(Aus dem physiologischen Institut zu Breslau.)

Bemerkungen zu dem Aufsätze des Herrn Dr. W. Cohnstein:

„Zur Lehre von der Transsudation.“

Von

R. Heidenhain.

In meiner Abhandlung: „Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung“¹⁾ heisst es auf S. 69: „Ich bin vollständig „darauf vorbereitet, dass meine Anschauung (betreffs der bei der „Lymphbildung wirksamen Triebkräfte) vielleicht mancherlei Correctionen durch weitere Untersuchungen erfahren wird.“ In der That würde es mir eine wahre Freude sein, wenn es einem Fachgenossen gelänge, die von mir zu Hülfe gerufene secretorische Thätigkeit der Capillarzellen durch neue Untersuchungen überflüssig zu machen und an Stelle der Zellkräfte, auf welche wir in der Physiologie bei jedem Schritte stossen, andere zu setzen, die physikalisch besser definirbar sind.

Hr. Dr. W. Cohnstein hat diesen Versuch in einer soeben erschienenen Abhandlung²⁾ gemacht, — zu meinem Bedauern mit wenig Glück. Die nachfolgende Besprechung wird zeigen, dass er die Ergebnisse seiner experimentellen Bemühungen schief gedeutet hat und bei Uebertragung derselben auf die Verhältnisse im Organismus von falschen Voraussetzungen ausgegangen ist.

In einem einleitenden Capitel zu meiner obigen Abhandlung habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass das 24stündige Bedarfsconto der Organe an chemischen Materialien, wenn dasselbe nach der herrschenden Lehre durch mechanische Filtration aus dem Blute befriedigt werden soll, zu Zahlen für die tägliche Lymphbildung führe, welche sich mit den Erfahrungen über die thatsäch-

1) Pflüger's Archiv. Bd. 49. Supplementheft.

2) Virchow's Archiv. Bd. 135. S. 514.

lichen Lymphmengen nicht vereinigen lassen, weil jene über diese ausserordentlich weit hinausgehen.

Cohnstein gibt diesen Einwand gegen die bisherige Filtrationstheorie zu; er sucht eine Rettung für die physikalische Auffassung in einer Erweiterung der physikalischen Lehre von der Filtration. Alle Untersuchungen auf diesem Gebiete seien so geschehen, dass man die Filtration in freier Luft vorgenommen habe. Die Filtration aus den Capillaren geschehe aber in die mit Flüssigkeit erfüllten Lymphräume, deren Inhalt unter einer zwar unbekannten, aber sicher hohen Spannung stehe. Der wirksame Filtrationsdruck ist dann die Differenz des intracapillären (D) und extracapillären Druckes (d). Zu der Filtration kommt aber unter den gegebenen Verhältnissen als zweiter Vorgang die Diffusion zwischen der intracapillären und der extracapillären Flüssigkeit hinzu. Um das Resultat des Zusammenwirkens beider Processe im Interesse des Verständnisses der Lymphbildung zu studiren, stellt Cohnstein neue Versuche an. Er lässt Lösungen crystalloider oder colloider Substanzen unter constantem Druck durch Stücke von Harnleitern oder Venen strömen, welche sich in einem mit Flüssigkeit (Wasser oder Salzlösung) erfüllten Aussenrohr befinden. Der Druck in dem letzteren kann beliebig verändert werden. Es wird nun untersucht, welche Mengen von Wasser und gelöster Substanz aus dem häutigen Rohr in das Aussenrohr übertreten.

Das Resultat eines derartig eingerichteten Versuches lässt sich im Allgemeinen von vornherein übersehen. Es wurde z. B. Kochsalzlösung durch den Harnleiter geleitet, während sich im Aussenrohr destillirtes Wasser befindet. Unter dem Einflusse des wirkamen Filtrationsdruckes (Differenz zwischen Innendruck D und Aussendruck d) geht eine gewisse Menge von Wasser w und eine gewisse Menge von Salz s in die Aussenflüssigkeit über, und zwar in demselben Verhältnisse, in welchem sie in der Innenflüssigkeit enthalten sind. Ausserdem geht eine gewisse Menge von Salz s^1 durch Diffusion zur Aussenflüssigkeit, im Eintausche gegen eine dem endosmotischen Aequivalente entsprechende Wassermenge w_1 , welche in die strömende Innenflüssigkeit übertritt.

Das Resultat ist also der Uebertritt von $s + s^1$ Salz und $w - w_1$ Wasser. Die Lösung der obigen Salzmenge, in der obigen Wassermenge bezeichnet Cohnstein als „Transsudat“. Seine Concen-

tration, gemessen durch die in der Volumeneinheit der Flüssigkeit gelöste Salzmenge, ist, wenn $w - w_1 = w_2$ gesetzt wird, gleich $\frac{s + s_1}{w_2}$. w ist in Cohnstein's Versuchen grösser als w_1 , denn die Flüssigkeitsmenge im Aussenrohr nimmt ja zu. Bei steigendem Aussen- drucke nimmt s und w in gleichem Verhältnisse ab, der Werth des Bruches $\frac{s + s_1}{w_2}$ wird grösser, da $w_2 = w - w_1$ schneller sinkt als der Zähler. Wird $w = w_1$, so wird $w_2 = 0$, also die Concentration des Transsudates ∞ , d. h. es geht in die Aussenflüssigkeit nur noch Salz über.

Dieser vorauszusehende Gang der Dinge tritt nun in Cohnstein's Versuchen, wie derselbe ausführlich darthut, ein. Daraus, dass, nach Analogie jener Versuche, das Capillartranssudat bei hinreichendem Drucke der extracapillären Parenchymflüssigkeit viel reicher an Salzen sein könne, als das Blutplasma, schliesst Cohnstein, meine Berechnung der für die Versorgung der Organe mit ihrem chemischen Bedürfnisse erforderlichen Lymphmengen (Blutfiltrat-Mengen) sei unrichtig, man komme mit viel geringeren Mengen aus, weil eben das Filtrat bei hinreichendem Gegendrucke eine beliebige Concentration erhalten könne. So heisst es auf S. 519 seines Aufsatzes: „Der Versuch Nr. IV wurde mit Kochsalzlösung „von 5,33% angestellt, welche gegen destillirtes Wasser filtrirte. „Wäre gegen Luft filtrirt worden, so hätte das Filtrat ebenfalls „5,33% gehabt, d. h. zum Transportiren von 10 gr NaCl hätten „rund 190 cem die filtrirende Flüssigkeit verlassen müssen. Anders „bei der von mir geübten Filtration gegen destillirtes Wasser. Hier „wurde gegen einen Druck von 16 cm Wasser ein 10,37 procentiges, „gegen einen Druck von 104 cm Wasser ein 26,5 procentiges Trans- „sudat geliefert, d. h. es brauchen zum Transport von 10 gr ClNa „rund 100 bzw. 40 cem Flüssigkeit als Vehikel mit filtrirt zu werden.“

Somit bin ich mit meiner Berechnung der nöthigen Lymphmengen geschlagen! Cohnstein's Deduction scheint beim ersten Anblicke unwiderleglich.

Wäre sie richtig, so müsste ein Wassersüchtiger, in dessen Lymphspalten ein viel höherer Gegendruck herrscht, als bei einem Gesunden, sich unter viel günstigeren Ernährungsbedingungen seiner Organe befinden, denn ihnen wird ein an den löslichen Bestandtheilen des Blutes viel reicheres Capillartranssudat zugeführt!

Aber Herr Cohnstein hat aus seinen Zahlen durchaus unrichtige Folgerungen gezogen, wie ich an der ersten besten Versuchsreihe desselben zeigen will. Ich nehme als Beispiel gleich seinen ersten Versuch und setze neben die seiner Tabelle entlehnten Zahlen, die sich in Col. a—d befinden, in zwei Columnen e und f noch einige von mir berechnete Zahlen, nämlich in e die für den Transport von 10 gr Kochsalz erforderliche Menge Transsudatflüssigkeit und in f, was von entscheidender Bedeutung ist, die für den Uebergang von 10 gr Substanz aus der Innenflüssigkeit in die Aussenflüssigkeit erforderliche Zeit.

In dem bezüglichen Versuche I diente als Innenflüssigkeit eine 2,4 % Kochsalzlösung, der Innendruck betrug 126 cm Wasser; als Aussenflüssigkeit diente destillirtes Wasser. Während je 30 Minuten wurden folgende Transsudate gewonnen:

a	b	c	d	e	f
Aussen- druck in cm	Menge des Trans- sudates in cem	Ueber- gegangenes ClNa in gr	Procent- gehalt des Transsudates	Für 10 gr ClNa erforderliche Transsudat- menge in cem	Für 10 gr ClNa er- forderl. Zeit in Min.
15	24,0	0,629	2,62	381	476
62	16,9	0,518	3,07	326	579
102	8,4	0,390	4,67	215	769

Weiterhin ein Vergleich zwischen Filtration in Luft und Transsudation in Wasser unter hohem Gegendruck. In beiden Versuchen diente als Membran die Vena jugularis, der Innendruck betrug 125 bez. 124 cm; die filtrirende Flüssigkeit hatte in Vers. II 8,12 % ClNa, in Vers. XVII 7,98 % ClNa.

		a		b	c	d	f
	Im Aussen- rohr	Aussen- druck	Dauer	Menge des Trans- sudates	Trans- portirt ClNa	Concen- tration	Für 10 gr ClNa er- forderliche Zeit
Versuch II	Wasser	104 ctm	30'	1,4	2,02	144 ‰	148'
„ XVII	Luft	0	20'	31,3	2,48	7,93 ‰	80'

Der Leser, welcher die fett gedruckten Ziffern ins Auge fasst, sieht sofort das Irrige der Schlüsse, welche Cohnstein aus

seinen Versuchen gezogen. Allerdings wächst mit steigendem Gegendrucke (Col. a) die Concentration (Col. d) des Transsudates, aber die in gleichen Zeiten „transportirten“ Kochsalzmengen nehmen ab¹⁾. Um bei steigendem Aussendrucke die gleichen Salzmengen, z. B. 10 gr, von Innen nach Aussen durch „Transsudation“ überzuführen, muss der Transsudationsprozess um so länger dauern, je höher der Aussendruck, wie die von mir berechnete Col. f zeigt.

Nun kommt es aber für die Organe, die in der Zeiteinheit ein bestimmtes Bedürfniss z. B. an Salz haben, darauf an, dass ihnen auch in der Zeiteinheit diese Salzmenge zugeführt wird. In dem Uebersehen der Zeit, die Cohnstein gar nicht in Rechnung gezogen hat, liegt einer der fundamentalen Irrthümer seiner ganzen Deduction. Die Milchdrüse braucht in 24 Stunden eine Kalkmenge, die ihr durch einfache Filtration aus dem Blute nur in 236 000 ccm zugeführt werden kann. Cohnstein will ihr diese Kalkmenge in der 10fach kleineren Flüssigkeitsmenge darbringen (S. 530 seines Aufsatzes) und filtrirt deshalb in Wasser unter Gegendruck. Aber er hat aus seinen Zahlen nicht herausgelesen, dass unter diesen Verhältnissen die Ueberführung derselben Kalkmenge nicht 24 Stunden, sondern ein Multiplum dieser Zeit kostet. Damit ist der Drüse nicht geholfen; sie bedarf 42,5 gr Kalk in 24 Stunden.

Herr Cohnstein, die Concentration allein berücksichtigend, beruhigt sich selbst und die Drüse, indem er ihr eine möglichst concentrirte Lösung verschafft, statt ihr die verlangte Menge zu liefern, zu deren Beschaffung er bei seiner Methode nicht 24 Stunden, sondern, je nach seinem Gegendrucke, 48 oder noch mehr braucht. Wäre die Concentration und nicht die absolute Menge, das Wesentliche, so würde es für Cohnstein am Gerathensten sein, seinen Aussendruck so hoch zu nehmen, dass die Filtration aufhört und der Kalk ohne Wasser übergeht, also in der Concentration ∞ . Die arme Drüse wäre dann aber auf schlimme Carenz gesetzt!

1) In Versuch II und XVII ist die Filtrationszeit ungleich. Ich habe für beide die Zeit berechnet, welche für den Transport von 10 gr ClNa nöthig ist.

Dass Herr Cohnstein auf seinen Fehlschuss nicht aufmerksam geworden, ist Angesichts seiner in der Col. c stehenden Zahlen sehr auffallend. Aber auch eine ganz allgemeine Ueberlegung hätte ihn darauf führen können. Die Ueberführung einer gewissen Menge Salz aus der Innenflüssigkeit in die Aussenflüssigkeit repräsentirt eine gewisse Arbeit. Die Arbeit wird geleistet 1) durch die osmotische Triebkraft, 2) durch die mechanische Triebkraft (Differenz zwischen Innendruck und Aussendruck). Die erste ist bei jedem Aussendruck dieselbe, die zweite nimmt mit steigendem Aussendrucke ab, also auch die Summen der beiden Triebkräfte. Da kann doch unmöglich bei steigendem Aussendrucke in der gleichen Zeit dieselbe Arbeit geleistet, d. h. dieselbe — geschweige denn eine grössere — Salzmenge übergeführt werden, als bei geringerem Aussendrucke (d. h. höherer Triebkraftssumme)! Und auf die absolute Menge in der Zeiteinheit kommt es eben an.

Hr. Cohnstein druckt in dem Referate über seinen in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 27. October gehaltenen Vortrag mit gesperrten Lettern: „. . . . ich halte es für wichtig gezeigt zu haben, dass einer der wesentlichsten Punkte, welche zum Aufstellen jener Theorie (d. h. der meinen; H.) geführt haben, durch das eigenthümliche Ineinandergreifen zweier längst bekannter und physikalisch wohl definirter Kräfte, nämlich der Filtration und Diffusion, erklärt werden kann.“ Physik ist gewiss unentbehrlich; vor allem nöthig aber ist Vorsicht bei der Anwendung der Physik. Mit dem Vorwurfe von Trugschlüssen, welchen Cohnstein mir macht, sollte er zurückhaltender sein.

Aehnlich, wie bei der „Transsudation“ crystalloider, verfährt Cohnstein auch bei der Transsudation colloider Substanzen (des Eiweiss). Bei der Besprechung des experimentellen Resultates aber begeht Cohnstein einen alten physikalischen Irrthum. Um zu deuten, dass die Concentration des Eiweisstranssudates gegen Wasser höher ausfällt, als die des Filtrates in Luft, nimmt er an, dass die Albuminate mit grosser Begierde Wasser anziehen und verwendet diese Annahme zur theoretischen Erklärung seines Versuchsergebnisses.

Dass aber das Eiweiss eine „grosse Begierde, Wasser anzuziehen“ besitzt, ist eine Sage, ich weiss augenblicklich nicht, von wem erfunden. Ich glaube, sie stammt aus der Zeit, in welcher

F u n k e über Darmresorption arbeitete. Gleichviel, — heute sind wir in der Lage, die Wasseranziehung einer Lösung mit den modernen Mitteln der Physik messend zu bestimmen, bekanntlich durch den endosmotischen Druck, welchen sie erzeugt. Diesem Drucke proportional ist die Gefrierpunktserniedrigung der Lösung.

Dreser hat aber gefunden, dass die Gefrierpunktserniedrigung des Serums durch Abscheidung seines Eiweiss nur um $0,01-0,02^{\circ}\text{C}$. geringer wird¹⁾.

In den Lehrbüchern der allgemeinen Chemie ist zu lesen²⁾, dass für eine 14,5 procentige Eiweisslösung die Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = -0,020$ ist. Da für eine einprocentige Kochsalzlösung mindestens $\Delta = -0,6$ ist, übt eine 14,5 procentige Eiweisslösung eine Wasseranziehung aus, wie eine Kochsalzlösung von $0,033\%$ ³⁾; eine 7 procentige Eiweisslösung (Cohnstein verwandte in einem Versuche Pferdeserum mit $7,16\%$ Eiweiss als höchste von ihm benutzte Eiweissconcentration) wie eine Kochsalzlösung von $0,016\%$. Die Wasseranziehung des Serumeiweisses verschwindet also vollständig gegen die durch das Kochsalz des Serums ausgeübte. Wenn der Gehalt an letzterem nur $0,6\%$ beträgt, so entspricht diesem Gehalte $\Delta = -0,36$; die Wasseranziehung durch das Kochsalz im Serum ist also $\frac{0,36}{0,016} = 22,5$ mal so gross als die durch das Serumeiweiss. Ja man darf mit Sicherheit annehmen, dass dieses Verhältniss für das Eiweiss noch viel ungünstiger ist, da Eiweisslösungen immer anorganische Bestandtheile enthalten, also der Werth $\Delta = 0,020$ für das Eiweiss zum Theil auf die Zumischung der letzteren beruht, wie N e r n s t in seiner theoretischen Chemie mit Recht bemerkt. Da schliesslich Cohnstein dem Serum eine einprocentige Kochsalzlösung mit rund $\Delta = -0,6$ gegenüberstellt, kann von einer erheblichen Anziehung von Wasser aus dieser durch das Serumeiweiss auch nicht entfernt die Rede sein.

Um zum Schlusse zu gelangen, möchte ich noch auf einen andern und zwar principiellen Fehler in Cohnstein's Arbeit auf-

1) Dreser, Ueber Diurese u.s.f. Archiv für experimentale Pathol. Bd. 29. S. 314.

2) N e r n s t, Theoretische Chemie. Stuttgart 1893. S. 327.

3) Der Einfluss der mit der Verdünnung fortschreitenden Dissociation auf den Δ Werth kann füglich unberücksichtigt bleiben.

merksam machen, nochmals anknüpfend an seine Reduction der von mir in der Milchdrüse für die Kalklieferung berechneten Lymphmengen auf den zehnten Theil. Wie kommt Cohnstein zu dieser Verkleinerung?

Er hat es (vgl. S. 530 und Versuch II) „erreicht“, dass das Transsudat 18 mal so concentrirt war als die Mutterflüssigkeit. In der That steht in Versuch II

Mutter- flüssigkeit	Aussen- flüssigkeit	Innen- druck D	Aussen- druck d	Trans- sudat- menge in 30'	Ueberge- gangene Kochsalz- menge	Concen- tration des Trans- sudates
8,12% ClNa.	dest. Wasser	125 cm	104 cm	1,4 gr.	2,02 gr	144,4 ‰

Das „Transsudat“ hat also rund 18 mal so hohen Gehalt an ClNa, als die Mutterflüssigkeit. (Hätte Hr. Cohnstein d noch um den etwa fünften Theil erhöht, so würde das Transsudat die Concentration ∞ bekommen haben, denn es wäre gar kein Wasser mehr von Innen nach Aussen gegangen.)

Da es nun möglich ist, unter den obigen Bedingungen die 18 fache Concentration zu erreichen, meint Hr. Cohnstein, es werde plausibel sein, für das Capillartranssudat in dem Kuhenter etwa den 10 fach grösseren Kalkgehalt anzunehmen, als für das Blutplasma. Demgemäss reducirt er frischweg meine Ziffer, die auf der Annahme beruht, dass in die Lymphe dieselbe procentische Kalkmenge übergehe, die das Blutplasma besitzt, auf den zehnten Theil.

Das liesse sich auch dann kaum vertheidigen, wenn in den Lymphspalten als extracapilläre Flüssigkeit destillirtes Wasser vorhanden wäre. Ohne Zweifel ist aber der Gehalt der Parenchymflüssigkeit an Salzen dem des Plasmas sehr nahe stehend. Wollte also Cohnstein etwas über Capillartranssudat durch entsprechende physikalische Versuche erfahren, so hätte er in dem obigen Beispiele der Innenflüssigkeit von 8,12% Gehalt an Kochsalz eine Aussenflüssigkeit von mindestens 7 oder 7,5% gegenüberstellen müssen. Wie wohl dann sein Transsudat ausgesehen hätte? Ob auch dann in 30 Minuten die 18 fache Concentration der Mutterflüssigkeit zu erreichen wäre? Cohnstein wird sich selbst die Antwort geben können.

Er hat also den principiellen Fehler gemacht, physikalische Versuche, die unter Bedingungen angestellt sind, welche von den im Organismus gegebenen himmelweit abweichen, ohne Weiteres zu Schlüssen auf die Vorgänge im Körper zu benutzen. An diesem Fehler hat die Physiologie lange gekrankt; er sollte ihr endlich erspart bleiben.

Wollte Hr. Cohnstein sich darüber orientiren, wie sich die Filtration gestaltet, wenn sie unter den im Organismus gegebenen physikalischen Bedingungen geschieht, so wäre es gerathener gewesen, den Weg weiter zu verfolgen, welchen vor vielen Jahren W. Tomsa unter Leitung von Ludwig betreten hat¹⁾. Er trieb durch die Blutgefäße des ausgeschnittenen Hodens vom Hunde Serum desselben Thieres und fing die aus den Lymphgefäßen austretende Flüssigkeit („künstliche Lymphe“) auf. Hier geschah also die Filtration unter dem Gegendrucke der in dem todtten Organe befindlichen natürlichen Parenchymflüssigkeit. Es zeigte sich aber Nichts von einem concentrirten „Transsudat“. Während das Serum 90—93 % Wasser hatte, betrug der Wassergehalt der Lymphe 93—95 %. Die Abnahme des Gehaltes an festen Bestandtheilen betraf fast nur die organischen Stoffe, die anorganischen blüsten ziemlich constant 0,2 % ein. Das „Transsudat“ glich in seiner Zusammensetzung der Lymphe, welche aus den Lymphgefäßen des Hodens am lebenden Thiere aufgefangen worden war.

1) W. Tomsa, Beiträge zur Lymphbildung. Sitzungsbericht der Wiener Akademie. Bd. 46.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 37.

Fig. 38.

Fig. 39^a

Fig. 39^b

Fig. 39^c

Fig. 40^a

Fig. 40^b

Fig. 40^c

Fig. 41.

Fig. 42.

Fig. 2.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 12.

Fig. 11.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.