ, они проверены и подтверждены на такомъ значительномъ количествѣ наблюдений, что былъ выработанъ даже методъ для употребленія гемолитической сыворотки въ качествѣ специфическаго реактива для распознаванія кровяныхъ пятенъ въ судебныхъ медицинскихъ случаяхъ.

Вслѣдъ за гемолитическими сыворотками открыты были токсическія сыворотки, специфически дѣйствующія на другіе клеточные элементы животнаго организма: на лейкоциты²⁾, сперматозоиды³⁾, мерцательный эпителий⁴⁾ на клетки почек⁵⁾, печени⁶⁾ щитовидной железы⁷⁾ и мозга⁸⁾. Для полученія этихъ сыворотокъ готовится обыкновенно эмульсія изъ растертыхъ въ физиологическомъ растворѣ органовъ одного какого нибудь животнаго, напримѣръ кролика, и повторно впрыскивается втеченіе нѣкоторого времени другому животному, напримѣръ собакѣ или морской свинкѣ. Черезъ извѣстный промежутокъ времени сыворотка инъецированнаго животнаго приобретаетъ новыя свойства: она становится сильно токсичной по отношенію къ соответствующимъ клеточнымъ элементамъ того животнаго, органы котораго примѣнялись для впрыскиванія. Изслѣдованія Мечникова и его учениковъ выяснили, что специфическое дѣйствіе цитотоксическихъ сыворотокъ можетъ проявляться не только по отношенію къ изолированнымъ клеточнымъ элементамъ, но и по отношенію къ клеткамъ органовъ, находящихся внутри тѣла. Маньковскій⁹⁾, впрыскивая кошкамъ эмульсію изъ собачьей щитовидной железы, получилъ такимъ путемъ кошачью кровяную сыворотку, обладавшую ясными «тиреотоксическими» свойствами по отношенію къ ткани щитовидной железы собакъ: послѣ впрыскиванія собакамъ такой сыворотки у нихъ появлялись симптомы *cachexia strumipriva* и атрофія *glandulae thyreoideae*. Такимъ образомъ представляется возможнымъ получать не только цитотоксическія, но и специфическія органотоксическія сыворотки.

Физиологическія и фармакологическія изслѣдованія, производимыя въ послѣднее время А. А. Кулябко на изолированномъ и питаемомъ Locke'овской жидкостью теплословномъ сердцѣ, при которыхъ еще разъ выяснилось, на сколько чувствительнымъ представляется этотъ органъ къ вліянію различныхъ лекарственныхъ и ядовитыхъ веществъ и съ какою полнотой и наглядностью передаются при примѣненіи графическаго метода самые разнообразныя отгѣнки подобнаго дѣйствія, подали мысль С. И. Метальникову попытаться приготовить по способу аналогичному выше-

изложеннымъ, сыворотку, специфически дѣйствующую на сердце животнаго или кардіотоксическую, и испытать ея дѣйствіе на изолированномъ сердцѣ. Совмѣстная работа, предпринятая авторами въ этомъ направленіи не только привела къ несомнѣнному положительному результату, но дала нѣсколько фактовъ, съ необычайной наглядностью подтверждающихъ нѣкоторые теоретическія положенія въ господствующемъ въ настоящее время ученіи о сывороткахъ. Факты эти настолько интересны и въ то же время ввиду примѣненія графическаго метода на столько несомнѣнны, что, хотя работа еще и не закончена, мы рѣшаемся изложить ихъ въ настоящемъ краткомъ сообщеніи.

Для полученія кардіотоксической сыворотки животнымъ — кроликамъ и морскимъ свинкамъ — повторно черезъ недѣльные (приблизительно) промежутки впрыскивалась въ брюшную полость эмульсія, приготовленная асептическимъ способомъ изъ измельченной и растертой въ физиологическомъ растворѣ сердечной мышцы кролика. Всѣ тѣ случаи, гдѣ вслѣдствіе загрязненія впрыскиваемой эмульсіи у животнаго развивалось нагноеніе, исключены. Спустя приблизительно недѣлю послѣ послѣдняго впрыскиванія животное убивалось, кровь его собиралась въ чистый стаканчикъ и оставалась стоять до тѣхъ поръ, пока образовавшійся первоначально кровяной сгустокъ начиналъ стягиваться и надъ нимъ выдѣлялся слой чистой сыворотки. Одновременно съ животнымъ, отъ котораго предполагалось получить кардіотоксическую сыворотку, отъ другого здороваго животнаго того же вида бралась для контроля нормальная сыворотка.

Отпрепарованное обычнымъ способомъ кроличье сердце укрѣплялось въ аппаратъ для искусственной циркуляціи, черезъ него пропускалась подогреваемая и насыщенная кислородомъ Locke'овская жидкость и теченіе нѣкотораго времени записывалась нормальная пульсація. Затѣмъ черезъ боковое отвѣтвленіе канюли въ сердце впрыскивалась въ количествѣ 1-2-3 куб. см. сначала контрольная нормальная кроличья сыворотка, взятая отъ того же самого животнаго, которому принадлежало сердце или отъ другого животнаго того же вида; какъ только въ сердце вмѣсто Locke'овской жидкости поступала нормальная сыворотка, тотчасъ же во всѣхъ опытахъ наблюдалось рѣзкое измѣненіе пульсаціи: амплитуды сердечныхъ сокращеній сначала нѣсколько усиливались, а затѣмъ начинали постепенно ослабѣвать и наряду съ этимъ ослабленіемъ появлялось расстройство ритма, носящее характеръ дикротизма, постепенно все усиливавшася. Вмѣстѣ съ тѣмъ уже съ самаго начала проникновенія сыворотки въ сосуды сердца наблюдалось рѣзкое замедленіе циркуляціи: жидкость вытекавшая прежде быстро слѣдующими другъ за другомъ каплями, теперь застаивается въ сердцѣ и въ 20—30 секундъ выдѣляется не болѣе одной капли.

Никогда однако же описанныя разстройства пульсаціи даже при употребленіи болѣе значительныхъ дозъ нормальной сыворотки (до 5 к. см.) не переходили въ полную остановку сердца, а вслѣдъ за постепеннымъ усиленіемъ дикротизма постоянно наблюдалось также постепенное ослабленіе его и мало по малу пульсація принимала свой первоначальный характеръ, причемъ возстановлялась также и первоначальная быстрота циркуляціи жидкости.

Совершенно иначе представлялось дѣло при впрыскиваніи кардіотоксической сыворотки, полученной отъ кролика, которому производились впрыскиванія эмульсіи изъ измельченнаго кроличьяго сердца. Послѣ начального усиленія и здѣсь появляется дикротизмъ, который усиливается гораздо быстрѣе и рѣзче, чѣмъ при нормальной сывороткѣ, а затѣмъ при постепенно нарастающемъ замедленіи ритма и періода сокращеній наступаетъ полная діастолическая остановка сердца; токъ циркулирующей жидкости при этомъ оказывается совершенно остановившимся какъ будто бы подъ вліяніемъ закупорки сердечныхъ сосудовъ до полной ихъ непроходимости, и сердце можетъ оставаться втеченіе очень долгаго времени совершенно неподвижнымъ. Но стоитъ удалить изъ сосудовъ сердца скопившуюся тамъ сыворотку (напримѣръ, посредствомъ выжиманія или путемъ повышенія давленія притекающей жидкости) и пульсація мало по малу возстановляется почти съ прежней силой и частотой, пройдя предварительно черезъ стадію «Терре» и убывающаго дикротизма.

Характерное измѣненіе кардіограммы, наблюдаемое подъ вліяніемъ «кардіотоксической» сыворотки и представляющее совершенное повтореніе того, какое наблюдается при простомъ прекращеніи циркуляціи, можетъ быть очевидно поставлено въ связь съ упомянутымъ застоємъ жидкости. Но едва ли этотъ застой можно объяснять исключительно лишь большей вязкостью («Viscosität») нормальной и въ особенности кардіотоксической сыворотки по сравненію съ солевымъ растворомъ Locke'а. Скорѣе можно бы думать о сокращеніи или даже спаденіи и слипаніи стѣнокъ кровеносныхъ сосудовъ сердца; быть можетъ здѣсь играетъ роль явленіе агглютинаціи клѣтокъ эпителія сердечныхъ капилляровъ подъ вліяніемъ асфиксіи, подобное тому, какое недавно описано Walth. Loeb'омъ при аналогичныхъ условіяхъ на эмбриональныхъ клѣткахъ. Во всякомъ случаѣ сходство между измѣненіемъ сердечной дѣятельности подъ вліяніемъ впрыскиванія сыворотки съ измѣненіями ея отъ остановки циркуляціи на столько велико и полно что едва ли можно сомнѣваться въ томъ, что и при впрыскиваніи сыворотки мы наблюдаемъ явленія асфиксіи сердца, слабо выраженной при впрыскиваніи нормальной сыворотки, и болѣе рѣзкой и полной при сывороткѣ кардіотоксической. Можно думать, что причиною такого дѣйствія

сыворотки является присутствіе въ ней легко окисляющихся веществъ, — вѣроятно продуктовъ распада бѣлковъ, которыя и отнимаютъ кислородъ отъ окружающей среды; при введеніи въ организмъ животнаго чуждыхъ клѣточныхъ элементовъ количество такихъ легко окисляющихся продуктовъ распада должно возростать по сравненію съ сывороткой нормальной.

Нельзя не обратить также вниманія на то обстоятельство, что по характеру дѣйствія на сердце вліяніе кардіотоксической сыворотки не представляетъ чего либо совершенно особеннаго, а является лишь высшею степенью того вліянія, какое обнаруживаетъ и нормальная сыворотка. Въ этомъ отношеніи необходимы конечно дальнѣйшія изслѣдованія.

Вопросъ о сывороточныхъ токсинахъ и антитоксинахъ, имѣющихъ столь важное значеніе въ ученіи объ иммунитѣ, достигъ въ настоящее время значительнаго развитія. Особенно хорошо разработано ученіе о гемолитическихъ сывороткахъ. Работы Bordet, Ehrlich'a и Morgenroth'a и др. выяснили, что сывороточные токсины не представляютъ собою простого тѣла, а состоятъ изъ двухъ веществъ: такъ называемыхъ алексиновъ, веществъ находящихся и въ нормальной сывороткѣ, отличающихся малой стойкостью и совершенно распадающихся или измѣняющихся послѣ полчасоваго нагрѣванія сыворотки до 56° C., и «иммунизирующихъ тѣлъ» (Immunkörper) или десмоновъ — нѣсколько болѣе стойкихъ, разрушающихся лишь при температурѣ въ 60° C и образующихся въ сывороткѣ только вслѣдствіе прививокъ. Сами по себѣ Immunkörper не имѣютъ ядовитыхъ свойствъ, но получаютъ ихъ отъ соединенія съ алексинами. Такимъ образомъ, если нагрѣть токсическую сыворотку до 56° C. (вслѣдствіе чего разрушается находящійся въ ней алексинъ), то она утрачиваетъ свои токсическія свойства. Но стоитъ къ такой грѣтой сывороткѣ, лишенной алексина, прибавить немного нормальной сыворотки, которая сама по себѣ также безвредна, и дѣйствіе токсической сыворотки возстановляется. Хотя эти данныя довольно прочно установлены въ господствующемъ въ настоящее время ученіи о токсическихъ сывороткахъ, тѣмъ не менѣе намъ казалось не лишеннымъ интереса провѣрить ихъ по отношенію къ нашей кардіотоксической сывороткѣ, особенно ввиду того, что наши опыты являются, какъ кажется, первою попыткою изученія дѣйствія токсическихъ сыворотокъ на изолированномъ органѣ. Результаты нашихъ опытовъ вполне согласуются съ вышеизложенными взглядами. Въ самомъ дѣлѣ, кардіотоксическая сыворотка послѣ нагрѣванія ея до 56° C. не обнаруживала особенно рѣзкаго вліянія на сердце и вызывала только незначительныя измѣненія пульсаціи. Смѣсь такой нагрѣтой и содержащей поэтому лишь безвредныя Immunkörper сыворотки съ свѣжей нормальной сывороткой

обнаруживала такое же сильное дѣйствіе, какъ негрѣтая токсическая сыворотка и вызывала полную остановку сердца.

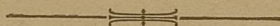
По предложенію Ehrlich'a токсическія сыворотки соотвѣтственно способу ихъ полученія принято подраздѣлять на три категоріи. Сыворотки, получаемыя при впрыскиваніи одному животному крови или эмульсіи изъ органовъ животныхъ другого вида (напр. при впрыскиваніи кролику крови морской свинки) называются гетеротоксическими; при впрыскиваніи животному тканевыхъ элементовъ взятыхъ отъ другихъ животныхъ того же вида (напр. отъ кроликовъ — кроликамъ) получаютъ изотоксическія сыворотки и, наконецъ, при введеніи животному въ брюшную полость тканевыхъ элементовъ его собственнаго тѣла — аутоксическія сыворотки¹⁾. Полученная и изслѣдованная нами сыворотка должна быть отнесена къ числу изотоксическихъ. Съ гетеротоксическими сыворотками до сихъ поръ мы еще не производили опытовъ.

Возникаетъ вопросъ: имѣемъ ли мы дѣло въ нашихъ опытахъ съ сывороткою кардіотоксического въ строгомъ смыслѣ этого слова? Зависитъ ли, другими словами, ея специфическое вредное дѣйствіе на сердце отъ предшествовавшихъ впрыскиваній животному именно эмульсіи изъ растертыхъ сердечныхъ же мышцъ или такой же эффектъ будетъ имѣть и впрыскиваніе всякихъ другихъ мышцъ, а быть можетъ и вообще всякихъ другихъ чуждыхъ организму живыхъ тканевыхъ элементовъ? Матеріалъ для рѣшенія этихъ вопросовъ мы надѣемся получить при нашихъ дальнѣйшихъ изслѣдованіяхъ.

1) Долгое время никому не удавалось получить аутоксическихъ сыворотокъ и Ehrlich полагалъ даже, что ихъ полученіе совершенно невозможно. Но не такъ давно г. Метальникову удалось добыть аутоспермотоксическую сыворотку.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XXIX, 1901.
2. Métalnikoff, Ann. de l'Inst. Pasteur. T. XIV, 1900. T. XIII, 1899.
3. Landsteiner, Centralblatt für Bacteriologie. Bd. XXV, 1899.
4. Dungern, Münchener medicinische Wochenschrift, № 38, 1899.
5. Lindemann, Annales de l'Institut Pasteur. T. XIV, 1900.
6. Delezenne, Comptes rendus de l'Acad. de Paris. 1900, № 7.
7. Delezenne, Annales de l'Institut Pasteur. T. XIV, 1900.
8. Ehrlich und Morgenroth, Berliner klinische Wochenschrift. 1899, 1900. 1, 2, 3, 4 Mittheilungen.
9. Маньковский, Къ вопросу о клѣточныхъ ядахъ (цитотоксинахъ) Тиреотоксинъ. «Русскій Врачъ», 1902, № 6, стр. 215.
10. Лондонъ, Къ учению о гемолизинахъ. СПб. 1090. Дисс.
11. Metalnikoff, Annales de l'Inst. Pasteur. XIV, 1900.
12. Тарасевичъ, Къ учению о гемолизинахъ. Одесса 1902. Дисс. (15 мая 1902).
13. Дикаревъ, Къ вопросу о біологическомъ значеніи реакціи агглютинаціи. СПб., 1897. Дисс.
14. Aschoff, Ehrlich's Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisirungsprocesse. Sammelreferate. Zeitschrift für allgem. Physiologie. Bd. I, 1902, S. 69-220.
15. Kuliabko und Metalnikoff, Über das cardiotoxische Blutserum. Докладъ на конгрессѣ въ Гельсингфорсѣ въ іюнѣ 1902 г.



Напечатано по распоряженію Императорской Академіи Наукъ.

Августъ 1902 года.

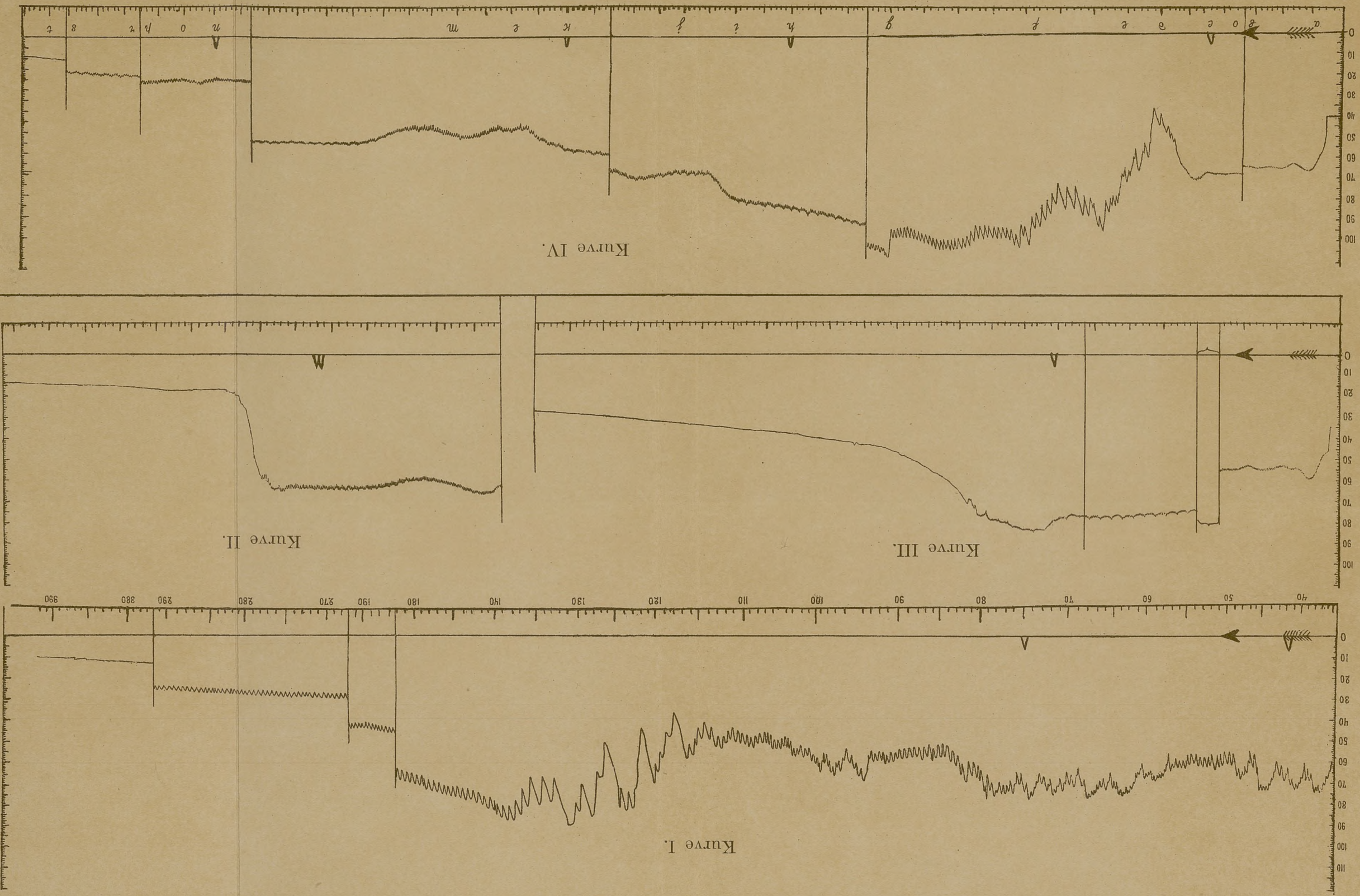
Непремѣнный секретарь, Академикъ Н. Дубровинъ.

Типографія Императорской Академіи Наукъ.

Вас. Остр., 9 линія, № 12.



БЕРЕГИТЕ КНИГУ
Лит. Топ. Губ. Моск. Моск.



612.05

Über das „Ureïn“ des Dr. Moor und seine physiologischen Wirkungen.

Von A. A. Kuliabko.

(Vorgelegt der Akademie am 13. December 1900).

Dr. W. Ovid Moor, dessen erste Mittheilung über die Entdeckung eines neuen im normalen Harn enthaltenen Stoffes als Beilage zum Protokoll der Sitzung vom 6. September dieses Jahres der Physiko-Mathematischen Klasse der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften abgedruckt ist, hat sich unlängst an mich mit dem Ersuchen gewendet, die physiologischen Wirkungen des obengenannten Stoffes auf Thiere zu untersuchen.

Vor allem lag es mir ob das «Ureïn» in einer zu Versuchen an Thieren genügenden Quantität nach Angabe des Dr. Moor darzustellen, und ich hatte durchaus nicht die Absicht, mich auf die Untersuchung der Art der Darstellung und der Zusammensetzung des Stoffes einzulassen, es traten jedoch Umstände ein, die mich veranlassten meine ursprüngliche Absicht aufzugeben. Ich erlaube mir daher auch diese Seite der Frage zu berühren.

Die von Dr. Moor in seiner ersten Mittheilung angegebene Darstellungsmethode beruht auf folgenden Manipulationen:

- 1) Abdampfen des Harns bei einer Temperatur von ungefähr 50° C. bis das Aufsteigen von sichtbaren Wasserdämpfen aufhört.
- 2) Verarbeitung des Restes mit absolutem Alkohol.
- 3) Entfernen des Harnstoffes aus dem gewonnenen Alkohol-Extrakt durch Ausscheidung vermittelst Oxalsäure bei Kälte.
- 4) Entfernen des Alkohols aus dem Filtrate bei 50—55° C. und eventuell noch
- 5) Entfernen der Pigmente durch salpetersaures Quecksilber-Oxyd und darauf folgendes Abdampfen des zurückgebliebenen Wassers.

Das auf diese Weise gewonnene «Ureïn» bildet eine gelbliche ölige Flüssigkeit von bitterlichem Geschmack, welche im Harne in einer Quantität, fast doppelt so gross als die des Harnstoffes enthalten ist. Dieser Stoff hat zwei sehr charakteristische Eigenschaften: er zersetzt in kalter Lösung hypermangansaures Kalium und übt eine äusserst giftige Wirkung auf Thiere aus, weshalb Dr. Moor die Hypothese aufstellt, dass das «Ureïn» die Ursache der Krankheitserscheinungen der Urämie ist.

Als ich mich an die Darstellung des «Ureïns» nach obigen Angaben machte, ersah ich bald, dass das Merkmal, welches Dr. Moor als Beweis der vollständigen Entfernung des Wassers bezeichnet, d. h. das Aufhören des Ausscheidens sichtbarer Wasserdämpfe aus der Flüssigkeit, durchaus nicht als endgültig angesehen werden kann. Das Erscheinen der sichtbaren Wasserdämpfe hängt ja nicht nur von dem Wassergehalte der Flüssigkeit ab, sondern auch von dem Feuchtigkeitsgehalte der dieselbe umgebenden Luft. Ist dieser letztere bedeutend und die Spannung der Wasserdämpfe der Sättigung nahe, so genügt eine geringe Vermehrung der Feuchtigkeit um das Erscheinen von Wasserdämpfen in Form eines Wölkchens oder Nebels sichtbar zu machen. Ist hingegen die Luft von geringem Feuchtigkeitsgehalt, so sind die Dämpfe über der Flüssigkeit nur dann zu bemerken, wenn ihre Spannung eine bedeutend grössere ist. Diese Sache wird aber noch verwickelter, wenn wir eine Lösung von Salzen vor uns haben. Die Temperatur des Siedepunktes der Lösungen von Salzen und anderen derartigen Stoffen im Wasser erhöht sich in dem Grade wie sich die Konzentration der Lösung der Sättigung nähert, hierbei steigt die Temperatur nicht gleichmässig sondern sprungweise.

Geht die Abdampfung bei einer beständigen Temperatur vor sich, so wird der Dampfdruck eine entsprechende Schwankung zeigen. Wenn wir demnach eine Lösung von Harnstoff bei 50° abdampfen, so werden bei einem bestimmten Feuchtigkeitsgehalte der sie umgebenden Luft über der Flüssigkeit so lange Wasserdämpfe bemerkbar sein, wie die Dampfspannung eine genügende ist. Sobald aber in Folge der Entfernung des Wassers die Konzentration der Lösung sich der Sättigung nähert, wird die Bildung sichtbarer Dämpfe über der Flüssigkeit aufhören, wenn auch in ihr Wasser in grösserer oder geringerer Menge enthalten ist. Andererseits werden bei einem grossen Feuchtigkeitsgehalte der Luft noch Wasserdämpfe bei sehr schwacher Spannung derselben auf der Oberfläche zu bemerken sein.

Da ich den Harn in einem recht feuchten Raume abdampfen musste, konnte ich mich überzeugen, dass Wasserdämpfe noch dann deutlich sichtbar

waren, als in der übersättigten Lösung Krystalle der in ihm enthaltenen Salze sich schon ausgeschieden hatten und dass das völlige Verschwinden der sichtbaren Wasserdämpfe nur dann zu erreichen war, wenn ich den Harn fast bis zur Trockenheit eindampfte, d. h. bis am Boden der Schale eine theerige Masse zurückblieb.

Diese Beobachtungen haben mich zu der Überzeugung geführt, dass in dem nach den Merkmalen des Dr. Moor dargestellten «Ureine» noch unbedingt ausser dem vielleicht zur Bildung des «Ureins» nöthigen Konstitutionswasser noch freies Wasser in grösseren oder geringeren Mengen enthalten sein muss.

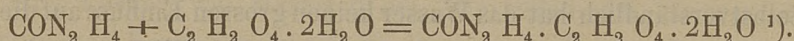
Ebenso finden wir keine Garantie für die vollständige Entfernung des Wassers bei einer Abänderung in der Darstellungsmethode des Dr. Moor, die er mir in einem Briefe am 5. November mittheilte, nämlich mit dem Abdampfen solange fortzufahren, bis bei wiederholtem Abwägen der Flüssigkeit die Gewichtsabnahme aufhört. Bei einer Lösung sehr hygroskopischer Körper ist es ja sehr schwer durch Abdampfen, besonders durch Abdampfen bei niedriger Temperatur das Wasser vollständig zu entfernen. Weder Schwefelsäure noch Chlorkalk können durch einfaches Abdampfen an der Luft nicht nur nicht wasserfrei gemacht, sondern nicht einmal in hohem Maasse concentrirt dargestellt werden. Beim Harn aber haben wir es mit einem sehr hygroskopischen Körper, dem Harnstoffe zu thun.

Somit muss im «Urein» des Dr. Moor unbedingt eine gewisse Menge (und gar nicht wenig) Wasser enthalten sein. Dieser Umstand ist insofern wichtig als der aus dem Harne gewonnene Stoff bei vorhandenem Wassergehalte ohne Zweifel nicht in der Menge vorhanden ist, die Dr. Moor angiebt, so dass man kaum von dem Ureingehalt des Harnes reden kann, der die Menge des in ihm enthaltenen Harnstoffes übertrifft. Ich habe wenigstens bei meinen vielen Versuchen nicht Gelegenheit gehabt es in solcher Menge darzustellen.

Selbstverständlich hat das Wasser keinen grossen Einfluss auf die Eigenschaften des Endproduktes, weder auf seine reduzierende Wirkung noch auf seine Giftigkeit. Unvergleichlich wichtiger zeigt sich die Gegenwart des Wassers in der abgedampften Flüssigkeit für das weitere Verfahren der Herstellung des Präparats. Da wir es jetzt mit einer Wasserlösung oder wenigstens mit einer Flüssigkeit, die noch Wasser enthält zu thun haben, so können wir nicht darauf rechnen, dass der hinzugefügte absolute Alkohol als solcher seine Wirkung ausübt, wir haben also in den folgenden Manipulationen es nicht mit reinem Alkohol zu thun, sondern mit verdünntem Wasser-Alkohol Extrakte, in dem ausser den reinextraktiven Stoffen noch verschiedene, wenn auch sehr kleine Mengen von Salzen enthalten sind.

Auf die Bearbeitung des abgedampften Überrestes mit Spiritus folgt das Ausscheiden des Harnstoffes. Zu dem Zwecke fügt Dr. Moor, wie er in seiner ersten Mittheilung angiebt, zu seinem Spiritus-Extrakt reine Oxalsäure hinzu und zwar auf jede 100 Kub.-Ctm. des abgedampften Urins 0,5 Oxalsäure und nimmt daher stillschweigend an, dass diese Menge genügend ist um den ganzen Gehalt des Harnstoffes als Oxalsäuren Harnstoff auszuscheiden, der nach Moor in Spiritus fast unlöslich ist. Um den vollen Niederschlag zu bewirken wird die Flüssigkeit auf 0° C. abgekühlt. Das Filtrat wird mit Soda neutralisirt und der Spiritus durch Abdampfen entfernt und im Falle, dass ein neuer Niederschlag sich bildet noch einmal filtrirt. Hiernach bleibt eine dunkelbraune syrupartige sich ölig anfühlende Flüssigkeit nach, dies ist das «Ureïn».

Ich habe das hier angegebene Verfahren streng befolgt, und habe einen ähnlichen Stoff erhalten. Jedoch bei längerem Stehen setzten sich aus der Flüssigkeit lange durchsichtige Krystalle ab, die durch die betreffenden Reaktionen leicht als Harnstoff bestimmt wurden. Als ich wegen Anwesenheit von Harnstoff die Flüssigkeit abermals abdampfte, konnte ich mich überzeugen, dass in derselben so viel Harnstoff enthalten war, dass sie bei Anwendung von Salpetersäure oder koncenrirten Oxalsäure durch die Menge der ausgeschiedenen Krystalle fast zu einer festen Masse erstarrte. Dr. Moor hat dieses Erstarren ebenfalls beobachtet, aber seine Bedeutung irrig aufgefasst und nimmt an, dass das «Ureïn» in seiner Gesamtheit mit Salpetersäure sich zu einem festen wachsartigen Körper verbindet. Man kann sich leicht überzeugen, dass die Menge der Oxalsäure, die Dr. Moor angiebt, lange nicht ausreicht um allen Harnstoff auszuscheiden. Der mittlere Harnstoffgehalt des normalen Urins beträgt ungefähr 2%, d. h. ungefähr 2 Gr. auf jede 100 Kub.-Ctm. Harn. Harnstoff verbindet sich mit Oxalsäure durch direkte Vereinigung jedes Moleküls der Letzteren nach der Formel



Ziehen wir die Moleküllgewichte in Betracht, so sehen wir, dass zur Bildung dieser Oxalsäureverbindung auf jede 60 Gewichtstheile des Harnstoffes $\text{CON}_2\text{H}_4 = 60$) 90 Gewichtstheile der Oxalsäure ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 126$) nöthig sind, d. h. zwei mal mehr als die Menge des vorhandenen Harnstoffes beträgt. Somit sind bei mittlerem Harnstoffgehalte auf jede 100 Kub.-Ctm. Harn zum Ausscheiden des Harnstoffes nicht 0,5 sondern wenigstens 4 Gr. Oxalsäure nöthig, in einigen Fällen gewiss noch mehr!

1) Nach anderen Autoren $2\text{CON}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$, also 120 Gewichtstheile Harnstoff auf 126 Oxalsäure (vergl. Hammarsten und Halliburton).

Im Übrigen hat Dr. Moor etwas später seine Darstellungsmethode in dieser Beziehung geändert. In seinem Briefe an mich vom 5. November empfiehlt er zu dem Spiritus-Extrakte des eingedampften Harnes solange Oxalsäure hinzuzufügen als sich ein Niederschlag bildet. Es zeigt sich aber, dass auch auf diesem Wege ein vollständiges Fällen des Harnstoffes nicht erreicht werden kann.

Der oxalsäure Harnstoff kann nicht als absolut unlöslich gehalten werden, sondern es bleibt ein bedeutender Theil desselben in der Alkohol-lösung unbedingt zurück. Wenn wir auch annehmen, dass beim Abkühlen und Abdampfen der Flüssigkeit ein Theil dieses Salzes sich ausscheidet, so bleibt dennoch ein Theil in Lösung zurück. Wenn man nun in der Folge die Lösung mit Soda neutralisirt, so wird die übriggebliebene Oxalsäure zer-setzt, der Harnstoff ausgeschieden und bleibt abermals in der Lösung. Durch Anwendung von Oxalsäure ist eben eine vollkommene Ausscheidung des Harnstoffes unmöglich und in dem Stoffe, den Dr. Moor «Urein» zu nennen vorschlägt, muss ausser einer Beimischung von Wasser unbedingt noch *eine grosse Menge* Harnstoff enthalten sein.

Die nächste Manipulation besteht in der Reinigung der Flüssigkeit von den beigemischten Pigmenten durch Niederschlagen derselben (genauer gesagt: durch Mitreissen derselben in einem sich bildenden Niederschlage) vermittelt salpetersaurem Quecksilberoxyd oder nach späterer Angabe des Dr. Moor mit essigsaurem Bleioxyd.

Diese letzte Behandlung der Flüssigkeit hält er aber für unnöthig und glaubt, dass für praktische Zwecke, d. h. für die Versuche mit Thieren, das von den Pigmenten nicht gereinigte Produkt genüge, da die Pigmente sich als indifferent zeigen. Ich erlaube mir aber darauf hinzuweisen, dass einige Forscher geradezu zu entgegengesetzten Schlusfolgerungen gelangt sind, z. B. Tudichum, Mairer und Bosc (15), die den Pigmenten die Giftig-keit des Urins zuschreiben. Ich muss aber meinerseits erwähnen, dass es mir bei Anwendung der beiden obengenannten Reaktionen nicht gelungen ist eine genügend vollständige Entfernung der Pigmente zu erreichen. Mit Hülfe der Thierkohle, habe ich eine bedeutende Entfärbung des «Ureins» er-langt, so dass das hierbei erreichte Produkt nach dem Eindampfen nur eine gelbliche Färbung zeigte. Ich kann aber nicht angeben, ob die übrigen Eigenschaften des durch eine solche Behandlung gewonnenen Stoffes nicht eine Veränderung erlitten haben. (s. a. Tudichum).

Jetzt haben wir noch eine Frage zu erledigen: wenn trotz aller Be-mühungen den Harnstoff aus der Flüssigkeit zu entfernen immer noch im Endprodukte Harnstoff nachweisbar ist, ist dann nicht diese dickflüssige syrupartige Flüssigkeit die Mutterlauge des Harnstoffes mit einer Bei-

mischung von unorganischen Salzen?¹⁾ Auf diese Frage müssen wir bestimmt verneinend antworten. Weder durch die Beimischung des Harnstoffes, noch durch die Anwesenheit der übrigen bekannten Bestandtheile des Harnes können auf irgend eine Weise die Eigenschaften des «Ureïns» erklärt werden: seine hervorragende Giftigkeit und seine Neigung sich mit Sauerstoff zu verbinden, durch die er in kalter Lösung im Stande ist grosse Mengen von hypermangansaurem Kalium zu desoxydiren.

Die Thatsache selbst, dass im Harn reduzierende Substanzen enthalten sein können, bietet an sich nichts besonders Überraschendes oder Unerwartetes dar. Es ist schon lange bekannt, dass bei gewissen Lebensvorgängen, z. B. bei Gährung und Fäulniss durch Zersetzung organischer Substanzen leicht oxydierbare, reduzierende Stoffe entstehen; die Zellen der thierischen Gewebe und Organe sollen auch fähig sein solche Spaltungprozesse, bei welchen leicht oxydierbare, Substanzen entstehen, hervorzubringen und es giebt viele Beweise für das Vorkommen von solchen reduzierenden Verbindungen in den Geweben. C. Ludwig und A. Schmidt haben gezeigt, dass in dem Blute erstickter Thiere eine Anhäufung von reduzierenden Substanzen sich findet (s. Hammarsten 14). Unter solchen Umständen müssen natürlich diese leicht oxydierbare Zersetzungs-Produkte des Eiweisses aus dem Körper durch die Exkretions-Organen ausgeschieden werden und in den Harn übergehen (vergl. auch 5).

Eine genaue Untersuchung der Darstellungsweise des «Ureïns» beweist somit, dass es keine bestimmte chemische Verbindung im reinen Zustande darstellt, sondern ein Gemisch verschiedener Bestandtheile des Harns (Harnstoff, Kreatinin, Pigmente etc.) mit einer bedeutenden Menge Wasser und mit einer grösserer oder geringerer Beimischung von den noch wenig untersuchten Stoffen, die man gewöhnlich unter dem Namen Extraktive Substanzen bezeichnet. Wenn wir diese Mischung verdichteten Wasser-Alkohol-Extrakt des Harns nennen, so würde eine solche Benennung seine Zusammensetzung annähernd am Besten bezeichnen²⁾.

Die Bezeichnung des «Ureïns» als (von Alkohol befreiten) Alkohol-Extrakt des verdickten Harnes nöthigt uns unsere Aufmerksamkeit der Zusammensetzung des normalen Harnes und der Frage der extraktiven Substanzen zuzuwenden. Diese Frage kann nicht als eine in der physiologischen Literatur neue angesehen werden. Seit langer Zeit haben viele Forscher diesen

1) Nach meinen quantitativen Bestimmungen besteht das «Ureïn» aus 20% (bis 25% und mehr) Wasser, 77,75% organischer (verbrennbarer) Substanzen und 2,25% Asche. Sein spezifisches Gewicht 1,270 steht dem spez. Gewichte einer gesättigten Lösung des Harnstoffs (1,230) sehr nahe.

2) Der Kürze wegen behalte ich den Namen «Ureïn» für das nach Angaben des Dr. Moor hergestellte Produkt bei.

Stoffen die giftigen Eigenschaften des Harns zugeschrieben und die urämischen Anfälle als durch ihr Zurückbleiben im Körper verursacht erklärt. Von den drei hauptsächlichsten Theorien über die Entstehung der Urämie, ist die Theorie «der extraktiven Substanzen» die verbreitetste. Ich will hier nicht auf eine ausführliche Besprechung der umfangreichen Litteratur über die Urämie eingehen, sondern nur auf einige Arbeiten hinweisen, die der uns interessirenden Frage nahe stehen.

Vor Allem müssen wir die Arbeit Gabriel Pouchet's (18) erwähnen, welcher sich die Aufgabe gestellt hat, alle verschiedenen Extraktions-Substanzen des normalen Harnes in möglichst reinem Zustande zu bestimmen und der Reihe nach ebenso darzustellen. Die von diesem Autor angewandte Methode der Darstellung, erinnert in Vielem an die Art der Bearbeitung des Harns durch Dr. Moor. Er dampft den Harn bei einer Temperatur von 70—80° C. ein, darauf entfernt er Kreatin, Kreatinin, Hypoxanthin etc. und fällt die Salze in einer Alkohollösung des Restes, dampft dann abermals die Flüssigkeit ein, und scheidet aus ihr in einer weiteren Alkohollösung den Harnstoff durch Oxalsäure ab. Bei einer solchen systematischen qualitativen Analyse, die er bei grossen Quantitäten (wenigstens 25—30 Liter) Harns vornimmt, gelang es Pouchet in ihm zwei bis dahin unbekannte Körper zu entdecken: einen krystallischen, der Krystallverbindungen mit Chlor-Platina und Chlor-Gold, wie ähnliche Alkaloide und Thierptomaine, giebt und nur in unbedeutenden Mengen auftritt, und einen zweiten, der das Endprodukt der ganzen Verarbeitung bildet und als eine dickflüssige syrupartige dunkelbraune Flüssigkeit erscheint, die nicht die Fähigkeit hat die obengenannten Krystallverbindungen zu geben. Seine Quantität übertrifft jede der übrigen Extraktiv-Stoffe des Harnes. Der Autor beschränkt sich allein auf die qualitative Analyse dieses Körpers. Sowohl der krystallische Körper, wie auch die syrupartige Flüssigkeit zeigten eine deutliche Giftigkeit und tödteten bei subcutaner Einspritzung Frösche unter Symptomen von Störungen der Nervencentren. Dieser syrupartige Körper, den Pouchet «matière extractive de l'urine» zu nennen vorschlägt, scheint mir nach der Art seiner Gewinnung und nach seinen Eigenschaften fast mit dem Moor'schen «Urein» identisch zu sein, und sich von ihm durch grössere Reinheit zu unterscheiden. In einer zweiten Untersuchung Pouchet's (19) wird auch auf eine leichte Oxydationsfähigkeit hingewiesen und seine elementare Zusammensetzung durch die Formel $C_3H_5NO_2$ bestimmt.

Mit der Giftigkeit des Harns überhaupt haben sich viele Forscher beschäftigt, unter diesen nimmt Bouchard (6, 7, 8, 9) eine hervorragende Stelle ein. Er bestimmt die giftigen Wirkungen des Harns in ihrer Gesamtheit, bezeichnet die toxische Dose desselben, (45 Kub. Ctm. Harn genügend

zur Tödtung eines Kaninchens von 1 Kilo Gewicht) und weist darauf hin, dass die qualitativen und quantitativen Schwankungen der Giftigkeit desselben von verschiedenen Bedingungen abhängen. Der Tages-Urin übt die Wirkungen eines krampferzeugenden Giftes aus, der Abend-Urin hingegen ruft narkotische Wirkungen hervor. Diesen Angaben Bouchard's entsprechen die Beobachtungen Moor's, dass er stets die grösste Menge «Urein» aus Harn dargestellt hat, der am Abend (6 Uhr) ausgeschieden worden war und zwar besonders von Leuten die harte körperliche Arbeit ausgeführt hatten.

Ferner wurde die Giftigkeit des Harns von Dr. Aducco (1) untersucht, der ebenfalls die Abdampfung bei niedriger Temperatur (40° C) ausgeführt hat, aber den Harn bis zur völligen Trockenheit eindampfte. Darauf bearbeitete er die Masse mit Alkohol und extrahirte den Rest mit Aether, in welchem sich einige Alkaloide lösten. Mit der Untersuchung der physiologischen Wirkungen der Letzteren beschäftigt sich eine zweite Arbeit Aducco's (2). In ihr weist er darauf hin, dass die von ihm aus dem Harne gewonnenen giftigen Basen bei Fröschen eine Paralyse der Nervencentren hervorrufen, ohne auf die Nerven der Peripherie und der Ganglien einzuwirken. Bei nicht tödtlicher Dosis sind eine Abnahme des Gefühls, ein Schwinden der freien Bewegung, ein Aufhören der Athemsthätigkeit und Herzklopfen zu bemerken. Aber alle diese Erscheinungen gehen leicht vorüber und die Thiere genesen in kurzer Zeit. Bei warmblütigen Thieren treten diese Erscheinungen viel schneller und heftiger ein und zwar bei verhältnissmässig kleineren Dosen. An Stelle der bei den Fröschen beobachteten Narkose, treten hier vor Allem Krampferscheinungen auf, erst später gehen diese in eine Paralyse über, und die Hauptursache des eintretenden Todes ist eine Paralyse der Athemcentren. Wenn der allgemeineren Charakter der Wirkungen dieser Giftsubstanz des Harns auch an einige Wirkungen anderer Thiergifte erinnert, so sind doch hier einige Unterschiede zu bemerken, die nicht erlauben dieselben mit irgend einem der Letzteren zu identificiren.

Ohne mich in eine weitere Darlegung der ziemlich umfangreichen die giftigen Substanzen des Harns behandelnden Litteratur einzulassen, will ich nur erwähnen, dass man bis auf den heutigen Tag diese Frage durchaus nicht als erschöpft und vollkommen aufgeklärt ansehen kann.

Ich muss zuletzt noch auf die kürzlich veröffentlichte Arbeit Berthelot's, hinweisen, die eine andere Eigenthümlichkeit des Harns seine Oxydationskraft betrifft. Es ist schon lange bekannt, dass die Reduktionsfähigkeit frisch gelassenen Harnes sehr bedeutend ist, und dass dieselbe zum grösseren Theile nicht aus der Gegenwart der bekannten Bestandtheile

desselben erklärt werden kann. Eine reduzierende Wirkung übt vor Allem das Kreatinin aus, dass im Harne zu 0,1% vorkommt, dann viele andere Stoffe und auch Zucker, diese treten aber alle im Harne in ganz minimalen Quantitäten auf. Wenn man aber die Menge des Sauerstoffs, die sich mit diesen Stoffen verbinden kann, mit der Menge des Sauerstoffs, der zur Oxydation des Harnes nöthig ist, vergleicht, so zeigt sich, dass lange nicht die Hälfte der Reduktionsfähigkeit des Harnes diesen bekannten Stoffen zugeschrieben werden kann, der Rest also von bis jetzt sehr wenig bekannten Körpern herrühren muss. Berthelot (4) weist auf die ungemeine Fähigkeit des frischen Harnes zu direkter Aufnahme des Sauerstoffs aus der Luft hin, so dass von diesem bei Weitem mehr Sauerstoff aufgesogen wird, als durch die Flüssigkeit gebunden werden könnte.

Somit erscheint der Harn, ungeachtet dessen, dass er durch die Nieren aus dem Arterien-Blute, das einen Überfluss an Sauerstoff aufweist, dargestellt wird, dennoch als eine reduzierende Flüssigkeit.

Diese Reduktionskraft des Harnes war es, welche die Aufmerksamkeit Dr. Moor's auf sich gelenkt hat und in Form des «Ureins» ist es ihm gelungen einen Stoff (oder Stoffe) aus dem Harne auszuschcheiden, die diese Reduktionskraft in ausserordentlich scharfer und konzentrierter Form darstellen. Indem Dr. Moor gerade die beiden Eigenschaften seines «Ureins,» seine Giftigkeit und Oxydationsfähigkeit besonders hervorhebt, deutet er auf den direkten unmittelbaren Zusammenhang zwischen diesen Eigenschaften hin, eine Idee, die bei weiterer, detaillirter Bearbeitung eine fruchtbringende zu werden verspricht. Der Stoff, den Dr. Moor aus dem Harne dargestellt hat, enthält eben alle sowohl giftigen, wie auch oxydirbaren Körper, die zu den Bestandtheilen des Harnes gehören.

Da somit das «Urein,» sich von allen Stoffen, die die verschiedenen Autoren bei ihren Untersuchungen über die Giftigkeit des Harnes angewendet haben, unterscheidet, und da der grösste Theil dieser Untersuchungen nicht auf physiologischer, sondern auf klinischer Grundlage geführt worden sind, so schien es mir geboten eine Reihe von speziell physiologischen Versuchen vorzunehmen, und den Charakter und den gegenseitigen Zusammenhang bei der Vergiftung mit Urin auftretender Erscheinungen zu beobachten.

Ich hielt es für geboten auf einmal eine bedeutende Quantität des Stoffes darzustellen, um bei den verschiedenen Versuchen mit einem gleichartigem Produkte zu thun zu haben. Zu diesem Zwecke unterzog ich der Abdampfung in verschiedenen Portionen 10000 Kub.-Ctm. gemischten menschlichen Harnes, der zu verschiedenen Tageszeiten gelassen worden war, hauptsächlich aber um 6 Uhr Abends. Die Abdampfung wurde im

Laufe von 2—3 Tagen in einem Thermostate bei einer beständigen Temperatur 42—50°C. vorgenommen. Als die Bildung von Dämpfen über der Flüssigkeit nur noch sehr wenig zu bemerken war und die Mineralsalze sich schon auszuscheiden begannen, wurde die Masse in verschiedenen Portionen mit absolutem Alkohol behandelt, der in der Folge von den ausgeschiedenen Niederschlägen abfiltrirt wurde. Alle Alkoholfiltrate wurden zusammengegossen und mit einer gesättigten Alkohollösung von Oxalsäure verarbeitet, bis die mit abgesonderten kleinen Quantitäten der Lösung vorgenommenen Proben keinen Niederschlag des oxalsauren Harnstoffes zeigten. Bei einem reichlichen Überschuss der hinzugefügten Oxalsäure, veränderte sich deutlich der eigenthümliche Geruch des Gemisches. Die Mischung wurde nun im Laufe von 24 Stunden in Kälte gehalten und dann von ihr der reichliche Niederschlag von oxalsaurem Harnstoffe durch Filtriren entfernt (die Menge des letzteren betrug 135 Gr. Niederschlag). Das Spiritus-Filtrat war von dunkelbrauner Färbung und betrug ungefähr 500 Kub. Ctm. Es wurde nun durch Hinzufügen einer Lösung von Soda oder in einigen späteren Versuchen durch einer Lösung von Bariumhydrat, neutralisirt, deren Quantität durch Titriren einer kleinen Probe der Flüssigkeit bestimmt wurde. Die nun dünnflüssig gewordene, offenbar wässrige Flüssigkeit, wurde von dem Niederschlage abfiltrirt und bei einer Temperatur von 40°, um den Spiritus zu entfernen, abgedampft. In der verdichteten syrupartigen Flüssigkeit zeigten sich von Neuem Krystalle (Harnstoff), der abermals durch Filtriren abgeschieden wurde. Die Menge der auf diese Weise gewonnenen, dickflüssigen dunkelbraunen Flüssigkeit des «Ureïns» betrug 130 Kub. Ctm. Bei den bei wiederholtem Filtriren unvermeidlichen Verlusten, da selbstverständlich von den reichlichen, umfangreichen Niederschlägen ein Theil des Filtrates mechanisch zurückgehalten wurde, — kann die ganze Masse des gewonnenen «Ureïns» auf 150—200 Kb. Ctm. geschätzt werden, was nicht mehr als 20—30 Kb. Ctm. auf mittlere Harnqualität in 24 Stunden beträgt. Folglich ergab meine Darstellung einen viel geringeren Procentsatz als Moor gefunden hat, nach dessen Angaben (wenn man auch seine unvermeidlichen Verluste hinzu rechnet) 50—60 Kb. Ctm. im Tausend hätten gewonnen werden müssen.

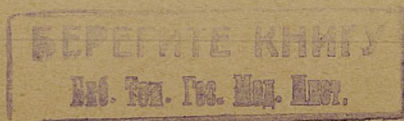
Die gewonnene Flüssigkeit zeigt alle Eigenschaften, die Dr. Moor für sein «Ureïn» angiebt: Es ist wie schon oben gesagt eine syrupartige dunkelbraune Masse, fühlt sich ölig an, lässt auf dem Papier Fettflecken ähnliche Flecken, hat den spezifischen Geruch, welcher zwar an den Geruch des Urins erinnert, sich aber durch aromatischen Charakter dem Geruche einiger Phenolverbindungen ähnlich unterscheidet. Ganz besondere Aufmerksamkeit verdient aber die Reduktionsfähigkeit dieses Stoffes auf sich. Es

entfärbt unerwärmt hypermangansaures Kalium mit solcher Kraft, dass 1—2 Tropfen desselben 8—10 Kub. Ctm. einer decinormalen Lösung Kal. hypermang. vollkommen entfärben. (Eine genauere Bestimmung der Reduktionskraft überlasse ich den Chemikern). Wird das Präparat längere Zeit in einem offenen Gefässe an der Luft gehalten, so schwächt sich seine Reduktionskraft nur sehr wenig oder garnicht. Das «Urein» lässt sich natürlich nicht überdestilliren. Bei Versuchen dasselbe bei vermindertem Luftdrucke überzudestilliren, erhält man einen Stoff, der auch die Fähigkeit besitzt unerwärmt eine Lösung des Kaliumsalzes zu zersetzen. Herr Wulf hat im akademischen Laboratorium in derselben Weise frischen Harn destillirt und hat auch ein Destillat empfangen, das spurenweise Reduktionsfähigkeit besass. Man kann diese Eigenschaft des «Ureins» weder aus der Beimischung von Spiritus noch aus dem Harnstoffgehalt erklären, beide Stoffe vermögen $K Mn O_4$ nicht unerwärm zu zersetzen.

Bei einem von mir angestellten Versuche wurde eine Spirituslösung des «Ureins» mit einem bedeutenden Überschuss von krystallischem Chlorcalcium gemischt und die Mischung bei vermindertem Luftdruck bei 50—60° überdestillirt. Das Destillat bildete eine farblose Flüssigkeit, die hauptsächlich aus Spiritus bestand, sie hatte aber einen scharfen unangenehmen Geruch und zeigte sich ebenfalls reduktionsfähig. Im Thermostat bei 40° verflüchtigte sich die Flüssigkeit ohne einen Niederschlag nachzulassen. Als ich sie bei gewöhnlicher Zimmer-Temperatur sich verflüchtigen liess, blieb ein krystallinischer Rückstand zurück, die grosse Reduktionsfähigkeit zeigte (Spaltungsstoffe der aromatischen Reihe, der im Harn enthaltenen Phenol- und Kresolverbindungen).

Versuche das «Urein» von dem Farbstoff mit Hülfe von salpetersaurem Quecksilber oder essigsanrem Blei zu reinigen, gaben mir keine genügenden Resultate, da die Entfärbung bei Weitem nicht vollständig war. Dahingegen zeigte eine Wasserlösung des Präparates, die durch eine Schicht pulverisirter Thierkohle filtrirt wurde, nach dem Abdampfen bis zur Dickflüssigkeit nur eine schwache blassgelbe Färbung, bewahrte aber die übrigen Eigenschaften des «Ureins.» Diese Art Reinigung würde Beachtung verdienen, wenn sie nicht einen so grossen Verlust der Substanz mit sich brächte. Als ich in dieser Weise 10 Kb.-Ctm. «Urein» behandelt hatte, konnte ich zuletzt höchstens 1,5 — 2 Kb. Ctm. sammeln.

Sowohl das von Pigmenten gereinigte, wie auch das von ihnen ungereinigte «Urein» schied bei Behandlung mit Salpetersäure eine solche Menge von Krystallen aus, dass die ganze Flüssigkeit gleichsam erstarrte. Besonders gut ist diese Erscheinung zu beobachten, wenn man einen Tropfen «Urein» mit einem Tropfen dieser Säure auf einem Objektgläschen in Berührung



bringt. An der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, zeigt sich augenblicklich ein weisser Rand, der unter dem Mikroskop als eine Menge von salpetersauren Harnstoffkrystallen erscheint. Eine gesättigte Lösung von Oxalsäure gab mit «Urein» ebenfalls eine Menge Krystallen. Diese beiden Erscheinungen, bestätigen meine früher ausgesprochene Meinung, dass das «Urein» in Folge seiner Bereitungsmethode nicht frei von Harnstoff sein kann.

Nachdem ich das erste Mal eine solche Reaktion auf Harnstoff erhalten hatte, glaubte ich, dass dies von der Unvollkommenheit der vorhergehenden Ausscheidung herrühre und versuchte den Rest des Harnstoffes durch wiederholte Ausscheidung zu entfernen, ich konnte aber in keiner Weise zu einer vollständigen Entfernung gelangen, nur die Menge des Präparates nahm bei jeder neuen Fällung des Harnstoffes ab.

Andererseits ist es äusserst interessant, dass die Niederschläge des oxalsäuren Harnstoffes ebenfalls eine bedeutende Menge Reduktionsfähigkeit besitzender Stoff festhalten. Ich hatte die Absicht die reichlichen Niederschläge des oxalsäuren Harnstoffes zu Laboratoriumszwecken zu benutzen, und aus ihnen reinen Harnstoff zu gewinnen. Als ich die Niederschläge mit Kalkmilch bearbeitet und die erhaltene braune Lösung mit Thierkohle gereinigt hatte, erhitzte ich die Masse zuerst bis zum Kochen und dann bis zum vollkommenen Verdampfen der Flüssigkeit, und extrahirte darauf das trockene Kohlenpulver mit Spiritus. Nach der Eindampfung des Letztern, blieb der Harnstoff in Form leicht gelblich geärbter Krystalle zurück, welche ebenso wie die Mutterlauge eine Lösung von $K Mn O_4$ bei Kälte reduzirten, während der reine Harnstoff diese Eigenschaft entbehrt.

Überhaupt ist das «Urein» (oder in ihm enthaltene Stoffe) lange nicht so wandelbar, wie man aus den Versuchen Dr. Moor's schliessen sollte, weder haben eine fortgesetzte Erwärmung, noch die Anwendung stark wirkender Reaktive (ausser den oxydirenden Stoffen) bei meinen Versuchen eine hervortretend bemerkbare Einwirkung auf seine Eigenschaften ausgeübt.

Nachdem ich nun diese meine allgemeinen Bemerkungen über die Eigenschaften des «Ureins» zusammengestellt habe, enthalte ich mich jedes endgültigen Urtheils über die chemische Natur dieses Stoffes, da die chemische Seite der Frage nicht meine direkte Aufgabe berührt. Es ist die Aufgabe des Chemikers die qualitativen und quantitativen Untersuchungen vorzunehmen und die Frage, ob das «Urein» in der That ein selbstständiger chemischer Körper ist, und in welchem Verhältnisse es zu den übrigen Bestandtheilen des Harnes steht, zu entscheiden. Jetzt ist, so viel mir bekannt, die Reinigung des «Ureins» durch Dialyse in Angriff genommen (die Methode, welche auch Pouchet für Reinigung seiner «matière extractive» angewand

hat), und dadurch die Frage in eine neue Phase getreten. Durch sie gelingt es wahrscheinlich die Bestandtheile des Präparates von zufälligen Beimischungen zu scheiden und es in einem reineren Zustande zu erhalten, als dies bis jetzt gelungen ist.

Ich gehe jetzt zu dem Haupttheile meiner Untersuchungen über, d. h. zu der Darlegung der physiologischen Wirkungen des «Ureins». Diese Untersuchungen haben in jedem Fall, ungeachtet der grossen Zahl der uns über die Frage der Giftigkeit des Harnes vorliegende Arbeiten, ein gewisses Interesse; denn die Bestandtheile des «Ureins» unterscheiden sich etwas von allen früher bei Untersuchungen angewandten Substanzen, von denen die verschiedenen Forscher die Ursachen der urämischen Erscheinungen herleiten wollten.

Das Hauptinteresse des Stoffes, den Dr. Moor dargestellt hat, liegt meiner Ansicht nach vor Allem darin, dass er in concentrirter Form alle reduzierenden und giftigen Eigenschaften des Harnes umfasst und dass das Zusammenfassen von Oxydationskraft und Giftigkeit gewissermaassen die originelle Seite der Moor'schen Forschungsmethode ausmacht. Es scheint mir sogar, als ob der Wunsch die Vollkraft dieser Eigenschaften des Harns zu bewahren, ihn veranlasst hat von den Versuchen einer weiteren Reinigung des gewonnenen Stoffes abzustehen, da er bei diesen Versuchen eine Verminderung dieser Kraft bemerkte.

Schon die ersten mit dem «Urein» angestellten Versuche haben mir unwiderleglich die bedeutende Giftigkeit des Stoffes erwiesen und die Ansage Dr. Moor's vollkommen bestätigt. Als ich eine ganz geringe Menge der auf oben angeführte Weise aus Harn eines gesunden Menschen gewonnenen Flüssigkeit unter die Haut eines Frosches unverdünnt eingeführt hatte, entwickelten sich die Vergiftungserscheinungen mit grosser Schnelligkeit fast unmittelbar nach dem Einspritzen. Wenn die Dose 0,2—0,3 Kb. Ctm. betrug, so trat der Tod nach 15 — 20 Minuten ein. Sogleich nach dem Einspritzen zeigten sich deutliche Erscheinungen der heftigsten Erregung. Die Thiere machten tolle Sprünge die nicht selten sofort in Krampfzuckungen übergingen. Hierbei wurden die Vorderfüsse fast immer hinter den Kopf geworfen. Die Athemthätigkeit hörte sofort auf, der Herzschlag wurde langsamer und setzte bald vollständig aus, und gewöhnlich starb das Thier unter Krampferscheinungen. Bei kleineren Dosen bis 0,1 Kb. Ctm. und bei Einspritzen einer fünffach verdünnten Wasserlösung, wurden die Sprünge allmählig langsamer und unregelmässiger, das Thier fiel beim Springen auf die Seite und konnte nur mit Mühe die ihm eigen-

thümliche sitzende Stellung wieder einnehmen. Dann ging das Springen in ein Kriechen über, bei dem eine besondere Schwächung der hinteren Extremitäten zu bemerken war. Mit Mühe vermochten die Thiere zuerst dieselben an sich zu ziehen und später schleppten sie sie einfach nach. Dann sassen die Thiere unbeweglich an einer Stelle, zuerst mit erhobenem und darauf (offenbar aus Schwäche) mit zur Erde gesenktem Kopfe, aber immer mit offenem Maule. In der Folge nahmen die Empfindlichkeit und die Reflexe in sichtbarer Weise ab. Gewöhnlich trat auch bei kleineren Dosen der Tod nach einigen Stunden ein, nur ganz vereinzelt erst nach einem Tage. Ich habe bei keinem derartigen Versuche zu beobachten Gelegenheit gehabt, dass ein Frosch nach einer unter den angegebenen Symptomen stattgehabten Vergiftung wieder gesund geworden wäre, wie dies Aducco bei seinen Versuchen beobachtet hat. Nach dem Absterben der Thiere behielten die Muskeln nach einiger Zeit noch die Fähigkeit auf Erregung durch einen elektrischen Strom zu reagiren, sowohl bei direkter Erregung des Muskels, wie auch bei Erregung der Nerven.

Wenn ich das «Ureïn» mit den Muskelgeweben direkt in Berührung brachte, so trat eine Zusammenziehung und Erstarrung dieses Gewebes ein. Wenn ich einen Tropfen der unverdünnten Flüssigkeit auf den offen gelegten Nerv eines Muskelnerven-Präparats brachte, so gelang es mir nicht selten eine unregelmässige Zusammenziehungen des Muskels, wie sie überhaupt bei einer chemischen Erregung auftreten, hervorzurufen, was wohl hauptsächlich durch in der Flüssigkeit reichlich vorhandene Harnstoffe veranlasst war. Ausserdem konnte ich bei den vergifteten Fröschen deutlich eine Erweiterung der Pupille und ein Hervortreten der Augen beobachten.

Diese Erscheinungen unterscheiden sich von den von Aducco beschriebenen Wirkungen der aus dem Harne von ihm dargestellten alkoloïdartigen krystallischen Stoffe. Bei seinen an Fröschen gemachten Versuchen, traten hauptsächlich Erscheinungen der Narkose auf. In Betreff der Athem- und Herzthätigkeit sind die Erscheinungen den von Aducco beobachteten ähnlich, und können auf eine Paralyse der Nervencentren zurückgeführt werden.

Versuche mit warmblütigen Thieren sind von mir in doppelter Form ausgeführt worden, theils wurden die auftretenden Erscheinungen bei Einführen des Stoffes unter die Haut beobachtet, theils aber der Blutdruck auf dem Kymographion aufgeschrieben, indem die Flüssigkeit direkt ins Blut eingeführt wurde.

Bei den Versuchen der ersten Art zeigten sich die Vergiftungserscheinungen bei viel kleineren Dosen als Dr. Moor angiebt und entwickelten

sich viel schneller, ich führe hier nur das Protokoll zweier von den von mir vorgenommenen zahlreichen Versuchen an.

Versuch № 1 (18 XI). Schwarzes Kaninchen von ungefähr $1\frac{1}{2}$ Kilo Gewicht, recht lebendig und kräftig. 11 Uhr. 45 M. Vormittags wurden 4 Kb. Ctm. unverdünnten «Ureins» unter die Bauchhaut eingeführt. Bei der Einspritzung strampelt das Kaninchen so heftig, dass es kaum zu halten ist und stösst laute Töne hervor. Nach der Beendigung dieser Prozedur bleibt es einige Sekunden mit ausgestreckten Beinen liegen, dann springt es auf und beginnt ruhig umherzugehen, wobei es die in seiner Nähe befindlichen Gegenstände beriecht.

11 U. 50 M. werden noch 2 Kb. Ctm. «Urein» eingeführt. Das Kaninchen bleibt abermals einige Minuten in unbequemer Stellung liegen und beginnt erst dann sich fort zubewegen, aber nicht so rüstig wie vorher, sondern sucht offenbar nach einem Ruheplatze. Die Empfindlichkeit hat schon abgenommen.

12 Uhr, die Athemthätigkeit ist beschleunigt und unregelmässig (mit Mühe sind 100 Athemzüge in der Minute zu konstatiren). Wenn man das Thier zum Gehen zwingt, so ist eine Unregelmässigkeit des Ganges und eine Schwäche der Hinterfüsse zu bemerken. Zu Anfang gleiten sie seitwärts aus und dann werden sie von dem Thiere einfach nachgeschleppt. Aus den Augen fliessen Thränen.

12 U. 20 M. Es tritt Zittern ein, Athem unregelmässig und schwierig. Das Zittern nimmt zu und geht in Kramp fzuckungen des ganzen Körpers über.

12 U. 15 M. Das Kaninchen fällt unter Krämpfen auf die Seite. Der Athem ist äusserst erschwert und verlangsamt sich. Diese Verlangsamung wird zuerst von ausgestossenen Tönen begleitet, die bald in Röcheln übergehen. Herzschlag verlangsamt.

1 U. 15 M. Ahembewegungen und die Herzschläge haben aufgehört, das Kaninchen ist todt.

Versuch № 2. (18 XI). Weisses Kaninchen von 1,8 Kilo Gewicht. 11 U. 40 M. werden ihm 5 Kb. Ctm. fünffach verdünnter Wasserlösung des «Ureins» unter die Bauchhaut eingespritzt. Nach der Einspritzung erscheint das Thier vollkommen ruhig. Es bewegt sich ganz normal fort, beriecht die auf seinem Wege befindlichen Gegenstände und juckt sich.

11 U. 50 M. Athem 150 in der Minute.

12 U. das Thier sitzt ruhig an einer Stelle und zeigt keinerlei Krankheitssymptome. Die Ohren fühlen sich heiss an.

12 U. 5 M. einige Unregelmässigkeit beim Gange bemerkbar, das Thier beginnt die Hinterfüsse nachsichzuziehen.

12 U. 50 M. Das Thier liegt auf der Seite und zwar unter Krampfzuckungen und mit langsamem, röchelnden Athem. Die Extremitäten sind erkaltet.

1 U. 30 M. das Kaninchen ist todt.

So sehen wir, dass nach dem Einspritzen nur in einigen Fällen Erregungserscheinungen zu beobachten sind, in andern ein apatischer Zustand, gleichsam eine Erstarrung, die das Thier verhindert, seine, wenn auch unbequeme Stellung zu ändern. Letzteres kann übrigens vielleicht mehr aus dem empfundenen Schrecken, als aus der Wirkung der Einspritzung erklärt werden. Hierauf scheinen die Thiere sich in einem ganz normalen Zustande zu befinden, nur der Athem ist etwas beschleunigt. Nur nach Verlauf von 20—30 Minuten und manchmal auch später zeigen sich die ersten Vergiftungserscheinungen: Bewegungsstörungen, Paralyse der hinteren Extremitäten, verlangsamter Athem. Dann treten bei zunehmender Athemnoth heftige Krampferscheinungen auf, nach deren Eintritt die Thiere nicht mehr genesen, sondern es erfolgt bei Dosen von 4—6 Kb. Ctm. unverdünnten «Ureins» (und in einem Falle nach Einführung von 5 Kb. Ctm. verdünnter Lösung) nach Verlauf von 2 Stunden unbedingt der Tod des Thieres.

Doch muss ich noch erwähnen, dass in einigen Fällen die Kaninchen sich sehr unempfindlich gegen Ureinvergiftung zeigten. So überlebte ein Thier eine subcutane Einspritzung von 6 Kb. Ctm. Die Katzen starben auch bei intravenöser Einführung von 6 bis 8 Kb. Ctm. unverdünnten «Ureins».

Nach Einführung von Dosen von 1—2 Kb. Ctm. direkt in das Blut starben alle Kaninchen von 1—2 Kilo Gewicht unbedingt im Laufe von Sekunden.

Versuch № 3 (3 XII). (s. Kurve № 2). Kaninchen von 1570 Gr. Gewicht. In die linke carotis ist eine Kanüle eingeführt. Der Blutdruck wird in der Höhe 128 mm. eines Quecksilber-Manometers aufgeschrieben. 1 Kb. Ctm. «Urein» wird in die rechte Vena jugularis eingespritzt. Hierdurch wird sofort eine nicht lange enthaltende Verstärkung und Verlangsamung des Herzschlages bewirkt. Nach einer neuen Einführung von 1 Kb. Ctm. tritt sofort ein schnelles Herabsinken des Blutdruckes ein, darnach Stillstand des Herzens und Tod des Thieres in 15—18 Sekunden.

In anderen Versuchen, welche ich nicht genauer beschreiben will, Einführung einer fünffach verdünnten Wasserlösung wurde bei sofort nach dem Einspritzen der ersten Dose von 1 Kb. Ctm. eine kurze Zeit dauernde Verstärkung und Verlangsamung des Herzschlages beobachtet. Nach Einspritzen der zweiten Dose von 1 Kb. Ctm. sank der Blutdruck anfangs sehr schnell, dann traten eine Verlangsamung des Herzschlages und

eine bedeutende Erhöhung des Blutdruckes ein, die wiederum in ein allmähliches Abnehmen des Blutdruckes übergang, bis zuletzt das Herz still stand (Kurve № 2). Versuche mit künstlicher Athmung bewiesen unzweifelhaft, dass die auf ein anfängliches Fallen des Blutdruckes folgenden Erscheinungen nicht als das direkte Resultat der Wirkung des Giftes zu betrachten sind, sondern als sekundäre Erscheinungen, die durch Aufhören des Athmens und die dadurch beginnende Erstickung, wie auch durch Vergiftung des verlängerten Marks durch Kohlensäure hervorgerufen sind. Bei künstlicher Athmung fallen sie vollständig weg und das Thier erträgt viel stärkere Dosen. Jede neue Einspritzung der Giftmenge ruft nur ein Fallen des Blutdruckes bis zu einer bestimmten Höhe, ohne darauf folgende Druckerhöhung und ohne Eintreten von Krampferscheinungen hervor, so dass bei wiederholten kleinen Dosen die Kurve des Blutdruckes eine treppenartig herabsteigende Form annimmt. (s. Kurve № 4).

Das einmalige Einspritzen einer bedeutenden Dose verdünnten oder besonders unverdünnten «Ureins» verursachen auch bei Anwendung des künstlichen Athmens ein schnell eintretendes Stillstehen des Herzens, ein Herabsinken des Blutdruckes und den unmittelbaren Tod des Thieres.

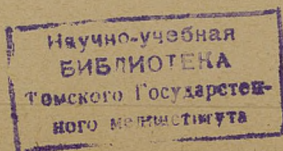
Ausser den hier beschriebenen Erscheinungen bei den hier angeführten und anderen hier nicht beschriebenen Versuchen, war bei der Vergiftung mit «Urein» eine Abnahme des Gefühlssinnes und der Reflexe auf den Blutdruck zu beobachten, wie auch eine bedeutende Verstärkung der Sekretion der Drüsen, ein häufiges Urinlassen.

Die ausgesprochene Reduktionskraft des «Ureins» veranlasste mich zu dem Versuche, ob es nicht eine unmittelbare Wirkung auf das Blut ausübt indem es ihm Sauerstoff entzieht und sein Oxyhämoglobin in reduziertes Hämoglobin verwandelt. Die angestellten Versuche lieferten aber keine positiven Resultate.

Somit hängen die Giftwirkungen des Moor'schen «Ureins» mit dem Ergriffenwerden der Nervencentren und besonders des Athmungscentrums, welches auch als nächste Todesursache anzusehen ist, zusammen.

In welchem Maasse die Störungen in den Nervencentren und überhaupt alle giftigen Wirkungen des «Ureins» mit seiner Reduktionsfähigkeit in Verbindung zu bringen sind, liegt jetzt Dr. Moor ob durch weitere Untersuchungen festzustellen.

Nachtrag. Als diese Arbeit schon vorgelegt, aber noch nicht gedruckt war, ist mir von Dr. Moor seine zweite als Manuskript gedruckte Mitteilung über das «Urein» übergeben worden, in der er einige von meinen Hauptangaben, z. B. über den Wasser- und Harnstoffgehalt in seinem



«Ureine» auf Grund eigener späterem Versuche selbst bestätigt. In die genaue Kritik dieser Arbeit kann ich nicht eingehen, doch will ich nur erwähnen, dass die brieflichen Mittheilungen über meine Arbeit, welche Herr Moor citirt (S. 20), der Thatsache nicht vollständig entsprechen. Ich habe nie gesagt, «dass das «Ureïn» ein furchtbares Gift ist». Wenn wir die Quantität des Harnes, aus welchem dasselbe hergestellt war, in Betracht ziehen, so stimmt die Giftigkeit dieses Produktes mit der totalen Harntoxicität (vergl. Bouchard 3, 4, 5) fast genau überein.

Litteratur.

1. Aducco, V. Sur l'existence de bases toxiques dans les urines physiologiques. Giornale d. R. Acad. di medic. di Torino 1887 Arch. ital. de biologie, t. IX 1888.
2. ——— Expériences sur l'action physiologique des bases toxiques de l'urine normale. Arch. ital. de biologie, t. X 1888.
3. *Beck, A. Über die Giftwirkung des Harnes. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. LXXI 560—595.
4. Berthelot, M. Sur l'absorption de l'oxygène libre par l'urine normale. Comptes rendus de l'Acad. d. Sc. de Paris CXXXI 1900 № 14.
5. *Bisso, A. Die Toxicität des Harnes vor und nach Unterbindung der Vena portae. Mole-schott's Untersuch. z. Naturl. XVI 90—130.
6. Bouchard, Ch. Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales. Comptes rendus de la société de biologie.
7. ——— Sur les poisons qui existent normalement dans l'organisme et en particulière sur la toxicité urinaire C. r. de l'Acad. d. Sc. de Paris CII (1886) 669—671.
8. ——— Sur les variations de la toxicité urinaire pendant la veille et pendant le sommeil. Ibid. p. 727—729.
9. ——— L'influence de l'abstinence, du travail musculaire etc. sur les variation de la toxicité urinaire. Ibid. p. 1127—1129.
10. Euleuburg. Realencyklopädie der medicinischen Wissenschaften (Russ. Ausgabe). Bd. XIII. 1894.
11. Duval, M. Cours de Physiologie. Paris 1900. (Russ. Übersetz. 1900, S. 693—694).
12. Feltz. Essai expérimental sur le pouvoir toxique des urines fébriles. Comptes rendus de l'Acad. d. Sc. de Paris CII 1886 p. 880—882.
13. Halliburton, W. Handbook of Physiology. 16-th edit. London 1900.
14. Hammarsten, O. Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4-e deutsche Ausg. 1899 S. 5.
15. *Mairet et Bosc. Recherches sur la toxicité de l'urine normale et pathologique. Paris, 1891.
16. Moor, W. O. a) Communication to the Imperial Academy of Sciences, St.-Petersburg. Прот. засѣд. Физ.-Мат. отдѣл. 6 сент. 1900.
b) Refer. L'indépendance médicale. 1900, № 40 p. 317.
17. Пашутинъ. Лекціи общей патологii. СПб. 1881, т. II S. 182—355. (Paschutin. Allgemeine Pathologie).
18. Pouchet, G. Contribution à la connaissance des matières extractives de l'urine. Thèse de l'Acad. de médic. de Paris. 1880.
19. ——— Recherches sur les ptomaines et composés analogues. Comptes rendus de l'Acad. d. Sc. de Paris 1883 p. 1560.

*) Citirt nach Referaten.

Erklärung der Tafel.

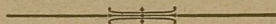
Kurve I. Versuch von 5 XI. Kaninchen von 1900 Gr. Gewicht. Auf der oberen Linie wird der Blutdruck der linken *Art. carotis* aufgeschrieben. Die untere Linie giebt die Sekunden an, die nach der Einspritzung verflossen sind, die mittlere hingegen stellt den Blutdruck 0 dar.

40 Sek. nach dem Beginn des Versuches wird in die *Vena jugul. dextr.* 0,5 Kb. Ctm. «Urein» eingespritzt, schon nach 5—8 Sek. tritt Verstärkung der Zusammenziehungen des Herzens ein. Nach einer halben Minute nimmt die Kurve die frühere Form an und der Athem stellt sich wieder ein. Die zweite Einspritzung (nach 75 Sek.) von 1 Kb. Ctm. «Urein» ruft eine sofortigen Fall des Blutdruckes, erhöhte Herzkontraktionen und Aufhören des Athems hervor. Nach 40 Sek. beginnen Krämpfe, Erhöhung des Blutdruckes, welcher abermals langsam und allmählich herabsinkt, wobei allmählich Abnahme der Herzthätigkeit zu bemerken ist. Am Ende der sechsten Minute seit Anfang des Versuches ist das Thier todt.

Kurve II. Kaninchen von 1570 Gr. Gewicht. Es werden auf einmal 2 Kb. Ctm. «Urein» eingespritzt. Sofortiges Stillstehen des Herzens und des Athems, Herabsinken des Blutdruckes und Eintreten des Todes in weniger als 15 Sek. nach dem Einspritzen.

Kurve III. Kaninchen von 1745 Gr. Gewicht. Nachdem das Aufschreiben des Blutdruckes begonnen wird 1% Curare zur Abwendung der Krampferscheinungen eingespritzt und künstliche Athmung angewendet. Die Einspritzung 1 Kb. Ctm. «Urein» bewirkt zuerst eine leichte Erhöhung des Blutdruckes, auf welche ein langsames Sinken des Blutdruckes und der Tod eintritt.

Kurve IV. Kaninchen von 1515 Gr. Gewicht. Nachdem der Blutdruck beständig und gleichmässig verzeichnet ist (*a, b, c*) ungefähr 134 Mm. wird 1 Kb. Ctm. in fünfacher Verdünnung eingespritzt. Sofort ist Verstärkung des Herzschlages und eine leichte Erhöhung des Blutdruckes zu bemerken, hierauf ein starkes Sinken des Blutdruckes (*d*) und ein Stillstehen des Athems. In der Folge treten heftige Krämpfe ein, die eine Erhöhung des Blutdruckes hervorrufen (*e, f, g*). Die Anwendung künstlicher Athmung (*g*) drückt den Blutdruck herab. Eine zweite Einspritzung 1 Kb. Ctm. derselben Verdünnung des «Ureins» (*h*) ruft ein schnelles Herabsinken des Blutdruckes (*i, j*) mit darauf folgender Verlangsamung des Herzschlages hervor. Eine neue gleiche Einspritzung hat denselben Effect (*k, l, m*). Eine geringe Erhöhung des Blutdruckes wird durch künstlichen Athem hervorgerufen, bei dessen Aufhören ein fortschreitendes Herabsinken des Blutdruckes eintritt. Bei diesem geringen Blutdrucke ruft ein neues Einspritzen des «Ureins» einen kaum bemerkbaren Effect hervor. Zuletzt tritt bei zunehmender Schwächung des Herzschlages der Tod ein (*T*).



612.05

Дальнѣйшіе опыты оживленія сердца. Оживленіе человѣческаго сердца.

А. А. Кулябко.

Съ 1 таблицю кардіограммъ.

Изъ Физіологической лабораторіи Императорской Академіи Наукъ.

(Доложено въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 11 сентября 1902 г.).

Въ моемъ первомъ сообщеніи: «Опыты оживленія сердца», доложенномъ въ засѣданіи Физико-математическаго отдѣленія 13 февраля этого года и напечатанномъ въ «Извѣстіяхъ» Академіи (т. XVI № 3), а затѣмъ на нѣмецкомъ языкѣ въ «Archiv für die gesammte Physiologie» (Bd. XC S. 461), я изложилъ нѣсколько опытовъ, при которыхъ мнѣ удалось возстановить болѣе или менѣе правильную ритмическую дѣятельность изолированнаго теплокровнаго сердца черезъ 18, 24, а позднѣе — даже черезъ 44 часа послѣ полного прекращенія его пульсаціи вслѣдствіе остановки циркуляціи, между тѣмъ какъ обыкновенно принимаютъ, что ткани теплокровныхъ животныхъ вообще крайне чувствительны къ прекращенію кровообращенія и умираютъ уже втеченіе первыхъ часовъ или даже минутъ послѣ вырѣзыванія изъ тѣла или выключенія изъ круга кровеносной системы. Вскорѣ послѣ того какъ была напечатана моя работа, въ «Centralblatt für Physiologie» появилось предварительное сообщеніе Ernst'a Mangold'a: «Zur «postmortalen» Erregbarkeit quergestreifter Warmblütermuskeln»²⁾, въ которомъ авторъ заявляетъ, что ему удавалось при раздраженіи сильными индукціонными ударами вызывать слабыя сокращенія скелетныхъ мышцъ различныхъ теплокровныхъ животныхъ, послѣ того какъ эти мышцы пролежали въ фیزیологическомъ растворѣ 24, 30 и даже 55 часовъ. Подтверждая такимъ образомъ и по отношенію къ скелетнымъ мышцамъ теплокровныхъ тоже, что установлено мною по отношенію къ сердцу, эти наблюденія совершенно сглаживаютъ то громадное различіе, какое признавалось между теплокровными и холоднокровными тканями по отношенію къ живучести ихъ и способности сохранять свою жизнеспособность.

Опыты на свѣжевyrъзанномъ теплокровномъ сердцѣ.

Продолжая свои изслѣдованія надъ сердцемъ я скоро убѣдился, что промежутокъ времени перерыва циркуляціи и полного прекращенія пульсаціи безъ утраты способности къ возстановленію ея можетъ быть при благопріятныхъ условіяхъ еще значительно увеличенъ по сравненію съ первоначальными моими наблюденіями. Я приведу здѣсь извлеченіе изъ протоколовъ нѣсколькихъ опытовъ, при которыхъ прекращеніе циркуляціи продолжалось по три и по четыре дня и, не смотря на то, по возобновленіи ея снова появлялась хотя и слабая, но вполнѣ явственная пульсація отдѣльныхъ участковъ сердца. Прежде всего я останавлиюсь на одномъ опытѣ, въ которомъ путемъ повторнаго примѣненія искусственной циркуляціи удалось сохранить жизнеспособность изолированнаго сердца втеченіе довольно значительнаго времени.

1. Опытъ 8 іюня. Молодой кроликъ, 680 грм. вѣсомъ, убитъ кровопусканіемъ въ 4 ч. 30 м. дня. Сердце промыто отъ крови и затѣмъ полчаса спустя черезъ сосуды его пропущенъ токъ Locke'овской жидкости, нагрѣтой до 40° С. Записанъ рядъ энергическихъ сокращеній и черезъ полчаса — въ 5 ч. 30 м. дня — сердце снято съ аппарата и помѣщено въ комнатный ледникъ.

9-го іюня въ часъ дня (т. е. черезъ 20 ч. послѣ начала опыта) сердце вновь установлено въ аппаратъ. Немедленно послѣ пропусканія жидкости появились правильныя ритмическія сокращенія, значительно болѣе слабыя, чѣмъ наканунѣ, но все же еще довольно энергичныя и распространявшіяся на всѣ отдѣлы сердца. Циркуляція поддерживалась втеченіе $\frac{1}{2}$ часа и затѣмъ сердце отнесено на ледникъ.

10-го іюня въ 12 час. дня — черезъ 44 часа послѣ начала опыта — возобновлена циркуляція. Немедленно появились сокращенія предсердій; правый желудочекъ обнаружилъ слабую и рѣдкую пульсацію лишь къ концу перваго получаса. На сердцѣ наблюдалось такимъ образомъ расхожденіе періодовъ пульсаціи предсердій и желудочковъ. Часъ спустя сокращенія сдѣлались болѣе равномерными и ритмъ предсердій и желудочковъ сравнялся. См. кривыя № 1, 1 bis и № 2.

12-го іюня въ 11 $\frac{1}{2}$ часовъ дня, т. е. къ концу 4 сутокъ послѣ начала опыта, сердце вновь укрѣплено въ аппаратъ. Долгое время не было замѣтно ни малѣйшихъ сокращеній. Лишь послѣ получасовой циркуляціи появилась очень слабая пульсація въ мѣстѣ впаденія полыхъ венъ, замѣтная только по свѣтовому рефлексу.

14-го іюня возстановить пульсацію болѣе не удалось.

Въ этомъ опытѣ большого интереса заслуживаетъ постепенность въ наступленіи смерти различныхъ участковъ сердца. Еще Engelmann указалъ, что различные отдѣлы сердца живутъ вмѣстѣ, а умираютъ отдѣльно. Способность къ восстановленію пульсаціи въ нашемъ опытѣ прежде всего утратилъ лѣвый желудочекъ, затѣмъ правый; всего дольше способность эту сохраняли стѣнки полыхъ венъ въ мѣстѣ впаденія ихъ въ сердце. Возстановленіе пульсаціи идетъ обратнымъ путемъ: прежде всего, какъ это наблюдалось на третій день опыта, пульсировать начинаетъ стѣнка предсердія въ области впаденія полыхъ венъ, затѣмъ сердечныя ушки; пульсація праваго желудочка появилась значительно позднѣе.

II. *Опытъ 3-го іюля.* Взрослый кроликъ быстро убитъ кровопусканіемъ въ 2 часа дня. Черезъ вырѣзанное сердце пропущена подогрѣтая и насыщаемая кислородомъ жидкость Locke'a-Abderhalden'a (Ca Cl_2 —0,024 %, KCl —0,042 %, NaHCO_3 —0,02 %, NaCl —0.9 %, декстрозы 0,1 %). Сердце производитъ энергичныя и равномѣрныя сокращенія. На немъ продѣланы опыты отравленія вератриномъ, а затѣмъ мускариномъ и вератриномъ, послѣ чего сердце хорошо промыто отъ ядовъ продолжительнымъ пропусканіемъ жидкости. Около 5 часовъ дня циркуляція прекращена и сердце отнесено на ледникъ, гдѣ оно оставалось втеченіе 4 и 5 іюня.

6-го іюля около 2 часовъ дня сердце снова принесено въ лабораторію и укрѣплено въ аппаратѣ. Немедленно по восстановленіи циркуляціи появились явственныя сокращенія въ области полыхъ венъ, а затѣмъ и въ обоихъ сердечныхъ ушкахъ, причемъ удалось даже записать кривую (№ 4). Пульсація продолжалась болѣе двухъ часовъ и прекратилась вслѣдствіе случайнаго перегрѣванія жидкости. Возобновленіе пульсаціи произошло въ этомъ случаѣ черезъ трое сутокъ послѣ полного прекращенія ея.

Въ другомъ опытѣ, начатомъ 15 іюня, возобновленіе пульсаціи въ области впаденія полыхъ венъ наблюдалось на сердцѣ голубя, послѣ того какъ оно пролежало на ледникѣ около трехъ сутокъ. Пульсація была все время довольно слабою, но ее можно было явственно наблюдать по свѣтовому рефлексу. Она продолжалась около 3 часовъ и затѣмъ сердце отнесено на ледъ. На слѣдующій день 19 іюня сокращеній вызвать не удалось.

III. *Опытъ 1-го іюля.* Сердце молодого кролика. Для циркуляціи примѣнена жидкость двойной концентраціи, вслѣдствіе чего сердечныя сокращенія скоро прекратились. Сердце снято съ аппарата и отнесено на ледникъ, гдѣ и оставалось до 5-го іюля. По возобновленіи циркуляціи свѣжей жидкостью нормальной концентраціи (по Abderhalden'у) долгое время небыло замѣтно никакихъ сокращеній. Лишь полчаса спустя появилась пульсація, ограничивавшаяся областью впаденія полыхъ венъ. Сокращенія были на столько энергичны, что ихъ удалось даже зарегистрировать (см. кривую № 5).

Опытъ продолжался болѣе двухъ часовъ, послѣ чего сердце отнесено на ледникъ.

При возобновленіи опыта 8 іюля пульсаціи возстановить не удалось.

Такимъ образомъ въ этомъ опытѣ ритмическая дѣятельность сердечной стѣнки возстановилась спустя четверо сутокъ послѣ вырѣзыванія сердца.

IV. Въ опытѣ, начатомъ 30 іюля точно также удалось возстановить пульсацію спустя четверо сутокъ. Сердце молодого кролика вырѣзано около 2 часовъ дня. Послѣ наступленія правильной энергичной пульсаціи было испытано вліяніе дистиллированной воды, пропусканіе которой вызвало быструю остановку сердца безъ утраты возбудимости механическими и электрическими раздраженіями. Послѣ замѣны воды Лоске'овской жидкостью, снова появилась пульсація сначала слабая, но потомъ постепенно усилившаяся. Около 4 часовъ дня сердце отнесено на ледъ. Спустя 96 часовъ, т. е. въ 4 часа дня 3-го августа, при пропусканіи жидкости Лоске'а минутъ черезъ 10 появились довольно сильныя сокращенія въ области полыхъ венъ, хорошо замѣтныя, по свѣтовому рефлексу. Опытъ длился около часа. Спустя еще 2 дня пульсаціи возстановить уже не удалось.

Опыты надъ сердцами умершихъ животныхъ.

Во всѣхъ описанныхъ опытахъ сердце вырѣзывалось изъ совершенно нормальнаго здороваго животнаго, убитаго передъ самымъ началомъ опыта большею частію посредствомъ кровопусканія и лишь въ нѣкоторыхъ случаяхъ болѣе или менѣе глубоко наркотизированнаго эфиромъ. Для опыта примѣнялся органъ, находившійся до этого въ нормальныхъ условіяхъ питанія. Въ самомъ началѣ опыта сосуды сердца освобождались отъ крови промываніемъ и благодаря этому устранялась возможность закупорки сердечныхъ сосудовъ кровяными сгустками. Такимъ образомъ, хотя результаты упомянутыхъ опытовъ и свидѣтельствуютъ объ изумительной живучести теплокровнаго сердца, мало уступающаго въ этомъ отношеніи сердцу холодно-кровныхъ животныхъ, однако условія опытовъ представлялись настолько искусственными, что на основаніи ихъ еще нельзя было дѣлать заключенія, что и въ естественныхъ условіяхъ смерти теплокровнаго животнаго отъ болѣзней, сердце можетъ сохранять свою жизнеспособность столь-же продолжительное время. Согласно господствующимъ взглядамъ при естественной смерти организма, при смерти, наступающей отъ различныхъ болѣзней, происходитъ постепенное истощеніе и умираніе всѣхъ тканей и органовъ, и если при этомъ умираніе нѣкоторыхъ органовъ нѣсколько запаздываетъ, то во всякомъ случаѣ можно было думать, что такое запаздываніе не можетъ быть особенно продолжительнымъ. Тѣмъ не менѣе

необычайная стойкость сердца по отношенію къ разнообразнымъ вреднымъ вліяніямъ и нѣкоторыя особыя соображенія побудили меня сдѣлать нѣсколько опытовъ оживленія сердца животныхъ не убитыхъ, а умершихъ отъ какой либо болѣзни, для чего я и воспользовался первымъ случаемъ.

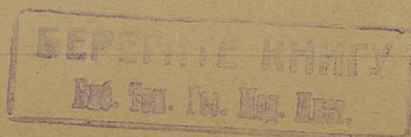
V. 5-го іюня текущаго года самка кролика, родившая и выкормившая передъ этимъ семерыхъ дѣтенышей, найдена въ клѣткѣ съ признаками тяжелой болѣзни (слабость, судороги, поносъ). Вечеромъ около 8 часовъ животное лежало на боку, но еще дышало, а въ 10 часовъ вечера оно найдено мертвымъ съ признаками начинающагося окоченѣнія. Трупъ отнесенъ на ледъ, гдѣ и оставался до слѣдующаго дня.

6-го іюня около 12 час. дня изъ совершенно окоченѣвшаго трупа вырѣзано сердце, наполненное кровяными сгустками, но безъ признаковъ окоченѣнія самой сердечной мышцы. Сердечная мышца мутна, желтоватаго цвѣта; предсердія безъ бѣловатыхъ пятенъ.

Сердце установлено въ аппаратъ и черезъ кашлю, ввязанную въ аорту пропущена Locke'овская жидкость (концентрація по Abderhalden'у). Приблизительно минуту спустя послѣ начала пропусканія жидкости появились сильныя беспорядочныя волнообразныя сокращенія («Wühlen und Wogen») въ области полыхъ венъ и въ сосѣднихъ частяхъ предсердій, перешедшія затѣмъ мало по малу въ ритмическія сокращенія, сначала очень слабыя и неправильныя. Токъ жидкости пріостановленъ на полчаса. По возобновленіи его немедленно появились болѣе правильныя, довольно энергичныя сокращенія предсердій и желудочковъ (см. кривую № 6). При временномъ прекращеніи циркуляціи явственно наблюдалась реакція отравленія CO_2 (positive inotrope Wirkung), но безъ дикротизма. Дикротизмъ очень хорошо наблюдался только при возстановленіи циркуляціи. Опытъ продолжался до $3\frac{1}{2}$ часовъ дня, а затѣмъ сердце вмѣстѣ съ канюлей отнесено на ледникъ.

8-го іюня въ 2 часа дня (т. е. послѣ 46 часового пребыванія сердца на льду и почти 66 часовъ спустя послѣ смерти животнаго) сердце снова принесено въ лабораторію и укрѣплено въ аппаратъ. Сердце представлялось сморщеннымъ, желудочки мутнаго бѣловато-сѣраго цвѣта, ригидны на ощупь. Послѣ нѣсколькихъ минутъ пропусканія жидкости появилась сначала слабая и неправильная, а потомъ болѣе правильная и энергичная пульсація сердечныхъ ушковъ (первоначально только праваго), распространившаяся затѣмъ и на правый желудочекъ. Пульсація лѣваго желудочка не возстановилась. Сердце работало до $4\frac{1}{2}$ часовъ дня, послѣ чего было отнесено на ледникъ. См. кривую № 7 и 8.

9-го іюня въ 1 часъ 30 мин. дня (87 часовъ послѣ смерти) сердце снова укрѣплено въ аппаратъ. Спустя около минуты послѣ пропусканія



жидкости появились очень слабыя, замѣтныя только по свѣтовому рефлексу сокращенія въ области впаденія полыхъ венъ а немного позднѣ появились также слабыя, но явственныя сокращенія сердечныхъ ушковъ. Черезъ нѣсколько минутъ сокращенія эти на столько усилились, что удалось даже записать ихъ. Желудочки все время оставались неподвижны. Они мутны, бѣловато-сѣраго цвѣта. Сердечныя ушки также мутны по краямъ. Пропусканіе жидкости продолжалось около получаса, а затѣмъ сердце снова отнесено на ледникъ. Кривая № 9.

10-го іюня, 2 часа дня. Сердце имѣетъ совершенно безжизненный видъ. Желудочки желтовато-сѣраго цвѣта; сердечныя ушки мутны, сморщены и ригидны; стѣнки полыхъ венъ также начинаютъ утрачивать свою прозрачность. Однако послѣ $\frac{1}{2}$ часового пропусканія жидкости появились крайне слабыя едва замѣтныя по свѣтовому рефлексу ритмическія сокращенія въ области впаденія полыхъ венъ. Спустя еще около $\frac{1}{4}$ часа появились также сокращенія сердечныхъ ушковъ, на столько энергичныя, что удалось даже съ помощью очень легкаго рычажка зарегистрировать ихъ (см. кривую № 10). Пропусканіе жидкости поддерживалось до 3 ч. 30 м. и затѣмъ сердце вынесено на ледникъ.

12-го іюня попытка возстановить пульсацію этого сердца осталась безуспѣшной. Сердечная мышца мутнаго грязносѣраго цвѣта, очень дряблая. Въ полостяхъ сердца и въ крупныхъ сосудахъ его стѣнокъ промытые отъ крови фибринозные сгустки.

Такимъ образомъ въ этомъ опытѣ путемъ повторнаго примѣненія искусственной циркуляціи удалось возстановить ритмическую пульсацію нѣкоторыхъ отдѣльныхъ участковъ сердца кролика, не убитаго, а умершаго отъ болѣзни, даже спустя болѣе 112 часовъ послѣ смерти животнаго, т. е. почти черезъ пять сутокъ.

Примѣчаніе. Произведенное 8 іюня вскрытіе трупа животнаго, отъ котораго взято: это сердце, обнаружило слѣдующее. Трупное окоченѣніе совершенно разрѣшилось. Животное посредственнаго питанія; особенно рѣзкаго исхуданія не замѣчается. Желудокъ растянутъ пищею. Въ тонкихъ кишкахъ жидкія желтоватыя массы въ небольшомъ количествѣ и газы. Кровеносные сосуды кишечной стѣнки и брыжжейки нѣсколько инъецированы. Толстая и прямая кишка переполнены полужидкими каловыми массами; окружность апуза запачкана каломъ. Печень желтоватаго цвѣта на разрѣзѣ имѣетъ мускатный видъ. Селезенка дряблая. Почки темнокраснаго цвѣта, налиты кровью; граница между корковымъ и мозговымъ слоемъ ясна, капсула снимается безъ разрыва. Мочевой пузырь растянутъ мутной кровянистой мочей. Головной мозгъ рѣзко анэмиченъ. Мягкая мозговая оболочка дна четвертаго желудочка отечна. Мышцы, кожа и слизистыя оболочки блѣдны, авэмичны. Легкія, удаленныя вмѣстѣ съ сердцемъ, рѣзкихъ измѣненій не представляютъ. *Diagnosis:* Enteritis acuta, Nephritis.

Въ опытѣ 18 іюня (VI) точно также удалось вызвать — хотя и на короткій срокъ пульсацію сердца морской свинки, умершей наканунѣ отъ enterit'a.

Наконецъ въ одномъ изъ позднѣйшихъ опытовъ (VII) у кролика, погибшаго въ воскресеніе 18-го августа около 10 час. утра, сердце было вырѣзано изъ сохранявшагося на льду трупа въ четвергъ 21-го. Приблизительно черезъ минуту послѣ начала пропусканія жидкости появились сильныя «Wühlen und Wogen» въ области предсердей, а затѣмъ возстановилась довольно правильная и энергичная дѣятельность всѣхъ отдѣловъ сердца. Послѣ часового опыта сердце снова отнесено на ледникъ. Въ понедѣльникъ слѣдующей недѣли, т. е. 26 августа, по возобновленіи тока жидкости снова появились «Wühlen und Wogen» въ области предсердей и полыхъ венъ. Возобновленіе пульсаціи появилось такимъ образомъ спустя 5 сутокъ послѣ первой пробы, а всего сердце сохраняло свою жизнеспособность болѣе 7 дней послѣ естественной смерти животнаго!

Эти опыты представляли чрезвычайно важное значеніе для моего изслѣдованія, такъ какъ при нихъ удалось возстановить довольно правильную и энергичную ритмическую дѣятельность сердца теплокровныхъ животныхъ не погибшихъ насильственной смертію, а умершихъ отъ случайной болѣзни, гдѣ, слѣдовательно, должно было имѣть мѣсто постепенное умираніе тканей и явленія агоніи. Мы видимъ здѣсь поразительный примѣръ живучести сердца, — поразительный даже при сравненіи съ другими подобнаго рода опытами. Сердце, оказывается, не только умираетъ медленнѣе, чѣмъ другія части организма, но оно обладаетъ способностью, несмотря на предшествовавшую болѣзнь и довольно продолжительную агонію, сохранять въ себѣ нѣкоторый запасъ энергіи. Изъ этихъ наблюденій мы можемъ заключить, что по крайней мѣрѣ въ нѣкоторыхъ случаяхъ смерти отъ болѣзней остановка сердечной пульсаціи происходитъ не отъ истощенія, а отъ другихъ причинъ и главнымъ образомъ отъ загроможденія сердечной мышцы продуктами обмѣна. Въ самомъ дѣлѣ въ большинствѣ описанныхъ наблюденій мы видимъ, что возстановленіе пульсаціи наступаетъ тѣмъ позднѣе, чѣмъ больше времени протекло послѣ предшествовавшей остановки. При возобновленіи тока жидкости на второй день пульсація обыкновенно появляется немедленно — большею частію уже черезъ нѣсколько секундъ; на третій же и на четвертый день приходится пропускать жидкость втеченіе получаса и болѣе, чтобы промыть сердце, удалить изъ него накопившіеся въ немъ продукты метаморфоза, и первыя слабыя ритмическія сокращенія появляются лишь спустя нѣсколько минутъ послѣ возобновленія циркуляціи. Послѣ такихъ опытовъ надъ сердцами умершихъ своею смертію животныхъ перестаетъ уже казаться совершенно несбыточной надежда возстановить пульсацію на человѣчьемъ сердцѣ и при томъ не только въ такихъ условіяхъ, при какихъ производили свои опыты Hédon и Gilis³⁾, Régnard и

Loye⁴⁾, Gley⁵⁾, Laborde⁸⁾ и др., не только на сердцѣ свѣжевырѣзанномъ изъ трупа только что казненнаго преступника, а также и на сердцахъ, взятыхъ изъ труповъ людей, умершихъ отъ какихъ либо болѣзней. Нельзя однако же не видѣть, что упомянутой слабой надеждѣ можно было противопоставить нѣкоторыя довольно вѣсскія теоретическія возраженія, не позволяющія особенно рассчитывать на достиженіе положительныхъ результатовъ.

Переходъ къ опытамъ надъ человѣчьимъ сердцемъ. Теоретическія соображенія.

Весьма существеннымъ являлся вопросъ, насколько вообще примѣнима къ человѣческому сердцу искусственная циркуляція. Въ опытахъ Hédon'a и Gilis'a ритмическія сокращенія вызваны были впрыскиваніемъ дефибрированной артеріальной крови въ вѣнечныя артеріи сердца за часъ передъ тѣмъ казненнаго преступника. Искусственная же циркуляція солевыми растворами на человѣческомъ сердцѣ до сихъ поръ никѣмъ не примѣнялась. Предстояло рѣшить, какой составъ должна имѣть жидкость, пригодная для поддержанія дѣятельности человѣческаго сердца, и достаточна ли для него та степень насыщеній, resp., пересыщенія кислородомъ, какая можетъ быть достигнута путемъ пропусканія черезъ жидкость чистаго кислорода подъ давленіемъ 1—2 атмосферъ.

*) Gley⁶⁾ производилъ наблюденія надъ сердцемъ преступника, трупъ котораго былъ доставленъ ему спустя 1 минуту 25 секундъ, а сердце было обнажено черезъ 4 мин. 30 сек. послѣ казни. По поводу этого случая Gley замѣчаетъ слѣдующее: «il n'est sans doute pas inutile de rappeler l'attention sur les conditions dans lesquelles il m'a été donné d'expérimenter. Il est clair que, si le corps d'un supplicié était remis aussi vite dans un laboratoire outillé où, par exemple, on pourrait à l'avance tout disposer pour établir une circulation artificielle, rien ne serait plus simple que d'entretenir pendant plusieurs heures les battements du coeur. Personne ne constatera l'intérêt qu'il y aurait à étudier dans ces conditions les mouvements du coeur, cher l'homme, sous les influences les plus variées que les physiologistes ont coutume de faire agir sur le coeur des animaux usuels de laboratoire» (l. c. p. 519). Нельзя конечно не согласиться съ мнѣніемъ профессора Gley'я, что возможность экспериментировать надъ сердцемъ человѣка представляетъ высокій интересъ и можетъ дать цѣнный матеріалъ для выясненія такихъ особенностей дѣятельности этого органа, которыя не свойственны сердцамъ животныхъ. При томъ громадномъ удобствѣ, какое представляетъ искусственная циркуляція по способу Locke'a, вполне естественнымъ было желаніе попытаться примѣнить этотъ методъ и на человѣкѣ. Я не находилъ однако возможнымъ слѣдовать въ этомъ отношеніи Laborde'у, Hédon'у и др. изслѣдователямъ, изучавшимъ дѣятельность сердца только что казненныхъ преступниковъ, но давно уже имѣлъ ввиду воспользоваться первой возможностью, чтобы испытать упомянутый методъ на сердцѣ ребенка въ одномъ изъ тѣхъ къ счастью рѣдкихъ случаевъ, когда, при невозможности естественнаго окончанія родовъ, врачамъ приходится для спасенія жизни матери прибѣгать къ обезглавленію тѣла ребенка въ утробѣ матери, къ извлеченію его по частямъ, къ проподенію черепа и т. под. операціямъ. Но возможность подвергнуть наблюденію одинъ изъ подобныхъ случаевъ мнѣ до сихъ поръ ни разу не представлялась.

Что касается минеральнаго состава примѣняемой для циркуляціи жидкости, то эта сторона дѣла казалась заслуживающей особаго вниманія, такъ какъ сердце обнаруживаетъ особенную чувствительность къ присутствію тѣхъ или иныхъ минеральныхъ солей иногда даже въ минимальномъ количествѣ. Существующіе довольно подробные и тщательные анализы составныхъ частей кровяной плазмы и сыворотки еще не даютъ прямого отвѣта на интересующій насъ вопросъ. Для изготовленія жидкости, дающей такіе блестящіе результаты на кроличьемъ сердцѣ, Locke⁹⁾ пользовался анализами крови различныхъ животныхъ, произведенными Abderhalden'омъ¹⁰⁾. Изъ группы минеральныхъ солей, входящихъ въ составъ нормальной кровяной плазмы, онъ выбралъ однако лишь небольшое число такихъ, присутствіе которыхъ оказалось безусловно необходимымъ для дѣятельности сердца, а въ количественномъ отношеніи нашелъ возможнымъ допустить довольно значительныя отклоненія отъ цифръ, указанныхъ Abderhalden'омъ. Сравнивая между собою данныя анализовъ кровяной плазмы различныхъ животныхъ (по Abderhalden'у) и крови человѣка (по анализамъ A. Schmidt'a) мы можемъ видѣть, что составъ крови и кровяной плазмы различныхъ животныхъ представляетъ довольно замѣтныя различія, что кровь животныхъ, близкихъ между собою по способу питанія, имѣетъ гораздо меньше различія въ составѣ, чѣмъ у животныхъ, различающихся по роду пищи, какъ на это указываетъ Abderhalden. Но, если сравнить теперь составъ Locke'овской жидкости съ истиннымъ составомъ минеральныхъ солей кроличьей плазмы, то легко убѣдиться, что допущенное Locke'омъ отклоненіе значительно превосходитъ абсолютную величину колебаній количества отдѣльныхъ составныхъ частей въ крови различныхъ, довольно далеко стоящихъ другъ отъ друга животныхъ и тѣмъ не менѣе Locke'овскій растворъ вполне пригоденъ для поддержанія дѣятельности кроличьяго сердца. Отсюда мы вправѣ заключить, что жидкость эта можетъ поддерживать болѣе и менѣе удовлетворительно дѣятельность сердца и другихъ животныхъ, отъ состава кровяной плазмы которыхъ она отличается не болѣе, чѣмъ отъ кроличьей, — другими словами, что жидкость эта является до нѣкоторой степени универсальной.

Въ нижеслѣдующей таблицѣ I сопоставлены цифровыя данныя относительно содержанія главнѣйшихъ составныхъ частей кровяной сыворотки человѣка и нѣкоторыхъ домашнихъ животныхъ (по A. Schmidt'у и Abderhalden'у).

ТАБЛИЦА I*).

1000 вѣсовыхъ частей кровяной сыворотки содержатъ:

	Человѣкъ.	Свинья.	Быкъ	Лошадь.	Овца.	Коза.	Кошка.	Собака.	Кроликъ.
Воды.	915,15	917,61	913,64	902,05	917,44	907,69	926,93	923,98	925,60
Плотныхъ веществъ. .	84,85	82,39	86,36	97,95	82,56	92,31	73,07	76,02	74,40
Бѣлковъ.	74,43	67,74	72,5	84,24	67,50	78,07	58,60	60,14	53,57
Сахара.	1,0—1,5	1,212	1,05	1,176	1,06	1,26	1,52	1,83	1,65
Na ₂ O.	4,290	4,251	4,312	4,454	4,303	4,326	4,439	4,263	4,442
K ₂ O.	0,423	0,27	0,255	0,263	0,256	0,246	0,262	0,226	0,259
CaO.	(0,128)	0,122	0,119	0,1113	0,117	0,121	0,110	0,113	0,116
Хлора.	3,659	3,627	3,69	3,726	3,711	3,691	4,170	4,023	3,883
Фосфорн. кислоты. .	0,238	0,197	0,244	0,240	0,232	0,237	0,236	0,242	0,242

Вычисляя на основаніи этихъ цифръ по количеству кальція и калия количество хлористыхъ солей этихъ металловъ, получаемъ слѣдующія числа (на 1000 в. ч.):

ТАБЛИЦА II.

	Человѣкъ.	Свинья.	Быкъ.	Лошадь.	Овца.	Коза.	Кошка.	Собака.	Кроликъ	Жидкость Locke'a.
CaCl ₂ . .	0,2457	0,292	0,236	0,221	0,2325	0,24	0,218	0,224	0,23	0,2
KCl. . .	0,45	0,428	0,404	0,417	0,405	0,39	0,415	0,3575	0,41	0,2

Такимъ образомъ разница въ содержаніи, напр., хлористаго калия въ сывороткѣ различныхъ животныхъ едва достигаетъ 0,01 доли процента, а Лоске'овская жидкость, содержащая этой соли вдвое меньше, чѣмъ кроличья сыворотка (0,02 вмѣсто 0,041%), тѣмъ не менѣе оказывается вполне пригодной для поддержанія пульсаціи кроличьяго сердца втеченіе очень продолжительнаго времени. Естественно предположить, что и сердца

*) См. Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXV (1898), S. 106—107, и Бунге, Учебникъ физиологической химіи. Русскій перев., 1883 г., стр. 240—241.

другихъ животныхъ, нормальная сыворотка крови которыхъ по своему минеральному составу на столько же отличается отъ Лоске'овской жидкости, какъ и кроличья, могутъ сохранять жизнеспособность и обнаруживать болѣе или менѣе продолжительное время правильную пульсацію при пропускании черезъ ихъ сосуды этой жидкости. Что это дѣйствительно такъ, въ этомъ убѣждаютъ, какъ опыты самого Лоске'а, испытывающаго предварительно свою жидкость на лягушечьемъ сердце, такъ и мои опыты примѣненія ея къ поддержанію дѣятельности птичьяго сердца¹¹⁾ а также сердца собаки, свиньи, кошки и морской свинки. Правда, не во всѣхъ этихъ опытахъ удавалось получать одинаково продолжительную и равномерную пульсацію, но во всякомъ случаѣ сердца упомянутыхъ животныхъ продолжали сокращаться по нѣсколько часовъ подъ рядъ. Ввиду всего этого совершенно невѣроятнымъ становится предположеніе, чтобы человѣческое сердце представляло какое то исключеніе, чтобы оно требовало для поддержанія своей дѣятельности жидкости совершенно особаго состава. Впрочемъ, если бы это и было такъ, возможно было бы, идя тѣмъ же путемъ, какъ Лоске, составить на основаніи существующихъ анализовъ для человѣчьяго сердца особую жидкость, болѣе близко подходящую къ минеральному составу человѣческой сыворотки*). Но, повторяю, это не представлялось необходимымъ и прежде всего надлежало испробовать обыкновенную Лоске'овскую жидкость или жидкость нѣсколько большей концентраціи (по Abderhalden'у: CaCl_2 — 0,023 %, KCl — 0,041 %, NaHCO_3 — 0,02 %, NaCl — 0,9, декстроза — 0,1 %).

Большую важность представлялъ также вопросъ о кислородѣ. Извѣстно, что количество кислорода въ артеріальной крови разныхъ животныхъ различно. Артеріальная кровь собаки содержитъ 19—25 объемовъ кислорода (при 0° и 760 мм.), въ крови нѣкоторыхъ травоядныхъ содержаніе кислорода достигаетъ лишь 10—15 объемовъ на 100 частей крови. Въ связи съ этимъ должна стоять и большая или меньшая потребность въ кислородѣ тканей различныхъ животныхъ. При пропускании черезъ воду или слабый солевой растворъ струи чистаго кислорода, какъ это имѣетъ мѣсто въ способѣ Лоске'а, количество растворяющагося въ жидкости кислорода значительно превосходитъ то, какое получается благодаря растворенію этого газа изъ воздуха подъ обычнымъ парціальнымъ давленіемъ и жидкость оказывается пересыщенной кислородомъ (сравни между прочимъ данныя Держговскаго¹²⁾). Избытокъ раствореннаго кислорода при протеканіи жидкости черезъ капилляры сердца съ большою легкостью вступаетъ въ

*) Напримѣръ, такого приблизительно состава: CaCl_2 — 0,025 %, KCl — 0,045 %, Na_2HPO_4 — 0,036 %, NaHCO_3 — 0,03 — 0,04 %, NaCl для полученія изотоничнаго раствора — 0,9 % и декстрозы — 0,1 %—0,15 %.

обмѣнъ съ живыми тканями. При слабой даже и въ этихъ условіяхъ растворимости кислорода нельзя конечно думать, чтобы количество его въ нашемъ солевомъ растворѣ могло равняться тому, какое доставляется живымъ тканямъ кровью. Однако же ткани кроличьяго сердца, какъ показываетъ опытъ, могутъ довольствоваться втеченіе долгаго времени и этимъ количествомъ кислорода. Если бы даже потребность въ кислородѣ тканей человѣческаго тѣла и была очень высока, то извѣстно съ другой стороны, что эта потребность мѣняется въ зависимости отъ производимой органами работы, — и можно ожидать, что даже при малой доставкѣ кислорода въ искусственныхъ условіяхъ опыта все же возможно вызвать пульсацію сердца. Относительно сердца кромѣ того извѣстно что его потребность въ кислородѣ сравнительно не очень велика. При асфиксіи сердце продолжаетъ работать довольно долгое время, когда кровь уже совершенно утрачиваетъ свой артеріальный характеръ. Сердца многихъ позвоночныхъ животныхъ (напр. рыбъ) снабжаются почти исключительно венозной кровью. Сердца зародышей млекопитающихъ животныхъ питаются смѣшанной кровью. Тѣмъ не менѣе энергія пульсаціи этихъ сердецъ мало отличается отъ сердца, питаемаго кровью артеріальной.

Является далѣе вопросъ, можно ли сопоставлять человѣчье сердце съ сердцемъ животныхъ и переносить на него то, что найдено въ опытахъ надъ сердцами кролика, собаки, кошки и др. животныхъ. Органы человѣческаго тѣла несомнѣнно представляютъ гораздо болѣе высокую степень дифференцировки, гораздо большую сложность и тонкость строенія, а потому могутъ быть гораздо болѣе чувствительными къ измѣненію окружающихъ условій; можно было предполагать, напримѣръ, что сильное охлажденіе безъ вреда переносимое сердцами животныхъ болѣе низкой организаціи, уже способно убить человѣческое сердце. Едва ли можно однако допускать, что ткани и органы человѣческаго тѣла представляютъ нѣчто совершенно особенное, исключительное. То, что удастся наблюдать на сердцѣ цѣлаго ряда животныхъ, относящихся къ различнымъ классамъ и типамъ, должно по всей вѣроятности имѣть мѣсто и по отношенію къ сердцу человѣка. Различія здѣсь могутъ быть только съ количественной стороны и выражаться въ большей или меньшей интензивности явленія, въ большей или меньшей его продолжительности.

Значительное затрудненіе представлялъ также объемъ человѣческаго сердца. Здѣсь дѣло шло не только о техническихъ трудностяхъ въ смыслѣ устройства спеціального аппарата для поддержанія достаточно сильной циркуляціи въ такомъ объемистомъ органѣ, какъ человѣчье сердце. Необходимо имѣть ввиду, что и на кроличьемъ сердцѣ наиболѣе живучими оказываются самыя тонкія части его: сердечная стѣнка въ области впаденія

полыхъ вентъ, тонкія части стѣнокъ предсердіи и сердечныя ушки, вообще такіе участки, въ которыхъ благодаря незначительной толщинѣ возможны до нѣкоторой степени обмѣнъ путемъ поглощенія кислорода изъ окружающаго воздуха или жидкости и путемъ диффузіи. Въ глубокихъ же частяхъ болѣе мощной толщи ткани асфиктическій процессъ естественно долженъ идти гораздо быстрѣе и достигать болѣе значительной степени. Однако и это обстоятельство должно имѣть лишь относительное значеніе.

Можно было бы привести еще цѣлый рядъ доводовъ, говорящихъ какъ противъ возможности оживленія человѣческаго сердца, такъ и за нее. Но если всѣ эти теоретическія соображенія не давали категорическаго отвѣта для рѣшенія интересующаго насъ вопроса, то длинный рядъ опытовъ надъ сердцемъ кроликовъ и разныхъ другихъ животныхъ вселилъ въ меня не только надежду, но полную увѣренность, что и на человѣческомъ сердцѣ рано или поздно удастся добиться желаемаго.

Оживленіе человѣческаго сердца.

Первые опыты однако успѣхомъ не увѣнчались. Сердце взрослого человѣка, умершаго 19-го іюня въ 3 часа дня отъ гастро-энтерита послѣ продолжительной агоніи (во время которой неоднократно примѣнялись впрыскиванія камфоры и др. возбуждающихъ). Вскрытіе произведено 20 іюня и сердце, обложенное кусками льда, было немедленно доставлено въ лабораторію *). Пропусканіе черезъ канюлю, ввязанную въ аорту, Локе'овской жидкости (по Abderhalden'у, т. е. съ содержаніемъ Ca Cl_2 — 0,021 % и KCl — 0,042 %) втеченіе часа не вызвало ни малѣйшихъ слѣдовъ пульсаций. Для поддержанія постоянного тока жидкости въ этомъ опытѣ примѣненъ былъ тотъ же самый аппаратъ, которымъ я пользовался обыкновенно при опытахъ съ кроличьимъ сердцемъ. Но струя жидкости, вполнѣ достаточная для кроличьяго сердца, была слишкомъ слаба для такого объемистаго органа, какъ сердце взрослого человѣка, такъ что къ концу опыта препаратъ почти не нагрѣлся. Это обстоятельство нужно отнести къ числу весьма неблагопріятныхъ. Кромѣ того, какъ было упомянуто, препаратъ былъ полученъ изъ трупа человѣка, умершаго послѣ продолжительной агоніи. Сердце было доставлено въ лабораторію прямо во льду, который по дорогѣ растаялъ, и препаратъ подвергался непосредственному вліянію воды. Такимъ образомъ, хотя этотъ первый опытъ и не привелъ къ поло-

*) За любезное предоставленіе въ мое распоряженіе этого препарата считаю долгомъ выразить здѣсь мою признательность многоуважаемому товарищу доктору Спиридону Семеновичу Вирсаладзе.

жительнымъ результатамъ, онъ не могъ имѣть рѣшающаго значенія и во всякомъ случаѣ не лишалъ надежды на получение болѣе удачныхъ результатовъ въ дальнѣйшемъ будущемъ. Одно только представлялось несомнѣннымъ, что находившійся въ моемъ распоряженіи аппаратъ по своимъ размѣрамъ совершенно непригоденъ для взрослого человѣчьяго сердца. Приходилось поэтому или строить новый аппаратъ, или обратиться къ менѣе объемистымъ дѣтскимъ сердцамъ.

Въ началѣ августа мѣсяца этого года, благодаря любезности главнаго врача С.-Петербургскаго Воспитательнаго дома, доктора М. Д. Ванъ-Пу-теренъ, которому считаю долгомъ еще разъ выразить здѣсь мою глубочайшую признательность, я получилъ возможность пользоваться трупнымъ матеріаломъ дѣтской больницы при этомъ домѣ. При небольшихъ сравнительно размѣрахъ дѣтскаго сердца можно было пользоваться для установки искусственной циркуляціи обыкновеннымъ аппаратомъ. Первый опытъ надъ дѣтскимъ сердцемъ однако тоже былъ неудаченъ, несмотря на то, что препаратъ полученъ въ очень свѣжемъ видѣ *).

1 августа. Дѣвочка, умершая на 8 день послѣ рожденія отъ Егусирелас въ 4 ч. утра. Благодаря особымъ условіямъ смерти, допускавшимъ раннее вскрытіе, сердце было вырѣзано въ 11 час. дня. Препаратъ немедленно перенесенъ въ лабораторію. Въ крупныхъ сосудахъ и въ полостяхъ сердца кровяные сгустки, въ мелкихъ сосудахъ кровь еще жидка; сердечная мышца съ признаками начинающагося окоченѣнія: желудочки уже ригидны, сердечныя ушки также нѣсколько уплотнены. Пропусканіе обыкновенной Locke'овской жидкости начато ровно въ 12 часовъ, т. е. черезъ 8 часовъ послѣ смерти. Пульсація не возобновилась ни въ какой части сердца даже послѣ получасоваго пропусканія жидкости. Пропусканіе черезъ сосуды сердца струи чистаго кислорода подъ давленіемъ около 2 атмосферъ (по Magnus'у) также осталось безъ результата.

Хотя въ этомъ опытѣ сердце получено было очень скоро послѣ смерти, но раннее наступленіе окоченѣнія сердечной мышцы не позволяло надѣяться на положительный результатъ. Во всѣхъ предшествовавшихъ опытахъ надъ сердцами животныхъ появленіе ясно выраженнаго трупнаго окоченѣнія сердечной мышцы всегда служило дурнымъ признакомъ, послѣ котораго обыкновенно уже не удавалось возстановить полную дѣятельность сердца. Послѣ этихъ неудачныхъ попытокъ, 3-го августа 1902 года я получилъ сердце трехмѣсячнаго ребенка (М. А—въ № 2815, род. 5 мая,

*) Такъ какъ дѣтскіе трупы очень быстро подвергаются разложенію, то по отношенію къ нимъ въ больницахъ существуетъ постановленіе, по которому при наличности несомнѣнныхъ признаковъ смерти и съ особаго разрѣшенія главнаго врача, допускается вскрытіе ранѣ истеченія сутокъ, однако же не ранѣ 8 часовъ послѣ смерти.

† 2 авг.), умершаго наканунѣ въ 4 часа дня отъ Pneumonia duplex. На вскрытіи, произведенномъ 3 августа въ 11 часовъ дня найдено сильное уплотнѣніе ткани обоихъ легкихъ, скелетныя мышцы въ легкой степени окоченѣнія. Сердце совершенно мягко, кровь въ сосудахъ его еще жидка и содержитъ лишь небольшіе рыхлые сгустки. Препаратъ перенесенъ въ лабораторію черезъ $\frac{1}{2}$ часа послѣ вскрытія и немедленно черезъ его сосуды обычнымъ способомъ пропущена подогрѣтая до 39° C и насыщенная кислородомъ жидкость Locke'а обычной концентраціи (т. е. CaCl_2 , KCl , NaHCO_3 аа 0,02%, NaCl 0,9% и декстрозы 0,1%). Нѣкоторое время сердце оставалось совершенно неподвижнымъ. Такъ какъ въ большинствѣ прежнихъ опытовъ надъ кроличьими сердцами пульсація, если только ее вообще удавалось возстановить, появлялась обыкновенно уже спустя нѣсколько минутъ или даже секундъ, то послѣ $\frac{1}{4}$ часового наблюденія я собирался уже прекратить опытъ, думая, что и на этотъ разъ дѣло закончилось неудачей, но случайно былъ вызванъ въ сосѣдную комнату лабораторіи. Когда, минутъ черезъ 5, я возвратился къ препарату, я замѣтилъ, что въ стѣнкахъ предсердій появились слабыя, медленныя и рѣдкія ритмическія сокращенія; предсердія какъ бы начали «дышать». Скоро сокращенія эти усилились и участились и распространились на правый желудочекъ, а затѣмъ и все сердце начало правильно и равномернo биться (кривая № 11). Сокращенія были записаны обыкновеннымъ способомъ и сдѣлано было нѣсколько наблюдений надъ вліяніемъ температуры притекающей жидкости, которая измѣрялась вставленнымъ въ канюлю термометромъ. Частота сокращеній по сравненію съ свѣже-вырѣзаннымъ кроличьимъ сердцемъ при одинаковыхъ условіяхъ температуры представлялась нѣсколько болѣе медленной. При температурѣ жидкости въ 39° C. сердце давало около 78—80 сокращеній въ минуту (см. кривую № 12) при 40° —отъ 88 до 94 и при 41° —до 102 сокращеній въ минуту (кривыя №№ 13 и 14). При 40° пульсація была довольно равномерна и правильна но при 41° очень скоро появились расстройства ритма, выразившіяся появленіемъ перебоевъ, какъ это видно на кривой № 15. Прекращеніе тока жидкости вызвало пониженіе уровня всего ряда записываемыхъ сокращеній вслѣдствіе расслабленія сердца и скоро наступила остановка сердца; при возобновленіи циркуляціи сокращенія возстановились довольно быстро (см. кривыя №№ 14 и 16). Самыя сокращенія по сравненію съ дѣятельностью кроличьяго сердца все время были не особенно сильны и быстры. Опытъ продолжался нѣсколько болѣе часа; къ концу этого времени сокращенія значительно ослабѣли и сердце приняло сильно отѣчный видъ, вѣроятно, вслѣдствіе того, что давленіе жидкости было слишкомъ высоко. По прекращеніи опыта сердце было отнесено на ледъ. На слѣдующій день возобновить пульсацію однако уже не удалось.

Такимъ образомъ въ этомъ опытѣ мнѣ удалось путемъ примѣненія искусственной циркуляціи Loske'овскимъ солевымъ растворомъ возстановить правильную ритмическую дѣятельность черезъ 20 часовъ послѣ смерти на сердцѣ, вырѣзанномъ изъ трупа ребенка, умершаго отъ болѣзни, и поддерживать такую пульсацию болѣе часа. Не говоря уже о томъ, что этотъ опытъ представляетъ собою первый случай успѣшнаго примѣненія искусственной циркуляціи солевыми растворами на органѣ изъ человѣческаго тѣла, мы здѣсь имѣемъ предъ собою случай оживленія человѣческаго сердца послѣ остановки почти суточной продолжительности, вызванной смертью естественной, а не насильственной.

Оживленіе и возстановленіе пульсациі происходитъ не всегда съ одинаковою легкостью. Здѣсь играютъ роль очень многія условія между прочимъ и родъ болѣзни. Описанія нижеслѣдующихъ опытовъ даютъ нѣкоторый матеріалъ для подобнаго рода заключенія.

Въ тотъ же день получено было еще другое сердце 6 мѣсячнаго ребенка, умершаго отъ *Pneumonia* и *Catarrhus gastro-intestinalis*. Сердце вырѣзано черезъ 21 часъ послѣ смерти. Въ скелетныхъ мышцахъ трупное окоченѣніе уже начало разрѣшаться. Сердечные желудочки сокращены и ригидны, въ предсердіяхъ и крупныхъ сосудахъ плотные кровяные сгустки. Ввиду состоянія сердечной мышцы сердце, какъ повидимому мало пригодное для опытовъ, оставлено безъ вниманія до 2 ч. 50 м., и лишь по окончаніи опыта съ предшествовавшимъ препаратомъ оно было также установлено въ аппаратѣ. Спустя минутъ 10 послѣ начала пропусканія подогрѣтой до 40° С. жидкости и на этомъ сердцѣ появились явственныя ритмическія сокращенія праваго ушка. Оживленіе остальныхъ отдѣловъ сердца не произошло даже послѣ часового опыта. Біенія праваго ушка возстановились въ этомъ сердцѣ черезъ 25 часовъ послѣ смерти.

Въ опытѣ 8 августа, гдѣ въ силу особыхъ условій возможно было получить сердце 3 мѣсячнаго ребенка, умершаго отъ *Pneumonia gravis*, уже спустя 9 часовъ послѣ смерти, но гдѣ, не смотря на слабо выраженное трупное окоченѣніе скелетныхъ мышцъ сердце представлялось ригиднымъ и было выполнено кровяными сгустками, крайне слабыя, замѣтныя только по свѣтовому рефлексу сокращенія стѣнки предсердій появились лишь черезъ полчаса послѣ начала пропусканія жидкости, но очень скоро ослабѣли и прекратились совершенно.

На другомъ сердцѣ, полученномъ въ тотъ же день отъ ребенка (№ 2820), умершаго отъ лѣвосторонняго выпотного плеурита, возстановить пульсацию совершенно не удалось.

10 августа въ 12 ч. 15 мин. дня вырѣзано сердце ребенка (А. В—ой 2557, род. 8 апр., † 9 авг.), умершаго наканунѣ въ 7 час. утра отъ Cholera infantum. Пропусканіе жидкости начато въ 1 часъ дня, т. е. ровно черезъ 30 часовъ послѣ смерти. Черезъ $\frac{1}{2}$ часа небыло еще замѣтно ни малѣйшаго слѣда пульсаціи, только черезъ часъ послѣ начала опыта появились сначала очень слабыя, едва замѣтныя сокращенія праваго сердечнаго ушка, постепенно усилившіяся и перешедшія на оба предсердія. Пропусканіе жидкости продолжалось втеченіи 2 часовъ; сокращеній желудочковъ совершенно не наступило, предсердія же все время пульсировали. См. кривыя 17 и 18.

Въ опытѣ 13 августа было получено сердце ребенка умершаго отъ Diphtheritis et septicaemia. Сердечная мышца имѣла очень свѣжій видъ и была совершенно мягка, кровь въ полостяхъ и сосудахъ сердца жидка. Тѣмъ не менѣе искусственная циркуляція (начатая черезъ 26 часовъ послѣ смерти) осталась безсильной и даже спустя $1\frac{1}{2}$ часа не появилось ни малѣйшихъ сокращеній ни ушковъ, ни стѣнокъ предсердій.

Другое сердце ребенка (Н. Ф—въ, № 2874, род. 2. V., † 12 авг. въ 8 ч. утра), умершаго съ диагнозомъ Pneumonia, Diphtheritis oculi, Meningitis, при возобновленіи циркуляціи черезъ 28 часовъ послѣ смерти, часъ спустя обнаружило явственную пульсацію праваго ушка. Послѣ 20 минутной дѣятельности сердце снято съ аппарата и оставлено на нѣсколько часовъ (около 4) въ лабораторіи при обыкновенной температурѣ. При возобновленіи циркуляціи біенія сердечнаго ушка возстановились немедленно и продолжались болѣе часу.

23 августа вырѣзано сердце изъ трупа ребенка (А. П—ой, № 3921, род. 11 апр., † 22 августа въ 5 час. 30 мин. вечера отъ Bronchitis, Peritonitis et Meningitis). Пропусканіе жидкости начато черезъ 18 час. послѣ смерти. Менѣе чѣмъ черезъ $\frac{1}{4}$ часа появилась пульсація ушковъ и предсердій, а еще минутъ черезъ 10 присоединились и біенія праваго желудочка—сначала очень медленныя и рѣдкія, не совпадавшія съ ритмомъ предсердій, но затѣмъ участившіяся. Сердце сокращалось довольно долго (болѣе 2 часовъ), но дѣятельность его все время была не особенно productive.

28 августа. П. И—ой, род. 28 іюня, † 28 авг. въ 2 ч. 30 м. утра отъ Pneumonia duplex et Catarrhus intestinalis. Сердце, желудочки котораго уже были ригидны, а въ полостяхъ и сосудахъ находились кровяные сгустки, установлено въ аппаратѣ черезъ 10 часовъ послѣ смерти. Черезъ $\frac{1}{2}$ часа—слабая пульсація праваго ушка, продолжавшаяся около 2 часовъ, но не распространявшаяся на другіе отдѣлы сердца и замѣтно ослабѣвшая къ концу упомянутого промежутка времени.

Всѣ только что описанные опыты надъ дѣтскими сердцами сопоставлены мною въ нижеслѣдующей таблицѣ:

ТАБЛИЦА III.

№ опыта.	Мѣсяцъ и число.	Полъ и возрастъ ребенка.	Болезнь.	Черезъ сколько времени послѣ смерти начато оживленіе.	Состояніе сердечной мышцы.	Результатъ опыта.
1.	1/VIII.	Дѣвочка, 8 дн.	Erysipelas.	8 часовъ.	Начальная степень ооченія. Кровь жидкая.	Оживленіе не удалось.
2.	3/VIII.	Мальчикъ, 5 1/2 мѣс.	Pneumonia et cat. ventriculo-intest.	24 часа.	Легкая ригидность желудка. Сгустки въ полостяхъ.	Пульсація праваго ушка.
3.	3/VIII.	Мальчикъ, 4 мѣс.	Pneumonia duplex et cat. intestinalis.	20 часовъ.	Ооченія нѣтъ.	Полное оживленіе.
4.	8/VIII.	Мальчикъ, 3 мѣс.	Pneumonia gravis.	9 часовъ.	Ригидность серд. жел., кров. сгустки.	Очень слабыя сокращенія предсердій.
5.	8/VIII.	Мальчикъ, 3 мѣс.	Pleuritis, Pneumonia dupl.	18 часовъ.	Слегка ригидна и наполнена кровью.	Оживленіе не удалось.
6.	10/VIII.	Дѣвочка, 4 мѣс.	Cholera inf.	30 часовъ.	Слегка уплотнена и наполнена кров. сгустками.	Пульсація ушковъ и прав. предсердій.
7.	13/VIII.	Мальчикъ, 5 мѣс.	Diphtheritis oculi et septicaemia.	26 часовъ.	Сердечная мышца мягка, кровь жидка.	Оживленіе не удалось.
8.	13/VIII.	Мальчикъ, 3 мѣс.	Diphtheritis et meningitis.	28 часовъ.	Желудочки ригидны, въ полостяхъ сгустки.	Пульсація праваго ушка.
9.	23/VIII.	Дѣвочка, 6 мѣс.	Peritonitis et meningitis.	18 часовъ.	Желудочки мягки.	Пульсація предсердій и праваго желудка болѣе 2 часовъ.
10.	28/VIII.	Мальчикъ, 2 мѣс.	Pneumonia duplex et cat. intestinalis.	10 часовъ.	Желудочки слегка ригидны, въ полостяхъ сгустки.	Слабая пульсація праваго ушка.

Изъ 10 изслѣдованныхъ сердецъ только три не дали ни малѣйшаго слѣда возстановленія дѣятельности подъ вліяніемъ циркуляціи и какъ очевидно изъ таблицы главною причиною этого во всякомъ случаѣ не былъ слишкомъ длинный промежутокъ времени между смертію и началомъ опыта. Мы видимъ, что біенія не могли быть возстановлены именно въ одномъ изъ самыхъ свѣжихъ дѣтскихъ сердецъ, какими только приходилось пользоваться (опытъ № 1), а между тѣмъ болѣе или менѣе слабыя сокращенія ушковъ получались въ другихъ опытахъ даже черезъ 30 часовъ послѣ смерти. Несомнѣнно, что громадное вліяніе на сохраненіе сердцемъ его жизнеспособности долженъ имѣть характеръ болѣзни, отъ которой произошла смерть. Затрогиваемый вопросъ заслуживаетъ, конечно, болѣе детального разсмотрѣнія, къ которому мы и надѣемся приступить со временемъ.

Точно также я коснусь здѣсь только вкратцѣ другого весьма важнаго условія для возможности оживленія, значеніе котораго рѣзко бросается въ глаза, а именно окоченѣнія сердечной мышцы. Уже было упомянуто вскользь, что появленіе ясно выраженнаго окоченѣнія желудочковъ обыкновенно служитъ неблагоприятнымъ признакомъ и возстановленіе пульсаціи хотя бы только однихъ предсердій на такомъ сердцѣ рѣдко удается. Неудачу въ нѣкоторыхъ опытахъ надъ дѣтскими сердцами по крайней мѣрѣ отчасти приходится отнести именно къ слишкомъ раннему и сильно выраженному окоченѣнію. У меня однако же имѣется уже нѣкоторый матеріалъ для того, чтобы высказать предположеніе, что окоченѣніе далеко не можетъ считаться абсолютнымъ препятствіемъ для возстановленія дѣятельности ритмическихъ сокращеній теплокровнаго сердца. Въ самомъ дѣлѣ въ нѣкоторыхъ изъ описанныхъ опытовъ сердце передъ началомъ искусственной циркуляціи представляетъ значительную степень ригидности, желудочки были сокращены, сморщены и мутны и тѣмъ не менѣе на такихъ сердцахъ спустя болѣе или менѣе длинный промежутокъ времени удавалось иногда получать полное возстановленіе дѣятельности всѣхъ отдѣловъ сердца. Далѣе, мы видимъ, что промываніе сердечныхъ сосудовъ Лоске'овской жидкостью несомнѣнно замедляетъ или даже совершенно устраняетъ появленіе окоченѣнія. Хотя нѣкоторыми изъ физиологовъ и было высказано мнѣніе, что трупное окоченѣніе служитъ признакомъ совершенной и окончательной гибели мышечной ткани и безвозвратной утраты всѣхъ его функціональныхъ свойствъ, но едва ли въ настоящее время можно особенно настаивать на подобномъ заявленіи. Уже довольно давно Heubel¹⁴⁾ описалъ цѣлый рядъ опытовъ надъ оживленіемъ лягушечьяго сердца даже послѣ наступленія разныхъ видовъ окоченѣнія. Онъ вызывалъ полное окоченѣніе путемъ погруженія сердца въ крѣпкіе солевые растворы, дѣйствіемъ ядовъ, высокой и низкой температуры и по устраненіи дѣйствующей причины при возстановленіи крово-

обращенія во всѣхъ случаяхъ наблюдалъ возобновленіе правильной ритмической пульсаціи, равно какъ и въ случаяхъ самопроизвольнаго наступленія окоченія на вырѣзанномъ сердцѣ лягушки. Многочисленные и тщательно обставленные опыты Heubel'я не оставляютъ ни малѣйшаго сомнѣнія въ томъ, что довольно значительная степень развитія окоченія лягушечьяго сердца не только не служитъ признакомъ окончательной гибели этого органа, но могутъ быть совершенно устранены путемъ болѣе или менѣе продолжительнаго промыванія, послѣ чего сердце начинаетъ работать, какъ нормальное. Опыты Mangold'a доказываютъ, что и окоченіе скелетныхъ мышцъ теплокровныхъ животныхъ можетъ быть устранено и мышца послѣ этого снова оказывается способной къ сокращенію подъ вліяніемъ электрическаго раздраженія. Многіе изъ вышеописанныхъ моихъ опытовъ свидѣтельствуютъ о томъ, что и на теплокровномъ сердцѣ окоченіе—по крайней мѣрѣ слабыя степени его—не должно считаться безусловнымъ препятствіемъ къ восстановленію самостоятельной пульсаціи, послѣ того какъ сердечная мышца будетъ достаточно промыта и изъ нея будутъ удалены накопившіеся въ ткани продукты.

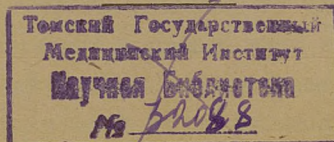
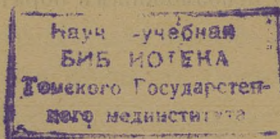
Нѣтъ нужды доказывать какой громадный теоретическій интересъ представляютъ подобнаго рода опыты, какъ новый чрезвычайно наглядный примѣръ изумительной живучести сердца. Возможность оживленія и восстановления самостоятельной дѣятельности сердецъ людей и животныхъ погибшихъ отъ болѣзней и при томъ даже спустя довольно продолжительное время послѣ смерти,—фактъ во всякомъ случаѣ новый и интересный; онъ можетъ служить доказательствомъ того, что по крайней мѣрѣ въ нѣкоторыхъ случаяхъ естественной смерти посмертная остановка сердечной дѣятельности обусловлена не истощеніемъ органа, а накопленіемъ въ немъ производныхъ тканевого обмѣна, быть можетъ измѣненнаго подъ вліяніемъ болѣзненнаго процесса; но удаленіе этихъ послѣднихъ путемъ промыванія сосудовъ сердечной стѣнки физиологическимъ растворомъ восстанавливается на довольно продолжительное время способность сердца къ правильной ритмической дѣятельности.

Не слѣдуетъ конечно преувеличивать прямого практическаго значенія упомянутыхъ опытовъ. Было бы слишкомъ неосторожно и поспѣшно дѣлать изъ нихъ заключеніе относительно возможности оживленія труповъ. Въ подобномъ случаѣ вопросъ сводится къ оживленію не одного только сердца, но и другихъ органовъ и прежде всего къ восстановленію отправленій центральной нервной системы, относительно которой мы имѣемъ лишь очень мало точныхъ наблюденій въ этомъ направленіи, кромѣ указанія, сдѣланнаго Langendorff'омъ¹⁵⁾. Этотъ авторъ, производя временную остановку кровообращенія въ головномъ мозгу, наблюдалъ очень быстрое

измѣненіе реакціи сѣраго вещества изъ слабо щелочной или нейтральной въ кислую; при возобновленіи циркуляціи сѣрое вещество мозга снова пріобрѣтало щелочную реакцію. Эти старыя опыты нуждаются впрочемъ въ провѣркѣ. Во всякомъ случаѣ наши опыты, указывая на чрезвычайно значительную живучесть одного изъ органовъ тѣла, заставляютъ желать изученія ея и по отношенію къ другимъ органамъ. Въ самомъ дѣлѣ по отношенію къ сердцу, о которомъ до сихъ поръ думали, что оно можетъ выносить прекращеніе дѣятельности и остановку кровообращенія втеченіе очень короткаго промежутка времени, измѣряемаго минутами, оказывается, что оно переживаетъ такую остановку не только втеченіе часовъ, но даже продолженіе нѣсколькихъ дней. Естественно думать, что и мѣра времени для живучести другихъ тканей и органовъ должна быть соотвѣтственно измѣнена и что, напримѣръ, для нервной ткани, о которой до сихъ поръ думали, что она не выноситъ прекращенія кровоснабженія долѣе нѣсколькихъ минутъ или даже секундъ, промежутокъ этотъ, можетъ быть, въ нѣкоторыхъ условіяхъ измѣняется если не днями, то по крайней мѣрѣ часами. Вопросъ объ оживленіи, повторяю, настоятельно нуждается въ новой разработкѣ. Но прежде чѣмъ переходить къ опытамъ оживленія цѣлыхъ труповъ, необходимо тщательно и подробно изучить условія живучести, прекращенія и возобновленія дѣятельности отдѣльныхъ тканей и органовъ тѣла. А для такого изученія въ высшей степени удобнымъ и пригоднымъ средствомъ является методъ искусственной циркуляціи при соотвѣтственныхъ измѣненіяхъ его сообразно требованіямъ каждаго отдѣльнаго случая. Вообще смерть организма далеко не представляетъ собою какого-то моментальнаго перехода отъ живого состоянія къ неживому; она оказывается явленіемъ крайне сложнымъ и процессы ея характеризующіе оказываются повидимому лишь видоизмѣненными жизненными процессами живой матеріи. Не только въ цѣломъ организмѣ, но и въ отдѣльныхъ частяхъ его процессъ смерти или умиранія происходитъ медленно и съ такою постепенностью, что едва ли возможно указать рѣзкую границу, гдѣ кончается жизнь и начинается смерть и когда уже становится совершенно невозможнымъ обратный переходъ изъ одного состоянія въ другое.

Литература.

- 1) Кулябко, Опыты оживленія сердца. Извѣстія Императорской Академіи Наукъ. Томъ XVI, № 3 (1902). Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Pflüger's Archiv für die ges. Physiol. Bd. XC, S. 461—471. См. также предварительное сообщеніе въ № 40 «Русск. Врача» 1902 и Centralblatt für Physiologie, Bd. XVI: Neue Versuche über die Wiederbelebung des Herzens. Wiederbelebung des menschlichen Herzens.
- 2) Ernst Mangold Zur «postmortalen» Erregbarkeit der quergestreiften Warmblüter-muskeln. Centralblatt für Physiologie, Bd. XVI, № 4.
- 3) Hédon et Gilis. Sur la reprise des contractions du coeur après arrêt complet de ses battements, sous influence d'une injection de sang dans les artères coronnaires. Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris. 1892.
- 4) Régner et Loye. C. R. de l'Académie des Sc. de Paris. 1887.
- 5) P. Loye. Recherches expérimentales sur la mort par la décapitation. Thèses de l'Acad. de médecine de Paris. 1887.
- 6) Gley. Contribution à l'étude des mouvements du coeur chez l'homme. Expériences faite sur un supplicié. Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris. 1890, p. 517—519.
- 7) Gley. Note sur des phénomènes d'arrêt très prolongé du coeur. Ibidem, p. 411.
- 8) Laborde. Des phénomènes extérieurs que l'on observe sur la tête et le tronc des décapités et de leur signification physiologique. C. R. de la Société de Biologie. 1891, p. 99—104.
- 9) Locke. Die Wirkung der Metalle des Blutplasmas und verschiedener Zucker auf das isolirte Säugethierherz. Centralblatt für Physiologie, Bd. XIV, S. 670—672 (1901).
- 10) Abderhalden. Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXIII, S. 65—115.
- 11) Кулябко. Опыты на изолированномъ птичьемъ сердцѣ. Извѣстія Имп. Акад. Наукъ, томъ XV, дек., 1901. Versuche am isolirten Vogelherzen. Centralblatt für Physiologie, Bd. XV, № 20.
- 12) Дзержговскій. Къ вопросу о кислородной водѣ. «Русскій врачъ» 1902 г., № 16, стр. 621—624.
- 13) Jappelli. Alcuni osservazioni sulla morte del cuore nell' asfissia. Atti della Reale Accademia Med. Chir. di Napoli, 1899, № 3.
- 14) Heubel. Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Herzmuskelstarre. Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie. Bd. XLV (1889), S. 461—581.
- 15) Langendorff. Die chemische Reaction der grauen Substanz. Neurologisches Centralblatt. Bd. IV, 1885, S. 555—557.
- 16) Ch. Richet. «Asphyxie» въ Dict. de physiologie. Bd. I.
- 17) Dastre et Morat L'influence du sang asphyxique sur la circulation. Archives de physiologie, 1884.



Объясненіе кривыхъ.

Кривая №. 1. Кроличье сердце. Возстановленіе пульсаціи черезъ 45 часовъ. Сокращеніе желудочковъ (нижняя линія) и предсердій (верхняя линія) записано отдѣльно. Расхожденіе фазъ. Самая верхняя линія — время въ секундахъ.

Кривая №. 1 bis. Часть той же кривой подъ вліяніемъ сотрясенія почвы отъ ѣзды экипажей по улицѣ.

Кривая №. 2. То же сердце. Кривая записана при болѣе быстромъ вращеніи барабана, чѣмъ предыдущія. Нижняя линія — время въ секундахъ.

○ **Кривая №. 3.** То же сердце по прошествіи нѣкоторого времени (около $\frac{1}{2}$ часа). Пульсація предсердій и желудочковъ выровнялась.

Кривая №. 4. Кроличье сердце. Пульсація предсердіи при возобновленіи циркуляціи спустя трое сутокъ.

Кривая №. 5. Кроличье сердце. Пульсація венозной стѣнки на 4-е сутки.

Кривая №. 6. Возстановленіе пульсаціи сердца мертвого кролика на второй день послѣ смерти. Неправильный ритмъ.

● **Кривая №. 7.** То же сердце послѣ 46-часового пребыванія на льду. Начало пульсаціи по возобновленіи тока жидкости при температурѣ около 38°C .

○ **Кривая №. 8.** То же сердце черезъ 50 часовъ послѣ перваго опыта и черезъ 70 часовъ послѣ смерти животнаго. Пульсація при температурѣ жидкости въ 41°C .

Кривая №. 9. То же сердце на слѣдующій день, т. е. черезъ 87 часовъ послѣ смерти животнаго. Правое сердечное ушко. Неровномѣрность кривой зависитъ главнымъ образомъ отъ неровностей бумаги. (Сокращенія вообще довольно слабы и незначительное измѣненіе въ треніи записывающаго рычага сильно измѣняетъ характеръ записи).

Кривая №. 10. То же сердце на пятые сутки послѣ смерти (112 часовъ) Сокращеніе праваго ушка, записанныя очень легкимъ соломеннымъ рычажкомъ.

✓ **Кривая №. 11.** Сердце ребенка умершаго за 20 часовъ до опыта отъ Pneumonia duplex. Правильная пульсація. Въ концѣ кривой явственныя слѣды дикротизма.

○ **Кривая №. 12.** То же сердце. Пульсація при температурѣ 39°C .

✓ **Кривая №. 12 bis.** То же сердце. Болѣе равномѣрная пульсація.

✓ **Кривая №. 13.** Правильная пульсація при температурѣ 40°C . То же сердце.

Кривая №. 14. Сердце того же ребенка при $t^{\circ} 40^{\circ}\text{C}$. Пульсація съ слабо выраженнымъ дикротизмомъ. Во второй половинѣ кривой обнаруживается разстройство ритма ввидѣ перебоевъ въ зависимости отъ перегрѣванія. Остановка циркуляціи вызвала пониженіе всего ряда міограммъ и уменьшеніе амплитуды ихъ.

✓ **Кривая №. 15.** То же сердце при температурѣ 41°C . Разстройство ритма съ характеромъ перебоевъ.

○ **Кривая №. 16.** Сердце ребенка. Возобновленіе пульсаціи подъ вліяніемъ возстановленія циркуляціи послѣ предшествовавшей полной остановки сердца.

Кривая №. 17. Сердце ребенка черезъ 30 час. послѣ смерти. Стѣнка праваго предсердія. Неправильныя и слабыя сокращенія.

Кривая №. 18. То же сердце. Правое предсердіе. Болѣе правильныя сокращенія.



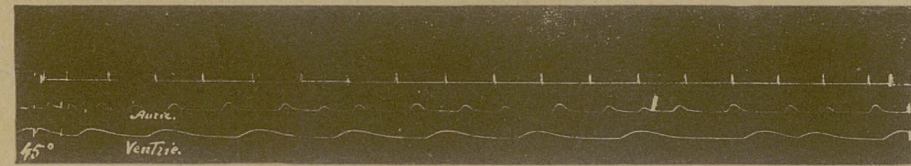


БЕРЕГИТЕ КНИГУ
Книг. Фон. Уч. Изд. Муз.



Оживление человеческого сердца.

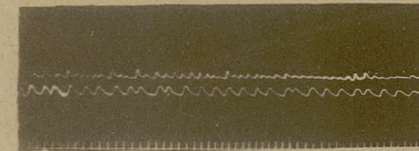
Кривая № 1.



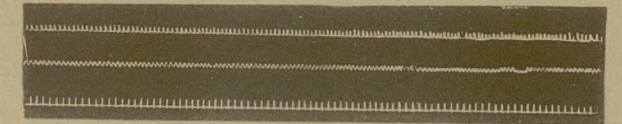
Кривая № 1^{bis}.



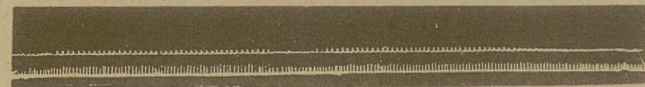
Кривая № 2.



Кривая № 3.



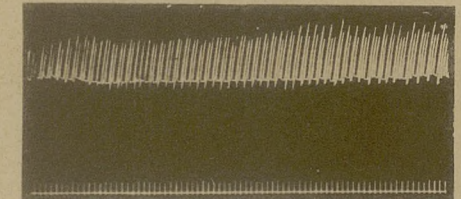
Кривая № 4.



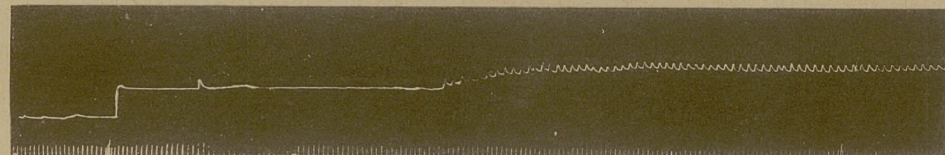
Кривая № 5.



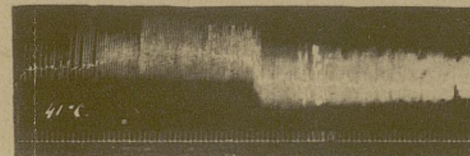
Кривая № 6.



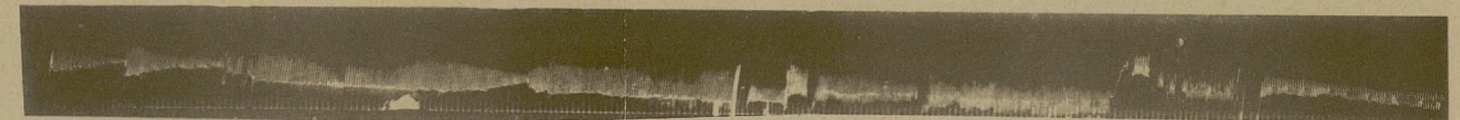
Кривая № 7. 3



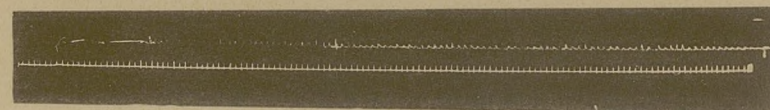
Кривая № 8.



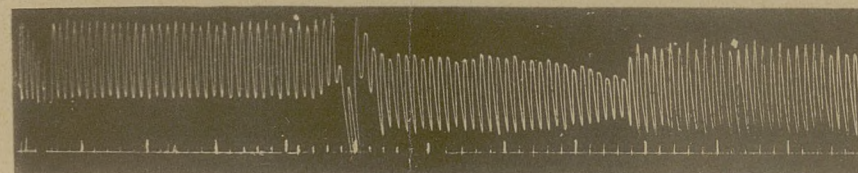
Кривая № 9.



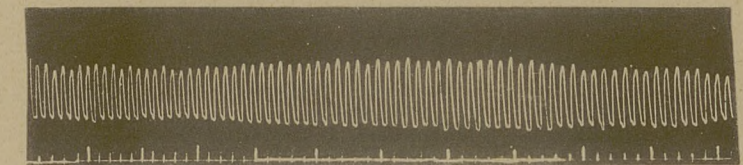
Кривая № 10.



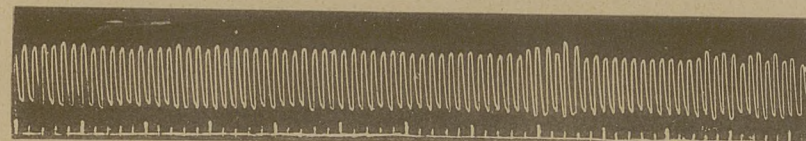
Кривая № 11.



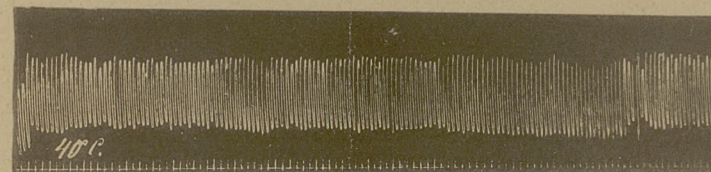
Кривая № 12.



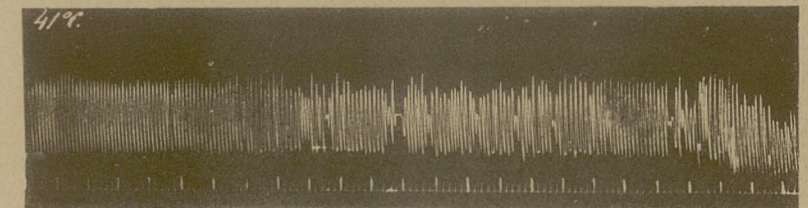
Кривая № 12^{bis}.



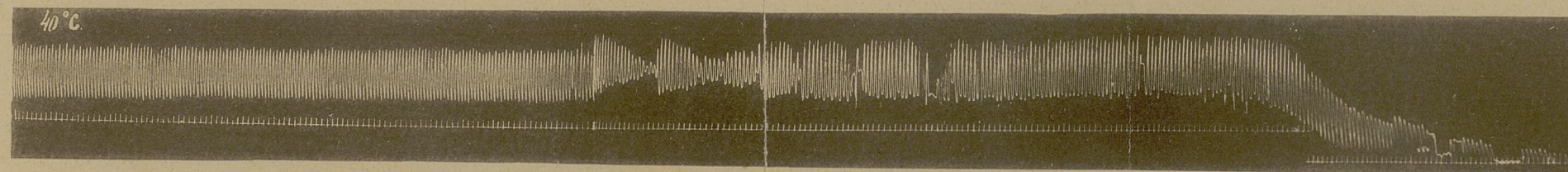
Кривая № 13.



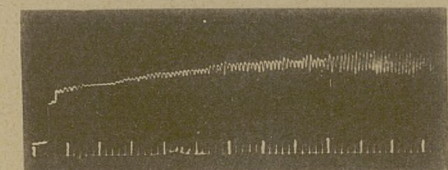
Кривая № 14.



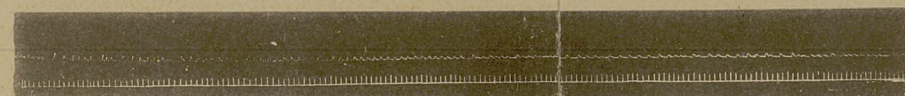
Кривая № 15.



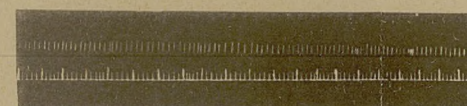
Кривая № 16.



Кривая № 17.



Кривая № 18.



5p

Цена 50 коп

