I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus.

II. Quellungsdruck der Eiweißkörper und Diurese. Zur Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum.

Von

Alexander Ellinger, Paul Heymann und Georg Klein.

Die in der vorhergegangenen Arbeit¹⁾ wiedergegebenen Beobachtungen über die Bedeutung des Quellungsdrucks der Kolloide, besonders der Sole für den Flüssigkeitsaustausch, legten die Frage nahe, wie die Tätigkeit der Niere durch diesen Faktor beeinflusst würde, und ob die Wirkungsweise harntreibender Mittel mit der Größe des Quellungsdrucks in Blut und Gewebe im Zusammenhang stünde.

In der Lehre von der Harnbildung und demgemäß in den Arbeiten über die Wirkung der Diuretika nimmt noch immer die Erörterung über Filtration und Rückresorption auf der einen, über physikalisch-chemisch nicht analysierbare Sekretionsvorgänge auf der anderen Seite den breitesten Raum ein, dagegen haben kolloid-chemische Fragestellungen sich bisher, wenn man von der Lehre über die Wirkung der Salze absieht, nicht recht Eingang zu verschaffen gewußt²⁾, obwohl M. H. Fischer im 9. Kapitel seines Buches über das Ödem (deutsche Ausgabe, Dresden 1910) eine Fülle von interessanten Anregungen gegeben hat, Erfahrungen aus der Kolloid-chemie für die Lehre von der Harnbildung fruchtbar zu machen.

1) Dieses Archiv Bd. 90, S. 336.

2) Wir verweisen auf die Darstellung von Höber im Handbuch von Koranyi und Richter und in »Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe«, sowie von Magnus im Handbuch der Biochemie von Oppenheimer, wie auch die meisten neuesten Lehrbücher der Physiologie.

Freilich gelten Fischers Auseinandersetzungen mehr den Kolloiden des Nierenfilters und der Gewebezellen des Körpers als den Kolloidsolen des Blutes, aber er hebt doch an verschiedenen Stellen auch hervor, daß die gelösten Kolloide des Plasmas ähnlichen Gesetzen folgen müssen wie die Gele der Gewebe und die morphotischen Bestandteile des Blutes, ohne eigene Beobachtungen dafür beizubringen.

Er weist darauf hin (S. 93), daß »die Wasserdurese nur proportional der Menge freien Wassers auftritt, mit anderen Worten proportional jener Menge Wassers, die nicht in Verbindung mit Kolloiden eingeführt wurde«, und daß in dem stark arteriellen Blut der Nierenarterien die Wasserbindung der Blutkolloide geringer ist und die Bedingungen für eine Wasserabscheidung günstiger sind als in dem venösen Blute besonders des Gastro-Intestinaltraktes, das besonders Resorptionsaufgaben zu erfüllen hat. In eine Erörterung und Kritik der einzelnen Punkte von Fischers Darstellung, die ähnlich wie seine Ödemtheorie zum Teil absichtlich stark schematisiert und auch hier wieder die Lehre von der Säuerung der Gewebe bei Sauerstoffmangel allzu stark in den Vordergrund rückt, kann hier nicht eingegangen werden.

Am prägnantesten hervorgehoben ist die Bedeutung des Quellungsdrucks der Eiweißsole im Plasma für die Filtration im Glomerulus wohl in der Darstellung von H. H. Meyer¹⁾ im Meyer-Gottliebschen Lehrbuch. Dort wird betont, daß der Quellungsdruck des Plasmas mit geringer Konzentration der Eiweißsole (bei Hydrämie) fällt, daß also bei gleichbleibendem Filtrationsdruck unter Umständen mehr Filtrate abgepreßt werden, daß schon bei einem geringen Druck eine Filtration eintreten kann. Die Höhe des Quellungsdrucks nimmt H. Meyer mit Starling zu 30 mm Hg an, d. h. gleich dem von Starling im Osmometer bestimmten »osmotischen Druck«. Dort wird auch gelegentlich bei der Besprechung der Salzdiurese darauf hingewiesen, daß durch bestimmte Salze eine Entquellung des Blutplasmas stattfindet und damit die Menge des disponiblen Wassers wächst, eine Folgerung, die auch Loewi²⁾ schon in seiner Arbeit über Salzdiurese diskutiert hat. Nirgendwo scheint dagegen, soweit wir sehen, die Möglichkeit erörtert worden zu sein, ob auch andere Diuretika, wie das Coffein und andere Purinderivate ebenfalls den Quellungsdruck der Plasmaeiweißkörper beeinflussen.

1) Meyer-Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., 1918, S. 335ff.

2) Loewi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902, Bd. 48, S. 410.

Überblick über die gegenwärtigen Anschauungen vom Wirkungsmechanismus der Purinkörper auf die Diurese.

Die grundlegenden Feststellungen über das Zustandekommen der Coffeindiurese stammen von v. Schröder¹⁾. Er wies experimentell nach, daß sie nicht etwa eine Folge erhöhten Blutdrucks sei, daß vielmehr die zu einer Blutdruckssteigerung führende zentral bedingte Gefäßverengung das Zustandekommen der Harnflut hindert. Mit Sicherheit läßt sich Diurese nach ihm beim Kaninchen nur erzielen, wenn der Einfluß des Vasomotorenzentrums durch Narkotika, wie Paraldehyd, Chloralhydrat oder Urethan, die übrigens selbst sämtlich schwach diuretisch wirken, ausgeschaltet wird oder die Nierennerven durchrissen sind. Während der Coffeindiurese steigt auch die absolute Menge des ausgeschiedenen Kochsalzes und Harnstoffes (durch Phosphor-Wolframsäure nicht fällbaren Stickstoffs), während die prozentische Menge dieser Bestandteile fällt. Beim Hunde ist die diuretische Wirkung des Coffeins nur gering. Auf der Höhe der Coffeindiurese entnommenes Kaninchenblut zeigt eine Vermehrung der Trockensubstanz um annähernd 10%.

Durch seine Versuche glaubte v. Schröder eine Wirkung des Coffeins durch Erhöhung des Blutdrucks und durch Hydrämie ausschließen zu können. Er kennzeichnet sie vielmehr als direkte Reizung des Nierenepithels und stellt sich somit auf den Boden der Heidenhainschen Theorie.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, durch mikroskopische Untersuchung der Niere während der Coffeindiurese die Annahme einer direkten Beeinflussung der Nierenepithelien zu stützen. Aber Veränderungen im mikroskopischen Bild speziell der Epithelien der Tubuli contorti, wie sie von einigen vermißt, von Hjelt²⁾ gefunden wurden, können ebensogut mit einer verstärkten Sekretions- wie mit einer veränderten Resorptionstätigkeit dieser Elemente in Einklang gebracht werden, ganz abgesehen davon, daß Schlüsse aus mikroskopischen Bildern auf bestimmte Funktionsänderungen stets mit größter Vorsicht verwertet werden müssen.

Für eine verminderte Rückresorption unter der Einwirkung des Coffeins ist vor allem v. Sobieranski³⁾, ein Schüler H. Meyers, eingetreten, der, soweit wir sehen, auch zuerst die Abhängigkeit der

1) W. v. Schröder, Über die Wirkung des Coffeins als Diuretikum. Arch. f. exp. Path. 1886, Bd. 22, S. 39 und 1887, Bd. 24, S. 85.

2) K. J. Hjelt, Virchows Arch. 1912, Bd. 207, S. 207.

3) v. Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 35, S. 144 und Pflügers Arch. 1903, S. 98.

Coffeindiurese vom Gehalt der Gewebe an Wasser und harnfähigen Substanzen betont. Da seine Beweisführung zum Teil von der Voraussetzung ausgeht, daß Farbstoffe wie das Indigokarmin nicht, wie Heidenhain annimmt, vom Kanälchenepithel sezerniert, sondern im Glomerulus abgeschieden und in den Tubuli resorbiert werden, haben seine Schlußfolgerungen, daß Coffein die Rückresorption vermindere, nicht allgemein Anerkennung gefunden. Ähnliches gilt von den Beobachtungen über den osmotischen Druck der Rinde und des Marks (Hirokawa¹) und ihren Chlorgehalt (Grünwald²), die für eine Hemmung der Rückresorption namentlich im Markteil durch Coffein angeführt worden sind.

Auch die Untersuchungen der Coffeinwirkungen an Nieren, die durch verschiedene Gifte mit stärkerer Wirkung auf die Glomeruli oder die Tubuli geschädigt waren (Hellin und Spiro³), Schlayer und Hedinger⁴), Mac Nider⁵) haben eine Entscheidung über den Angriffspunkt des Coffeins in der Niere bisher nicht erbracht.

Von den meisten Autoren — aber nicht allen — (Magnus⁶)) anerkannt wird als ursächliches Moment der Coffeindiurese die von O. Löwi⁷) festgestellte stärkere Durchblutung der Niere. Nach ihm erweitern sich die Gefäße auch der entnervten Niere nach Coffein noch beträchtlich durch eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand, die selbst nach Degeneration der Nierennerven noch eintritt. Auch in Fällen, wo keine gesteigerte Diurese eintritt, die verstärkte Durchblutung also nicht etwa eine Sekundärerseheinung der Diurese sein kann, ist nach Löwis Befunden die Durchblutung verstärkt. Er betrachtet »die Steigerung der Zirkulation in der Niere für die einzige oder mindestens die bei weitem wirksamste Ursache der Coffeindiurese«.

Die schon von anderen Experimentatoren beobachtete Tatsache und namentlich in der Klinik gemachte Erfahrung, daß wiederholte Gaben von Coffein schwächer wirken als die erste, die Coffein-»Gewöhnung« oder Coffein-»Ermüdung« der Niere, deutet Löwi dahin,

1) Hirokawa, Hofmeisters Beiträge 1908, Bd. 11, S. 487.

2) Grünwald, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1907, Bd. 88, S. 133.

3) Hellin und Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 368.

4) Schlayer und Hedinger, Experiment. Untersuch. über tox. Nephritis. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, 1907, Bd. 90, S. 1.

5) MacNider, Journ. of pharmacology 1914, Bd. 6, S. 123.

6) Magnus, Die Tätigkeit der Niere. In Oppenheimers Handbuch der Biochemie 1910, Bd. III, S. 509 ff.

7) Fletcher, Henderson und Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 15.

daß die Nierengefäße allmählich ihre Anspruchsfähigkeit auf den Reiz des Coffeins verlieren.

Außer den Wirkungen, die das Coffein an den Elementen der Niere selbst ausübt, ist in neuester Zeit auf Veränderungen im Wasser- und Salzaustausch zwischen Blut und Geweben hingewiesen worden, die für das Zustandekommen der Diurese von Belang sein müssen. K. Spiro¹⁾ hatte schon im Jahre 1902 mitgeteilt, daß bei Kaninchen nach Coffein ein vermehrter Lymphabfluß aus dem Ductus thoracicus eintritt, der bei Hunden nicht nachweisbar ist, und Veil und Paul Spiro²⁾ haben, diesem Befunde weiter nachgehend, durch Mikroanalysen des Blutes festgestellt, daß bei nephrektomierten Kaninchen nach Coffeineinspritzung mehr Wasser und Kochsalz aus dem Blut in die Gewebe austritt, daß also Coffein ganz allgemein an den Gefäßkapillaren eine Wirkung auf den Flüssigkeitsaustausch ausübt.

Im Gegensatz dazu gibt Volhard³⁾ an, daß nach unveröffentlichten Versuchen von Keller und Weinmann an seiner Klinik eine Abnahme des Gehalts an Eiweiß und Blutkörperchen der Diurese vorangehe.

Wenn auch diese entgegengesetzten Befunde auf den ersten Blick unvereinbar erscheinen, so weisen doch beide darauf hin, daß auch außerhalb der Niere ein Angriffspunkt des Coffeins liegt. Es wird am Schluß auf die Deutung dieser Versuche noch zurückzukommen sein. Sie waren unter anderem Veranlassung, das Verhalten des Flüssigkeitsaustauschs zwischen Blut und Gewebe unter der Wirkung des Coffeins in übersichtlicherer Weise als bisher zu prüfen.

Experimenteller Teil.

1. Versuche am Froschdurchspülungspräparate⁴⁾.

Es galt festzustellen, ob bei vergleichenden Durchspülungsversuchen an beiden Beinen des Froschpräparates, deren Anordnung in der Arbeit von Heymann⁵⁾ und der vorstehenden Arbeit be-

1) K. Spiro und Vogt, Ergebnisse d. Physiologie 1902, Bd. 1, S. 436.

2) Veil und P. Spiro, Münch. med. Wochenschr. 1918, Bd. 65, 2. Teil, S. 1119. — Paul Spiro, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 368.

3) Volhard, Die doppelseitigen Nierenerkrankungen, in Mohr-Staehelin, Handb. d. inn. Medizin Bd. 3, 2. Teil, S. 1411.

4) Fast sämtliche Froschversuche wurden von Gg. Klein ausgeführt, der ausführlicher darüber in seiner ungedruckten Inauguraldissertation (Frankfurt 1920) berichtet.

5) Heymann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 27.

geschrieben ist, das Flüssigkeitsbindungsvermögen des reinen oder mit Ringerlösung verdünnten Serums durch Zusätze von reinem Coffein eine Änderung erfahre, die sich in der Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz äußern müßte.

Zur Technik ist zu bemerken, daß die sämtlichen Versuche in den zum Teil recht heißen Sommermonaten des Jahres 1920 ausgeführt wurden, und daß sich deshalb die stärkere Wasserverdunstung von der Haut aus mehr geltend machte. Die dadurch bedingten Fehler lassen sich dadurch vermindern, daß die Pausen zwischen den Durchspülungen der beiden Beine und für die einzelnen Wägungen möglichst kurz gewählt wurden, und ferner durch Variierung der Reihenfolge, in der die Durchspülung mit der coffeinhaltigen und coffeinfreien Lösung aufeinander folgen. Die folgenden Versuchsprotokolle zeigen, daß in Kontrollversuchen bei peinlicher Einhaltung der technischen Vorschriften sehr gut übereinstimmende Werte an beiden Beinen trotz der stärkeren Verdunstung erhalten werden, wenn die Durchströmungsflüssigkeit beiderseits die gleiche ist. Um einen Einblick in die Zeitverhältnisse der ganzen Versuche zu gestatten, ist in den folgenden Protokollen — abweichend von den früheren — nicht nur die Dauer der Durchspülung, sondern sind die jeweiligen Zeiten selbst angegeben. Außer den in der vorigen Arbeit bereits angegebenen Versuchen 2 und 3 zeigen die folgenden Protokolle die Brauchbarkeit der Methode.

a) Kontrollversuche.

Versuch 1.

1. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Anfang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
12 ^h 37'—12 ^h 41'	7,0	6,7	—	164,3 164,6	—	l	Serum pur.
12 ^h 48'—12 ^h 52'	6,9	7,4	—	164,6 164,1	—	l	» »
			— 0,2		— 0,2		
1 ^h 18'—1 ^h 22'	6,9	6,5	—	163,5 163,8	—	r	» »
1 ^h 32'—1 ^h 36'	5,1	5,4	—	163,8 163,5	—	r	» »
			+ 0,1		± 0,0		

Versuch 2.

4. VI. 1920. Sommerfrosch (Offenbach).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	117,5 131,1	—	—	n/500 Phosphorsäure
1 ^h 40'—1 ^h 45'	8,2	7,5	—	129,5 130,1	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
1 ^h 50'—1 ^h 55'	8,5	8,3	—	130,1 130,3	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
2 ^h 21'—2 ^h 26'	6,4	5,9	+ 0,9	129,6 130,1	+ 0,8 —	r	Serum : Ringer 2 : 1
2 ^h 30'—2 ^h 35'	5,0	4,7	—	130,1 130,4	—	r	Serum : Ringer 2 : 1
			+ 0,8		+ 0,8		

Versuch 3.

8. VI. 1920. Sommerfrosch (Offenbach).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	134,4 137,8	—	—	n/500 Phosphorsäure
3 ^h 15'—3 ^h 25'	7,2	7,2	—	137,8 137,9	—	l	Serum : Ringer 4 : 1
3 ^h 30'—3 ^h 40'	7,9	8,1	—	137,9 137,6	—	l	Serum : Ringer 4 : 1
4 ^h 05'—4 ^h 15'	6,9	6,9	— 0,2	137,5 137,3	— 0,2 —	r	Serum : Ringer 4 : 1
4 ^h 26'—4 ^h 36'	6,1	6,2	—	137,2 137,1	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
			— 0,1		— 0,3		

Die Versuche zeigen eine befriedigende Übereinstimmung im Verhalten beider Beine bei getrennter Durchspülung. In dem ersten Versuche wurde unverdünntes Serum benutzt, in den anderen Serum, das mit bikarbonatfreier Ringerlösung entsprechend verdünnt war. Bei Versuch 2 und 3 wurde vor dem Versuch an beiden Beinen ein Ödem erzeugt. Bei Durchströmung des Präparates,

also beider Beine mit verdünnten Säuren — in den Versuchen wurde meist $n/1000$ — $n/500$ Phosphor- oder Schwefelsäure benutzt — schwellen beide Beine unter fibrillären Zuckungen stark an.

Die Ödembildung war bei den einzelnen Versuchen recht ungleich. Bei manchen Versuchen mußte längere Zeit durchströmt werden, um ein nennenswertes Ödem zu erzeugen, im Gegensatz zu den regelmäßiger verlaufenden Versuchen im Winter. Auch der Flüssigkeitsaustausch im normalen Präparat war von den Versuchen im Winter verschieden. Während damals Serum pur. und Serum-Ringer bis zu Verdünnungen 1:4 noch stark ödemwidrig wirkten, trat in den Versuchen des Sommers 1920 schon bei geringen Verdünnungen des Serums keine ödemwidrige Wirkung mehr auf. Es kam sogar ausnahmsweise vor, daß bei Durchspülung mit reinem Serum Flüssigkeitsretention im Muskel stattfand, und der Flüssigkeitsaustausch. hat in der Regel bei viel höheren Konzentrationen Gleichgewicht erreicht.

Es ließ sich, wie in der vorigen Arbeit ausgeführt wurde, vermuten, daß der Flüssigkeitsaustausch bei Anwendung gleicher Durchspülungsflüssigkeit sich verschieden gestalten müsse, je nach dem Quellungsdruck, der in dem Gewebe, d. h. der Froschmuskulatur herrsche und daß so sich das verschiedene Verhalten der verschiedenen Frösche erkläre. Da diese Größe außer vom Ionisierungsgrade der Kolloide hauptsächlich von ihrer Konzentration abhängt, wurden an einem Bein der durchströmten Tiere gleichzeitig Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl (Mikro-Kjeldahl) ausgeführt, und zwar wurden von dem betreffenden Frosch der N-Gehalt des Blutes, des Serums, der Lymphe und des Muskels bestimmt. Durchströmt wurden Sommerfrösche und Winterfrösche, die bei gleicher Temperatur im Eisschrank aufgehoben waren und vom hiesigen Institut für vegetative Physiologie (Prof. Embden) uns in dankenswerter Weise überlassen wurden, je 10 Minuten mit Serum verschiedener Verdünnung. Die gefundenen Werte des N-Gehalts, d. h. in der Hauptsache des Eiweißgehaltes des Muskels, lassen sich am besten verwerten. Demnach scheint — wie aus folgender Tabelle ersichtlich — zwischen der Höhe des Stickstoffgehaltes im Muskel und dem Eintritt des Flüssigkeitsgleichgewichts ein gewisser Zusammenhang zu bestehen.

Die Tabelle lehrt, daß erhebliche Schwankungen im N-Gehalt aller untersuchten Flüssigkeiten und der Muskulatur bei gesunden Fröschen vorkommen und daß die Abweichungen des Muskel-N bei den frischen Sommerfröschen untereinander größer sind als bei den Eisschrankfröschen. Bei Variationen im Stickstoffgehalt des Muskels

Laufende Nr.	Datum	N-Gehalt in % in				Konzentration der Durchspülungs- flüssigkeit	Flüssig- keits- bilanz	Gewichts- bilanz
		Blut	Serum	Lymphe	Muskel			
a) Sommerfrösche (Würzburg).								
1	17. VI.	0,98	0,81	0,14	2,41	Serum $\frac{4}{5}$	+ 0,2	— 0,1
		0,98	0,84	0,15	2,55	> $\frac{1}{3}$	+ 1,5	+ 1,2
2	24. VI.			0,19				
		0,83	0,74	0,12	2,18	> pur.	— 1,2	— 1,2
		0,88	0,73	0,18	2,16	> $\frac{2}{3}$	— 0,6	— 0,6
						> $\frac{1}{3}$	— 0,1	± 0
3	29. VI.					> $\frac{1}{5}$	— 0,1	+ 0,3
		0,90	0,82	0,27	1,99	> pur.	— 1,1	— 1,3
		0,93	0,84	0,31	1,91	> $\frac{2}{3}$	— 0,3	— 0,2
						> $\frac{1}{3}$	+ 0,3	+ 0,3
						> $\frac{1}{5}$	+ 0,4	+ 0,2
b) Eisschrankfrösche.								
4	28. VI.	0,86	0,74	0,67	2,08	Serum pur.	— 0,9	— 0,7
		0,82	0,72	0,62	2,17	> $\frac{2}{3}$	— 0,3	— 0,2
5	2. VII.					> $\frac{1}{3}$	+ 0,3	+ 0,3
						> $\frac{1}{5}$	+ 0,4	+ 0,2
		0,82	0,79	0,27	2,02	> pur.	— 0,5	— 0,3
		0,79		0,25	2,06	> $\frac{2}{3}$	— 0,2	— 0,2
						> $\frac{1}{3}$	— 0,1	± 0
6	19. VI.					> $\frac{1}{5}$	+ 0,5	+ 0,4
		—	1,06	0,10	1,80	> pur.	— 1,2	— 1,2
			1,10	0,12	1,85	> $\frac{2}{3}$	— 0,5	— 0,4
				1,13		> $\frac{1}{3}$	+ 0,2	+ 0,2

zwischen 1,83 und 2,17% sind im Flüssigkeitsaustausch keine großen Unterschiede. Das Gleichgewicht tritt bei einer Durchspülung mit auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ verdünntem Serum ein. Dagegen liegt bei Frosch 1 mit 2,5% N im Muskel das Gleichgewicht bei einem $\frac{4}{5}$ verdünnten Serum, und bei $\frac{1}{3}$ verdünntem Serum geht viel Flüssigkeit in den Muskel. Ein genaues Parallelgehen von N-Gehalt des Muskels und zum Gleichgewicht nötiger Serumkonzentrationen kann nicht erwartet werden, weil, wie schon ausgeführt, für den Quellungsdruck im Muskel nicht nur die Quantität der vorhandenen Eiweißkörper maßgebend ist, sondern auch andere Momente wie etwa das Vorhandensein von Säureeweiß, das durch starken Quellungsdruck ausgezeichnet ist.

b) Durchspülungen mit Serum mit und ohne Coffeinzusatz.

In den nächsten Versuchen wurde das eine Bein mit Serum pur. oder mäßig verdünntem Serum durchströmt, so daß ein Austritt von Flüssigkeit aus dem Muskel eintrat. Das Präparat selbst war nicht vorbehandelt, d. h. es war kein Ödem vorher erzeugt. Das andere Bein wurde mit derselben Flüssigkeit durchströmt, es wurde der Flüssigkeit jedoch jeweils 0,4 cem einer Coffeinelösung zu 19,6 cem

Versuch 4.

15. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Aufgang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
4 ^h 45'—4 ^h 50'	7,3	7,6	—	143,1 142,7	—	l	Serum pur.
4 ^h 56'—5 ^h 01'	7,6	8,1	—	142,7 142,0	—	l	> >
5 ^h 07'—5 ^h 12'	6,0	6,2	—	142,0 141,6	—	l	> >
5 ^h 29'—5 ^h 34'	5,9	6,2	—1,0	141,2 141,2	—1,5	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
5 ^h 38'—5 ^h 43'	6,6	6,6	—	141,2 140,9	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
5 ^h 49'—5 ^h 54'	6,6	6,8	—	140,9 140,6	—	r	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
			—0,5		—0,6		

Versuch 5.

2. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Aufgang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11 ^h 42'—11 ^h 47'	6,2	6,4	—	164,2 163,8	—	l	Serum pur. + 0, Coffein : 20
11 ^h 51'—11 ^h 56'	6,9	7,5	—	163,8 163,1	—	l	Serum pur. + 0, Coffein : 20
12 ^h 06'—12 ^h 11'	6,2	6,7	—0,8	162,7 162,2	—1,1	r	Serum pur.
12 ^h 16'—12 ^h 21'	8,2	8,9	—	162,2 161,3	—	r	> >
			—1,2		—1,4		

Serum zugesetzt, die in 1 cem 2 mg N, also nicht ganz 0,7% wasserfreies Coffein enthielt. Die Coffeinkonzentration war also etwa 1:7000.

Versuch 6.

3. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Anfang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
9 ^h 48—9 ^h 53'	5,8	5,8	—	162,6 162,5	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
10 ^h 00'—10 ^h 05'	5,1	5,5	—	162,5 162,1	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
10 ^h 20'—10 ^h 25'	4,9	5,1	—0,4	161,6 161,6	—0,5	r	Serum pur.
10 ^h 31'—10 ^h 36'	4,8	5,7	—	161,5 160,7	—	r	» »
			—1,1		—0,9		

Versuch 7.

5. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Anfang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11 ^h 21'—11 ^h 26'	7,0	7,0	—	166,4 166,3	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
11 ^h 31'—11 ^h 36'	6,6	7,7	—	166,3 165,2	—	l	Serum pur. + 0,4 Coffein : 20
11 ^h 47'—11 ^h 52'	5,8	6,5	—1,1	164,9 164,2	—1,2	r	Serum pur.
11 ^h 56'—12 ^h 01'	6,7	7,7	—	164,2 163,3	—	r	» »
			—1,7		—1,6		

Wir ersehen aus diesen Versuchen, daß der Zusatz von Coffein auf die Durchströmungsflüssigkeit eine deutliche Wirkung zeigt. An dem mit Coffein durchströmten Bein trat nicht so viel Flüssigkeit aus dem Muskel in die Durchströmungsflüssigkeit über wie bei dem nicht mit Coffein durchströmten Bein. Zum Zeichen, daß dabei die Reihenfolge, welches Bein zuerst mit Coffein durchströmt wird, ohne Bedeutung ist, wurde in den letzten drei Versuchen Serum ohne Coffein erst an zweiter Stelle durchgespült. Die Wirkung blieb dieselbe.

Bei den nächsten Versuchen wurde zuerst ein künstliches Ödem erzeugt. Dann wurde wie in den vorigen Versuchen erst Serum in

Versuch 8.

9. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
1 Stunde Ödem erzeugt			—	168,8	—	—	n/500 Phosphorsäure
				182,2			
11 ^h 47'—11 ^h 52'	6,7	8,1	—	182,2	—	1	Serum : Ringer 4 : 1
				180,6			
11 ^h 58'—12 ^h 03'	6,0	7,4	—	180,6	—	1	» : » 4 : 1
				179,1			
12 ^h 12'—12 ^h 17'	4,6	5,0	—	179,1	—	1	» : » 4 : 1
				178,7			
			— 3,2		— 3,5		
12 ^h 47'—12 ^h 52'	6,0	7,0	—	177,5	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				176,5			
12 ^h 58'—1 ^h 03'	5,2	5,6	—	176,5	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				176,0			
1 ^h 10'—1 ^h 15'	3,9	4,5	—	176,0	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				175,4			
			— 2,0		— 2,1		

Versuch 9.

14. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
30 Minuten Ödem erzeugt			—	134,0	—	—	n/500 Phosphorsäure
				139,7			
11 ^h 37'—11 ^h 42'	7,6	7,8	—	139,7	—	1	Serum : Ringer 4 : 1
				139,5			
11 ^h 49'—11 ^h 54'	6,6	6,8	—	139,5	—	1	» : » 4 : 1
				139,3			
12 ^h 00'—12 ^h 05'	6,2	6,3	—	139,2	—	1	» : » 4 : 1
				139,0			
			— 0,5		— 0,7		
12 ^h 27'—12 ^h 32'	9,6	0,6	—	138,7	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				138,7			
12 ^h 38'—12 ^h 43'	6,1	6,2	—	138,7	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				138,5			
12 ^h 51'—12 ^h 56'	5,4	5,5	—	138,5	—	r	Serum : Ringer 4 : 1 + 0,4 Coffein : 20
				138,2			
			— 0,2		— 0,5		

verschiedenen Konzentrationen durch das eine Bein, durch das andere Bein dieselbe Flüssigkeit mit Coffeinzusatz durchspült. Die Wirkung war dieselbe wie in der ersten Versuchsreihe.

Versuch 10.

15. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
50 Minuten Ödem erzeugt			—	140,0	—	—	n/500 Phosphorsäure
				144,4			Serum pur.
5 ^h 19'—5 ^h 24'	6,8	7,3	—	144,4	—	l	
				143,9			
5 ^h 30'—5 ^h 35'	6,6	7,0	—	143,9	—	l	> >
				143,4			
5 ^h 40'—5 ^h 45'	6,0	6,1	—	143,4	—	l	> >
				143,2			
			—1,0		—1,2		
6 ^h 01'—6 ^h 06'	6,0	6,0	—	142,9	—	r	Serum pur. + 0,4
				142,8			Coffein : 20
6 ^h 10'—6 ^h 15'	5,9	6,1	—	142,8	—	r	Serum pur. + 0,4
				142,6			Coffein : 20
6 ^h 28'—6 ^h 32'	6,9	6,8	—	142,5	—	r	Serum pur. + 0,4
				142,7			Coffein : 20
			—0,1		—0,2		

Versuch 11.

9. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssigkeits- bilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
10 Minuten Ödem erzeugt			—	161,3	—	beide	n/1000 H ₂ SO ₄
				167,8			
11 ^h 25'—11 ^h 28'	4,4	5,4	—	167,3	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
				166,2			
10 ^h 39'—10 ^h 42'	4,5	5,0	—	166,2	—	l	> : > 1 : 2
				165,6			
			—1,5		—1,7		
10 ^h 52'—10 ^h 56'	4,4	4,5	—	164,9	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				164,8			+ 0,4 Coffein : 20
11 ^h 07'—11 ^h 10'	5,5	5,2	—	164,3	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				164,6			+ 0,4 Coffein : 20
			+ 0,2		+ 0,2		

Versuch 12.

12. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
4 Minuten Odem erzeugt			—	173,4	—	beide	n/1000 H ₂ SO ₄
				178,4			
1 ^h 19'—1 ^h 22'	5,2	6,4	—	178,4	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
				177,0			
1 ^h 26'—1 ^h 29'	4,8	5,6	—	177,0	—	l	» : » 1 : 2
				176,2			
			— 2,0		— 2,2		
1 ^h 40'—1 ^h 43'	3,9	4,4	—	175,7	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				175,2			+ 0,4 Coffein : 20
1 ^h 46'—1 ^h 49'	9,9	10,1	—	175,2	—	r	Serum : Ringer 1 : 2
				164,9			+ 0,4 Coffein : 20
			— 0,7		— 0,8		

Aus beiden Versuchsserien ergibt sich der Schluß, daß durch Coffeinzusatz das Wasseranziehungsvermögen der Serum-eiweißkörper, d. h. ihr Quellungsdruck, herabgesetzt wird.

Bei den folgenden Versuchen wurden Serumkonzentrationen gewählt, die eine Retention im Muskel bedingten. Zuerst wieder eine Reihe Versuche ohne vorhergehendes Ödem:

Versuch 13.

15. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11 ^h 30'—11 ^h 37'	7,0	6,4	—	137,7	—	l	Serum : Ringer 4 : 1
				138,1			
11 ^h 42'—11 ^h 49'	6,2	6,1	—	138,1	—	l	» : » 4 : 1
				138,1			
11 ^h 54'—12 ^h 01'	6,1	6,1	—	138,1	—	l	» : » 4 : 1
				138,1			
			+ 0,7		+ 0,4		
12 ^h 33'—12 ^h 40'	5,1	5,4	—	137,5	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,5			+ 0,40 Coffein : 20
12 ^h 43'—12 ^h 50'	7,4	7,4	—	137,3	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,3			+ 0,40 Coffein : 20
12 ^h 55'—1 ^h 02'	6,8	6,7	—	137,3	—	r	Serum : Ringer 4 : 1
				137,3			+ 0,40 Coffein : 20
			— 0,2		— 0,2		

Versuch 14.

16. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
10 ^h 54'—10 ^h 59'	7,0	6,2	—	147,2 147,9	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
11 ^h 07'—11 ^h 12'	6,0	5,9	—	147,9 147,9	—	l	» : » 2 : 1
11 ^h 16'—11 ^h 21'	6,3	6,3	—	147,9 147,7	—	l	» : » 2 : 1
			+ 0,9		+ 0,5		
11 ^h 35'—11 ^h 40'	4,5	4,6	—	147,4 147,4	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
11 ^h 44'—11 ^h 49'	7,6	7,3	—	147,4 147,5	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
11 ^h 54'—11 ^h 59'	7,4	7,7	—	147,5 147,3	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20
			— 0,1		— 0,1		

Versuch 15.

16. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
5 ^h 06'—5 ^h 13'	7,3	5,9	—	159,5 160,5	—	l	Serum : Ringer 2 : 1
5 ^h 20'—5 ^h 27'	5,6	5,0	—	160,5 160,9	—	l	» : » 2 : 1
5 ^h 37'—5 ^h 48'	4,5	4,4	—	160,9 160,9	—	l	» : » 2 : 1
			+ 2,1		+ 1,4		
6 ^h 03'—6 ^h 10'	5,2	5,3	—	160,1 160,1	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
6 ^h 15'—6 ^h 23'	7,1	7,1	—	160,1 159,8	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
6 ^h 28'—6 ^h 39'	4,8	4,6	—	159,8 159,7	—	r	Serum : Ringer 2 : 1 + 0,4 Coffein : 20,0
			+ 0,1		— 0,4		

Bei den folgenden Versuchen wurden kleinere Coffeindosen gewählt (Coffeinkonzentration 1 : 28000).

Versuch 16.

14. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
10 ^h 45'—10 ^h 48'	6,2	6,0	—	163,4 163,6	—	l	Serum : Ringer 1 : 4
10 ^h 53'—10 ^h 56'	5,7	5,7	—	163,6 163,5	—	l	> : > 1 : 4
			+ 0,2		+ 0,1		
11 ^h 06'—11 ^h 09'	4,0	4,0	—	163,1 163,1	—	r	Serum : Ringer 1 : 4 + 0,1 Coffein : 20
11 ^h 13'—11 ^h 16'	4,8	5,0	—	163,1 162,8	—	r	Serum : Ringer 1 : 4 + 0,1 Coffein : 20
			— 0,2		— 0,3		

Versuch 17.

14. VII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
11 ^h 02'—1 ^h 05'	8,0	7,5	—	170,0 170,5	—	l	Serum : Ringer 1 : 4
1 ^h 10'—1 ^h 13'	7,0	6,8	—	170,5 170,6	—	l	> : > 1 : 4
			+ 0,7		+ 0,6		
1 ^h 36'—1 ^h 39'	6,2	6,2	—	170,7 170,6	—	r	Serum : Ringer 1 : 4 + 0,1 Coffein : 20
1 ^h 44'—1 ^h 47'	4,9	5,1	—	170,6 170,3	—	r	Serum : Ringer 1 : 4 + 0,1 Coffein : 20
			— 0,2		— 0,4		

Bei den drei nächsten Versuchen wurde wieder ein künstliches Ödem erzeugt.

Versuch 18.

10. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
9 ^h 43'—9 ^h 48'	Ödem erzeugt			178,5 183,9	—	beide	n/1000 H ₂ SO ₄
10 ^h 11'—10 ^h 16'	6,4	5,3	—	183,7 184,7	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
10 ^h 21'—10 ^h 26'	3,9	3,6	—	184,7 185,0	—	l	» : » 1 : 2
			+ 1,4		+ 1,3		
10 ^h 41'—10 ^h 46'	5,7	5,6	—	184,4 184,5	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
10 ^h 50'—10 ^h 55'	7,5	7,5	—	184,5 184,5	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			+ 0,1		+ 0,1		

Versuch 19.

12. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
5 Minuten Ödem erzeugt			—	161,9 171,4	—	beide	Ringerlösung
10 ^h 32'—10 ^h 35'	8,2	7,4	—	168,8 169,6	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
10 ^h 40'—10 ^h 42'	6,6	7,1	—	169,6 169,1	—	l	» : » 1 : 2
			+ 0,3		+ 0,3		
10 ^h 51'—10 ^h 54'	6,9	7,4	—	168,6 168,1	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
11 ^h 03'—11 ^h 06'	9,3	9,9	—	168,1 167,3	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			— 1,1		— 1,3		

Versuch 20.

8. VII. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
18 Minuten Ödem erzeugt			—	153,6 159,0	—	beide	n/1000 H ₂ SO ₄
5 ^h 08'—5 ^h 11'	7,0	7,0	—	158,7 158,7	—	l	Serum : Ringer 1 : 2
5 ^h 15'—5 ^h 18'	5,9	5,9	—	158,7 158,6	—	l	» : » 1 : 2
			± 0		+ 0,1		
5 ^h 32'—5 ^h 35'	6,6	6,0	—	158,0 158,6	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
5 ^h 41'—5 ^h 44'	6,6	6,0	—	158,6 159,1	—	r	Serum : Ringer 1 : 2 + 0,4 Coffein : 20
			+ 1,2		+ 1,1		

Nach dem Ausfall der ersten Versuchsreihe, durch welche die den Quellungsdruck herabsetzende Wirkung des Coffeins festgestellt war, sollte man erwarten, daß bei Konzentrationen der Durchspülungsflüssigkeit, die einen Flüssigkeitsaustritt in den Muskel bedingen, dieser Austritt erleichtert wird. Die Versuche fielen aber, mit Ausnahme von Versuch 20, bei dem ohne Coffein Gleichgewicht, mit Coffein eine Zurückhaltung von 1,1 g erfolgte, sämtlich im entgegengesetzten Sinne aus: Es trat bei Coffeinzusatz weniger Flüssigkeit ins Gewebe als ohne Coffein.

Dieses Resultat ließ sich erklären, wenn aus der Durchspülungsflüssigkeit so viel Coffein in den Muskel übertrat, daß die Wirkung auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper im Gewebe sich stärker geltend machte, als auf die des Serums. Es wurde versucht, die Berechtigung dieser Annahme dadurch zu prüfen, daß in verschiedenen Versuchen der Coffeingehalt des Zu- und Abflusses wenigstens annähernd bestimmt wurde.

Die Methodik, die sich auf die Löslichkeit des Coffeins in Chloroform stützt, war folgende:

10 ccm Serum werden mit 95%igem Alkohol auf 50 ccm aufgefüllt. Der Niederschlag wird nach 1 Stunde abfiltriert; vom Filtrat wurden 40 ccm auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft, der Trockenrückstand mit wasserfreiem Chloroform wiederholt heiß extrahiert. Die gewonnene Chloroformlösung wird durch ein trockenes Filter filtriert, gut nachgewaschen und auf 10 ccm eingeeengt. Von dieser Lösung

werden je 5 ccm zu einer Mikro-Kjeldahl-Bestimmung benützt und so der chloroformlösliche Stickstoff im verwandten Serum benutzt.

Kontrollanalysen im Serum mit und ohne Coffeinzusatz ergaben folgende Resultate:

I. In 10 ccm Serum ($\frac{1}{2}$ verdünnt) chloroformlöslicher N gefunden	0,306 mg
In 10 ccm Serum mit Coffeinzusatz chloroformlöslicher N gefunden	0,736 »
Coffein-N gefunden	0,43 mg
» zugesetzt	0,40 »
II. In 10 ccm Serum ($\frac{1}{3}$ verdünnt) chloroformlöslicher N gefunden	0,239 »
In 10 ccm Serum mit Coffeinzusatz chloroformlöslicher N gefunden	0,648 »
Coffein-N gefunden	0,409 mg
» zugesetzt	0,40 »

Dem Serum zugesetztes Coffein läßt sich also mit befriedigender Genauigkeit wiederfinden.

Um ein Urteil darüber zu gewinnen, wieviel Coffein aus der Durchspülungsflüssigkeit verschwindet, mußte erst festgestellt werden, ob von dem chloroformlöslichen N des Serums selbst, dessen Menge in verschiedenen Sera variiert, ein Teil bei der Durchspülung verschwindet:

Reines Serum mit 0,58 mg chloroformlöslichem N in 10 ccm wurde 2 mal 10 Minuten durch das Froschpräparat gespült. Die aufgefangene Flüssigkeit enthielt 0,504 mg chloroformlöslichen N. Der Verlust betrug also 0,076 mg, d. h. etwa 13%.

Bei diesem Versuch war eine mäßige Flüssigkeitsentziehung aus dem Gewebe eingetreten. In einem zweiten Versuch wurden 10 ccm auf $\frac{1}{5}$ verdünntes Serum durchgeleitet, wobei Flüssigkeit im Gewebe zurückblieb. Die Zufuhrflüssigkeit enthielt 0,17 mg, der Abfluß nur 0,06 mg chloroformlöslichen N, also ein Verlust von 0,11 mg oder 65%.

Die Bestimmungen des chloroformlöslichen Stickstoffs in Durchspülungsversuchen mit und ohne Coffein gaben folgendes Resultat:

Versuch 11 (s. oben).

Flüssigkeitsbilanz ohne Coffein	— 1,5	} davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
» mit »	+ 0,2	
Im Coffein-Serumzufluß auf 10 ccm: 0,45 mg chloroform-	} davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein	
löslicher N		
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 ccm: 0,42 mg chloroform-	}	
löslicher N		

Der Verlust an Coffein-N ist also minimal, höchstens 0,03 mg.

Versuch 21.

Flüssigkeitsbilanz mit und ohne Coffein — 0,2

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 cem: 0,54 mg chloroform-	} davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
löslicher N	
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 cem: 0,16 mg chloroform-	}
löslicher N	

Der Verlust beträgt also 0,38 mg. Nimmt man an, daß 65% des chloroformlöslichen Serum-N in das Gewebe gegangen seien, d. h. in diesem Fall $\frac{(0,54 - 0,4) \cdot 65}{100} = 0,091$ mg, dann müssen 0,29 mg, also fast $\frac{3}{4}$ des Coffein-N in das Gewebe gegangen sein, wo sie ihre Wirkung auf den Quellungsdruck ausüben müssen. Im gleichen Sinne fielen die Resultate in zwei weiteren noch nicht angeführten Versuchen aus.

Versuch 22.

Reines, unverdünntes Serum: Flüssigkeitsbilanz — 1,0

Unverdünntes Serum mit Coffein: » — 0,6

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 cem: 1,0 mg chloroformlös-	} davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
licher N	
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 cem: 0,65 mg chloroform-	}
löslicher N	

Der Verlust beträgt also 0,35 mg, davon 13% auf den chloroformlöslichen Serum-N abgerechnet, bleiben also Verlust an Coffein-N 0,22 mg, also 55%.

Versuch 23.

 $\frac{1}{5}$ verdünntes Serum ohne Coffein: Flüssigkeitsbilanz — 0,1 $\frac{1}{5}$ » » mit » » + 0,2

Im Coffein-Serumzufluß auf 10 cem: 0,7 mg chloroformlös-	} davon 0,4 mg im zugesetzten Coffein
licher N	
Im Coffein-Serumabfluß auf 10 cem: 0,38 mg chloroform-	}
löslicher N	

Verlust an chloroformlöslichem N: 0,32 mg, wovon ein Teil auf den chloroformlöslichen Serum-N kommt.

Trotz der Unsicherheiten, mit denen die errechneten Werte für die in das Gewebe übergetretenen Coffeinemengen behaftet sind, weil die Menge des chloroformlöslichen Serumstickstoffes, die den gleichen Weg geht, sich nur sehr ungenau schätzen läßt, beweisen die Analysen doch, daß die Mengen, die übertreten, sehr verschieden sind, und daß sie in den Versuchen den geringsten Wert erreichen, in denen die Wirkung auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper im Serum am größten ist.

Die oben ausgesprochene Erklärung für die in verschiedenen Versuchen scheinbar entgegengesetzte Wirkung des Coffeins auf den

Flüssigkeitsaustausch findet also in den Analysen ihre Begründung. Je nach der Menge Coffein, die im Serum oder im Gewebe ihre Wirkung auf den Quellungsdruck entfaltet, wird entweder die Resorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe oder ihr Übertritt ins Gewebe vermindert, und es kann auch, wie vereinzelt, z. B. in Versuch 21, beobachtet wurde, die Wirkung auf den Flüssigkeitsaustausch ganz ausbleiben. So werden auch die entgegengesetzten Befunde verständlich, die Veil und P. Spiro auf der einen, Keller und Weinmann auf der anderen Seite am Menschen und Kaninchen hinsichtlich der Bluteindickung bzw. Blutverdünnung erhoben haben. Am lebenden Säugetier wird das Resultat des Flüssigkeitsaustausches auch davon abhängen, ob und wie schnell das in das Gewebe übergetretene Coffein zersetzt wird.

c) Versuche über die Wirkung des Coffeins auf den Flüssigkeitsaustausch bei Durchspülung mit kolloidfrier Zuckerlösung.

Bei allen angeführten Versuchen könnte noch der Einwand erhoben werden, daß durch das Coffein eine Änderung in der Durchlässigkeit der Gefäßwand eintreten könnte und dadurch der Ausfall der Versuche bedingt sei. Um diesen Einwand auszuschließen, wurde als Durchströmungsflüssigkeit eine eiweißfreie, zuckerhaltige (hypertonische) Lösung gewählt.

Zuerst wurden wieder Kontrollversuche ausgeführt, die zeigen sollen, daß die Wirkung der Durchströmungsflüssigkeit in jedem Bein die gleiche ist. Solche Versuche sind als Versuch 4 und 5 in der vorhergehenden Arbeit bereits angeführt.

Bei den nächsten Versuchen wurde, wie in den Serumversuchen, Coffein bei der Durchströmungsflüssigkeit des einen Beines zugesetzt.

Versuch 24.

30. VI. 1920. Sommerfrosch (Würzburg).

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 ^h 16'—1 ^h 17'	6,3	9,4	—	166,5 163,5	—	1	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
1 ^h 21'—1 ^h 22'	5,9	7,0	—	163,5 162,5	—	1	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
			— 4,2		— 4,0		

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
1 ^h 37'—1 ^h 38'	3,6	6,5	—	162,2 159,4	—	r	25% Traubenzucker- lösung
1 ^h 44'—1 ^h 45'	5,3	6,2	—	159,4 158,7	—	r	25% Traubenzucker- lösung
			—3,8		—3,5		

Versuch 25.

3. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
5 ^h 09'—5 ^h 10'	5,7	10,5	—	188,6 183,8	—	l	25% Traubenzucker- lösung mit 0,4 Cof fein : 20
5 ^h 15'—5 ^h 16'	7,1	9,3	—	183,8 181,7	—	l	25% Traubenzucker- lösung mit 0,4 Cof fein : 20
			—7,0		—6,9		
5 ^h 31'—5 ^h 32'	4,4	9,5	—	181,3 176,3	—	r	25% Traubenzucker- lösung
5 ^h 39'—5 ^h 40'	7,5	8,8	—	176,3 175,1	—	r	25% Traubenzucker- lösung
			—6,4		—6,2		

Versuch 26.

5. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zu- fuhr	Auf- fang	Flüssig- keits- bilanz	Gewichte	Gewichts- bilanz	Bein	Durchströmt mit
12 ^h 07'—12 ^h 08'	4,1	7,1	—	142,4 139,4	—	l	25% Traubenzucker- lösung mit 0,4 Cof fein : 20
12 ^h 12'—12 ^h 13'	3,9	5,9	—	139,4 137,4	—	l	25% Traubenzucker- lösung mit 0,4 Cof fein : 20
			—5,0		—5,0		
12 ^h 25'—12 ^h 26'	3,8	7,7	—	137,0 133,1	—	r	25% Traubenzucker- lösung
12 ^h 31'—12 ^h 32'	3,2	4,8	—	133,1 131,6	—	r	25% Traubenzucker- lösung
			—5,5		—5,4		

Versuch 27.

5. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
1 ^h 25'—1 ^h 26'	4,1	6,4	—	123,7 121,5	—	l	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
1 ^h 31'—1 ^h 32'	2,9	3,9	—	121,5 120,5	—	l	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
1 ^h 46'—1 ^h 47'	2,8	5,5	—3,3 —	120,4 117,8	—3,2 —	r	25% Traubenzuckerlösung
1 ^h 48'—1 ^h 49'	2,6	3,5	— —3,6	117,8 117,0	— —3,4	r	25% Traubenzuckerlösung

Versuch 28.

9. VIII. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Auffang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
11 ^h 22'—11 ^h 24'	4,1	6,6	—	175,3 172,8	—	l	25% Zuckerlösung
11 ^h 30'—11 ^h 32'	4,7	5,0	—	172,8 172,6	—	l	25% Zuckerlösung
11 ^h 43'—11 ^h 45'	4,0	6,7	—2,8 —	172,3 169,7	—2,7 —	r	25% Zuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
11 ^h 50'—11 ^h 52'	3,9	3,7	— —2,5	169,7 170,0	— —2,3	r	25% Zuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20

Mit Ausnahme des folgenden Versuches, bei dem der Verdacht eines technischen Fehlers bei der Ausführung besteht, haben wir kaum eine Wirkung des Coffeins gesehen, zum mindesten nicht eine Wirkung, die den ersten wasserentziehend wirkenden Serumversuchen gleichkommt. Danach dürfte der Einwand beseitigt sein, daß die Veränderung des Flüssigkeitsaustausches durch eine Wirkung des Coffeins auf die Gefäßwand bedingt wird. Man müßte denn an-

nehmen, daß die Durchlässigkeit für Wasser und Krystalloide ohnehin eine optimale ist, und daß die Änderung der Gefäßdurchlässigkeit nur am leichten Durchtritt von Kolloiden zu erkennen wäre.

Versuch 29.

29. VI. 1920. Sommerfrosch.

Zeit	Zufuhr	Aufgang	Flüssigkeitsbilanz	Gewichte	Gewichtsbilanz	Bein	Durchströmt mit
5 ^h 22'—5 ^h 23'	5,7	9,6	—	176,2 172,0	—	1	25% Traubenzuckerlösung
5 ^h 30'—5 ^h 32'	6,3	7,4	— — 5,0	172,0 170,8	— — 5,4	1	25% Traubenzuckerlösung
5 ^h 44'—5 ^h 45'	4,5	7,4	—	170,0 167,0	—	r	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20
5 ^h 59'—6 ^h 01'	6,2	6,4	— — 3,1	167,0 166,9	— — 3,1	r	25% Traubenzuckerlösung mit 0,4 Coffein : 20

Wir haben deshalb auch eine Versuchsreihe angestellt, in der als Durchspülungsflüssigkeit Gummi-Ringerlösungen mit und ohne Coffeinzusatz verwendet wurde.

d) Versuche über die Wirkung des Coffeins auf den Flüssigkeitsaustausch bei Durchspülung mit Gummilösungen.

Wenn durch das Coffein die Gefäßwand durchlässiger für das Kolloid Gummi würde, so müßte bei Coffeinzusatz die wasserentziehende Wirkung des Gummis sich weniger stark geltend machen. Wenn dagegen die Coffeinwirkung sich im wesentlichen am Quellungsdruck der Eiweißkörper geltend macht, so muß sie in den Gummi-versuchen entweder überhaupt nicht zur Geltung kommen, oder, wenn Coffein bei den 10 Minuten lang dauernden Versuchen in nennenswerter Menge übergetreten ist, wird der Quellungsdruck der Gewebeflüssigkeit herabgesetzt, und es tritt leichter Flüssigkeit aus dem Gewebe aus, bzw. weniger ins Gewebe ein. (In den Zuckerversuchen wurde, um die Coffeinwirkung aufs Gewebe möglichst einzuschränken, eine Durchspüldauer von nur 2 Minuten gewählt.)

Versuch 30.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zu- fuhr	Ab- fluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz	
							in g	in %
0	—	—	—	—	—	51,0	—	—
5	r	5% Gummi-Ringer	10,2	10,2	$\pm 0,0$	51,1	+ 0,1	+ 0,2
5	r	5 » »	10,2	10,4	- 0,2	51,0	- 0,1	- 0,2
5	l	5 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	10,2	10,3	- 0,1	50,8	- 0,2	- 0,4
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	12,1	12,2	- 0,1	50,7	- 0,1	- 0,2

Versuch 31.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichts- bilanz	
							in g	in %
0	—	—	—	—	—	26,0	—	—
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	12,2	11,5	+ 0,7	26,6	+ 0,6	+ 2,3
5	r	5% Gummi-Ringer	14,5	14,3	+ 0,2	26,9	+ 0,3	+ 1,1

Versuch 32.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichts- bilanz	
							in g	in %
0	—	—	—	—	—	38,1	—	—
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	7,5	7,1	+ 0,4	38,4	+ 0,3	+ 0,9
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	8,2	8,6	- 0,4	38,0	- 0,4	- 1,1
5	r	10% Gummi-Ringer	10,1	10,0	+ 0,1	38,0	$\pm 0,0$	± 0
5	r	10 » »	6,9	6,8	- 0,1	38,0	$\pm 0,0$	± 0

Versuch 33.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g in %	
0	—	—	—	—	—	48,5	—	—
5	l	5% Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	4,2	3,6	+ 0,6	49,1	+ 0,6	+ 1,2
5	r	5% Gummi-Ringer	7,8	7,2	+ 0,6	50,3	+ 0,4	+ 0,8

In den Versuchen 30, 31, 32 und 33 liegen die Unterschiede rechts und links innerhalb der Versuchsfehler.

Versuch 34.

7. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zu- fuhr	Ab- fluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g in %	
0	—	—	—	—	—	31,1	—	—
5	r	2% Gummi-Ringer	17,1	16,3	+ 0,8	31,8	+ 0,7	+ 2,1
5	r	2 » »	8,7	9,0	- 0,3	31,4	- 0,4	- 1,2
5	l	2 » Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	11,0	10,9	+ 0,1	31,3	- 0,1	- 0,3
5	l	2% Gummi-Ringer Coffein 1:7000	10,1	10,3	- 0,2	31,0	- 0,3	- 1,0

Versuch 35.

9. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zu- fuhr	Ab- fluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz in g in %	
0	—	—	—	—	—	30,6	—	—
5	l	5% Gummi-Ringer	11,2	10,4	+ 0,8	31,2	+ 0,6	+ 2
5	l	5 » »	5,6	6,0	- 0,4	30,8	- 0,4	- 1,3
5	r	5% Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	4,7	5,0	- 0,3	30,4	- 0,4	- 1,3
5	r	5% Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	12,6	12,7	- 0,1	30,2	- 0,2	- 0,7

Versuch 36.

10. III. 1921.

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zu- fuhr	Ab- fluß	Flüssigkeits- bilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz	
							in g	in ‰
0	—	—	—	—	—	47,5	—	—
5	r	10% Gummi-Ringer	7,6	7,7	— 0,1	47,5	± 0,0	± 0
5	r	10 „ „	7,6	7,9	— 0,3	47,3	— 0,2	— 0,4
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	6,8	7,4	— 0,6	46,8	— 0,5	— 1,1
5	l	10% Gummi-Ringer, Coffein 1:7000	8,1	8,7	— 0,6	46,3	— 0,5	— 1,1

In den Versuchen 34—36 tritt entweder mehr Flüssigkeit aus dem Gewebe oder weniger aus der Blutbahn aus.

Die sämtlichen angestellten Versuche bestätigen also die Richtigkeit unserer Annahme, daß eine Änderung in der Durchlässigkeit der Gefäßwand beim Flüssigkeitsaustausch unter Coffeinwirkung keine Rolle spielt.

2. Versuche mit Ultrafiltration.

Wir haben auch versucht, am leblosen Modell den Einfluß von Coffein auf den Quellungsdruck der Eiweißsole nachzuweisen. Mancherlei physikalisch-chemische Methoden boten sich zu diesem Zwecke dar; von ihnen schien uns am geeignetsten die Bestimmung der Geschwindigkeit der Filtration im Ultrafilter. Denn, wie in der Einleitung ausgeführt wurde, dürfen wir einen wesentlichen Teilprozeß der Harnbereitung, die Abscheidung kolloidfreier Lösung krystalloider Blutbestandteile im Glomerulus, des »provisorischen Harns«, wie E. Frey sich ausgedrückt hat, nach Ansicht der weit- aus meisten Physiologen als eine Art von Ultrafiltrationsprozeß betrachten, wobei für unsere Frage davon abgesehen werden kann, ob es sich um eine reine Ultrafiltration (gegen Luft) oder um eine unter hydrostatischem Druck erfolgende Diffusion gegen eine Flüssigkeit (im Kapselraum) durch eine kolloidundurchlässige Membran handelt. Es ist für unsere Zwecke auch von sekundärer Bedeutung, wie man sich die Rolle der Membranen bei den Vorgängen denkt, ob ein Durchtritt von Krystalloidlösung durch die Poren der Membran erfolgt, durch die die Kolloidteilchen nicht hindurchtreten können, oder ob eine Verteilung des Dispersionsmittels zwischen den Solen der filtrierenden Lösung und dem Gel der Membran dem Durchtritt vor-

angehen muß. Es wird in letzter Linie immer ein bestimmter für die einzelnen Filtermembranen verschiedener »Filterwiderstand« zu überwinden sein, und das Resultat des Durchtritts von Flüssigkeit wird, außer von anderen Faktoren, wesentlich von der Fähigkeit der dispersen Teilchen der filtrierenden Flüssigkeit, Dispersionsmittel zu binden, abhängig sein.

Diese Eigenschaft der dispersen Teilchen wird sowohl den Minimaldruck, unter dem ein Durchtritt durch die Membran erfolgt, wie die Geschwindigkeit des Durchtritts mitbestimmen müssen. Selbstverständlich können Veränderungen in der Durchlässigkeit der Membran während solcher Versuche eintreten. Davon wird noch wiederholt zu sprechen sein.

Von den beiden sich anbietenden Methoden, Bestimmung des Minimaldrucks und Bestimmung der Filtrationsgeschwindigkeit, wählten wir nach einigen orientierenden Versuchen die letzte, da sie leichter zu gleichmäßigen Resultaten führt. Sie kann natürlich keine absoluten Werte für die Größe des Wasserbindungsvermögens der Kolloidsole liefern, aber sie kann Veränderungen dieser Größe durch Zusätze in untereinander vergleichbaren Werten ausdrücken. Man muß sich bei der Übertragung der Versuchsergebnisse auf die Vorgänge im Glomerulus vor Augen halten, daß — die sonstige prinzipielle Gleichheit der Vorgänge einmal angenommen — wesentliche Unterschiede noch immer darin bestehen, daß die Ultrafiltration im Glomerulus rhythmisch pulsierend erfolgt¹⁾ und daß immer neue Mengen des filtrierenden Bluts in der Niere der Ultrafiltration unterworfen werden. Beide Umstände werden in der lebenden Niere vermutlich zu noch größeren Ausschlägen führen als im starren Modell des Ultrafilters.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Wir benutzten aus äußeren Gründen als Ultrafilter das bewährte Bechhold'sche Modell, das für hohe Drucke ausgeführt ist, obwohl wir nur mit geringen Drucken arbeiteten (50—120 mm Hg), die etwa innerhalb der Größenordnung des Blutdrucks in der Niere lagen²⁾. Die Drucke wurden erzeugt durch das Gefälle eines Wasserstroms, der aus einer hochgestellten Mariotteschen etwa 5 l fassenden Reservoirflasche in eine

1) Siehe H. Bechhold, van Bemmelen-Festschrift 1910 und Die Kolloide in Biologie und Medizin, 2. Aufl., 1919, S. 360/61.

2) Wir sind Herrn Prof. Bechhold für die freundliche leihweise Überlassung eines Ultrafilterapparates, für Unterweisung in der Technik der Ultrafiltration und der Herstellung der Filter, sowie für sein stetes Interesse, das sich in zahlreichen Ratschlägen bei der Besprechung kolloidchemischer Fragen bekundete, zu größtem Danke verpflichtet.

ebenso große Flasche ablief. Die zweite (Druck)flasche trug einen doppelt durchbohrten, festgebundenen Gummistopfen. Durch die eine Bohrung ragte das Wassereinflußrohr in die Flasche, durch die andere ging ein rechtwinklig gebogenes, kürzeres, unmittelbar unter dem Stopfen abgeschnittenes Rohr, das durch Druckschlauch mit dem Ultrafilter verbunden war. In den Druckschlauch war ein T-Stück eingefügt, dessen einer Schenkel mit einem Quecksilber-Manometer verbunden war, so daß der Druck, unter dem die Ultrafiltration erfolgte, jederzeit abgelesen werden konnte. Nach wenigen Minuten stellt sich in dem System ein konstanter Druck ein, indem das Wasser aus der Reservoirflasche in die Druckflasche nur noch abtropft. Eine Füllung der Reservoirflasche genügt so zur Unterhaltung eines etwa 10 Stunden dauernden Filtrationsversuchs. Die durchfiltrierte Flüssigkeit wurde mittels eines Trichters, dessen obere Öffnung etwas größer als die Filterfläche war, und der dicht an den Filtrierapparat angesetzt war, in einem Meßzylinder aufgefangen. Um Verdunstung an der unteren Filterfläche zu vermeiden, ruhte der Trichter auf einem dicken, etwas Wasser enthaltenden Batterieglas, in dem der Meßzylinder stand, und war die ganze Apparatur (Ultrafilter nebst Trichter und Batterieglas) mit einem feuchten Tuch umgeben. Als Filter wurden Eisessig-Kollodiumfilter benutzt, die auf Filtrierpapier mit 5- oder 7% igem Eisessigkollodium erzeugt wurden.

Kontrollversuche mit reinem Pferdeserum oder einer Mischung von gleichen Teilen Serum und Säugetier-Ringerlösung zeigten bald, daß bei Anwendung guter Filter unter den beschriebenen Bedingungen drei und mehr Filtrationen sich ausführen lassen, bei denen im Laufe von 3 Stunden und mehr stündlich die fast genau gleiche Menge eines klaren, eiweißfreien, oder höchstens ganz schwach bei der Essigsäurekochprobe sich trübenden Filtrats zu erhalten ist. Damit war die notwendige Versuchsgrundlage gewonnen, um den Einfluß von zugesetzten Substanzen auf die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit festzustellen. Es wurden stets drei Versuche hintereinander mit dem gleichen Filter unter dem gleichen Druck angestellt: Versuch 1 und 3 ohne Zusatz, Versuch 2 mit Zusatz der zu prüfenden Substanz. Nur wenn die Filtrationsgeschwindigkeiten in Versuch 1 und 3 innerhalb enger Grenzen übereinstimmten, und die Filtrate praktisch eiweißfrei waren, wurden die Versuche verwertet, im anderen Falle, wenn eine allmählich steigende Geschwindigkeit durch Durchlässigwerden des Filters oder eine Abnahme der Geschwindigkeit durch Filterverstopfung von Versuch zu Versuch sich einstellte, wurden sie nicht berücksichtigt. Zwischen zwei Versuchen wurde der Filterapparat

entleert, die obere Filterfläche mit Ringerlösung abgespült und leicht abgetupft oder nur abgetupft. Nach 3 Stundenversuchen war der Inhalt des Filterapparates bei Anwendung der Serum-Ringermischung stets noch eine homogene Lösung.

Versuch 37, 38, 39.

3., 5., 6. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 40 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	3 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer aa	0,6	2,0	3,4
Serum-Ringer aa, Coffein 1:2800	1,4	2,8	4,2
Serum-Ringer aa	0,8	2,0	3,2

Versuch 40, 41, 42.

16., 16., 17. II. 1921. 80 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden
Serum-Ringer aa	3,7	6,0	—
Serum-Ringer aa, Coffein 1:7000	4,5	7,0	—
Serum-Ringer aa	3,6	5,8	—

Versuch 43, 44, 45.

8., 9., 10. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer aa	0,8	1,6	3,8
Serum-Ringer aa, Coffein 1:14000	1,2	2,2	4,6
Serum-Ringer aa	0,8	1,4	3,4

Versuch 46, 47, 48.

15., 16., 17. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrats je 50 ccm	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	6 Stunden
Serum-Ringer aa	1,0	1,8	4,6
Serum-Ringer aa, Coffein 1:14000	1,8	3,2	5,8
Serum-Ringer aa	1,0	2,0	5,0

Versuch 49, 50, 51.

10., 12., 15. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 cem	Menge des Filtrats nach	
	1 Stunde	2 Stunden
Serum-Ringer aa	0,8	1,4
Serum-Ringer aa, Coffein 1:14000	1,6	2,6
Serum-Ringer aa	1,0	1,8

Versuch 52, 53, 54.

26., 26., 27. VII. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 50 cem	Menge des Filtrats nach		
	1 Stunde	2 Stunden	3 Stunden
Serum-Ringer aa	3,6	5,6	7,6
Serum-Ringer aa, Coffein 1:56000	4,4	6,4	8,5
Serum-Ringer aa	3,6	5,4	6,8

In allen diesen Versuchen, die noch durch eine Anzahl gleichsinniger aus unseren Protokollen ergänzt werden könnten, zeigt sich also eine sehr erhebliche Beschleunigung der Filtrationsgeschwindigkeit, die bei der schwächsten angewandten Verdünnung von Coffein 1:56000 im 3 Stundenversuch fast 20%, bei höheren Konzentrationen in den ersten 2 Stunden meist 40%, einmal sogar annähernd 60% beträgt.

Nur einmal fiel ein Versuch im entgegengesetzten Sinne aus:

Versuch 55, 56, 57.

19., 21., 22. VI. 1920. 75 mm Hg.

Filtrans je 25 cem	Menge des Filtrats nach 6 Stunden
Serum (rein)	3,2
Serum rein, Coffein 1:7000	2,2
Serum rein	3,0

Bei relativ hoher Coffeinkonzentration und Filtration von reinem Serum trat eine Verminderung der Filtrationsgeschwindigkeit auf; es war dies der erste Versuch, den wir mit der beschriebenen Methodik anstellten. Wir können zur Zeit noch nicht sagen, ob hier ein uns

unbekannter methodischer Fehler vorlag, oder ob die Wirkung des Coffeins auf den Quellungsdruck sich je nach Konzentration, H-Ionen-gehalt usw. quantitativ und dem Vorzeichen nach verschieden gestalten kann, wie das nach den Untersuchungen von Pauli und Handovski¹⁾ und Falek²⁾ für den Einfluß von Coffein auf die innere Reibung von dialysiertem Serum und von Belak³⁾ auf die Muskelquellung gilt. Diese Frage soll in einer besonderen Untersuchung, in der nebeneinander die Wirkung von Coffein auf die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit, Viskosität und Oberflächenspannung des gleichen Serums bestimmt wird, geprüft werden. Hier genügt es, festzustellen, daß mit dieser einen Ausnahme⁴⁾ stets das Coffein wie im Froschdurchspülungs- so auch im Ultrafiltrationsversuche den Quellungsdruck des Serums herabsetzte, und das in Konzentrationen, die den in vivo bei therapeutischer Verwendung oder bei Diureseversuchen erreichten, zum mindesten nahe kommen.

Auch bei den Versuchen im Ultrafilter war dem Einwand zu begegnen, daß die Beschleunigung der Filtrationsgeschwindigkeit durch eine Einwirkung des Coffeins auf die Membran, ihren Quellungs- und ihre Durchlässigkeit veranlaßt würde. Sprach hiergegen auch schon die Tatsache, daß in dem jeweiligen dritten Versuche die Geschwindigkeit die gleiche wie im ersten war, daß also die supponierte Änderung der toten Membran außerordentlich leicht reversibel hätte sein müssen, so wurden doch noch sicherheitshalber Versuche mit Zucker- und Gummilösungen angestellt.

Versuch 58, 59, 60.

16., 17., 17. IX. 1920. 105 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach 1 Stunde
25% Traubenzucker-Ringer	31,4
25 » Traubenzucker-Ringer, Coffein 1:7000	31,0
25 » Traubenzucker-Ringer	30,6

1) Biochem. Zeitschrift 1910, Bd. 25, S. 510.

2) Ebenda 1912, Bd. 41, S. 462.

3) Ebenda 1917, Bd. 83, S. 165.

4) Anmerkung bei der Korrektur: Ich habe bei häufigen Wiederholungen der Coffeinversuche z. T. mit veränderter Ultrafiltrationsmethode nicht regelmäßig Beschleunigung gefunden. Die hierfür in Betracht kommenden Ursachen werden demnächst im Zusammenhang mit den Wirkungen des Coffeins auf die Viskosität an anderer Stelle erörtert werden. (E.)

Versuch 61, 62, 63.

17., 18., 18. III. 1921. 80 mm Hg.

Filtrans je 50 ccm	Menge des Filtrats nach	
	1 Stunde	2 Stunden
2% Gummi-Ringer	4,8	7,2
2 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 5000	4,6	7,0
2 » Gummi-Ringer	4,9	7,4

Versuch 64, 65, 66.

15., 15., 16. III. 1921. 80 mm Hg.

Filtrats je 25 ccm	Menge des Filtrats nach	
	1 Stunde	2 Stunden
2% Gummi-Ringer	4,2	6,4
2 » Gummi-Ringer, Coffein 1 : 7000	4,2	6,5
2 » Gummi-Ringer	4,2	6,4

In keinem Falle wurde eine Änderung der Filtrationsgeschwindigkeit wahrgenommen. Eine Änderung der Membran kommt also für eine so eklatante Beschleunigung der Ultrafiltration des Coffein-serums als bestimmender Faktor nicht in Betracht.

Endlich wurde auch die ultramikroskopische Beobachtung noch zum Studium der entquellenden Wirkung des Coffeins herangezogen¹⁾.

Versuch 67.

30. VII. 1920. Ultramikroskopische Untersuchung.

a) Serum-Ringerlösung $\frac{1}{4}$: Gesichtsfeld optisch leer bis auf vereinzelte unbewegliche glänzende und matte Partikelchen. (Verunreinigungen?)

b) Die gleiche Lösung, der vor einer Stunde Coffein (1 : 7000) zugesetzt war, und die schon makroskopisch ganz schwache Opaleszenz zeigte: In jedem Gesichtsfelde zahllose, stark lichtbrechende Partikel in schnellster Eigenbewegung.

c) Zusatz von Coffein 1 : 56000 zu Lösung a: Makroskopisch keine Opaleszenz. In jedem Gesichtsfeld mäßig zahlreiche Partikel mit Eigenbewegung, von kleinerer Gestalt und nicht ganz so stark lichtbrechend wie b.

d) Kontrolle wie a, nachdem die Lösung etwa 1 Stunde offen gestanden hatte: ganz vereinzelt Partikel mit Eigenbewegung.

1) Herr Dr. Kraus, Assistent am Institut für Kolloidforschung, hatte die Güte, den Versuch anzustellen und mit uns gemeinsam zu beobachten. Wir danken ihm dafür auch an dieser Stelle herzlich.

Die Beobachtung gelingt in dieser Reinheit nur, wenn das verwandte Serum unter dem Ultramikroskop wirklich optisch leer erscheint, was nicht immer der Fall ist. Aber auch bei weniger geeignetem Ausgangsmaterial ließ sich die Entquellung so gut beobachten, daß der Beobachter aus dem ultramikroskopischen Bild erkennen konnte, ob Serum mit oder ohne Coffeinzusatz vorlag.

Folgerungen über die Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum.

Aus der gewonnenen Erkenntnis heraus, daß Coffein den Quellungsdruk der Eiweißkörper vermindert, lassen sich prinzipiell neue Vorstellungen über die Wirkungsweise des Coffeins als Diuretikum entwickeln.

Für jeden, der nicht überhaupt die Anwendung physikalisch-chemischer Gesetze auf die Lehre von der Harnabsonderung abweist, ergeben sich Folgerungen sowohl für Wirkungen an der Niere, wie außerhalb der Niere, die auf eine gemeinsame Grundwirkung zurückgeführt werden. Eine solche Annahme ist, wie in der Besprechung der Literatur erwähnt, von K. Spiro schon in Betracht gezogen. Aber während bisher ein Angriff an der Kapillarwand angenommen wurde, zeigt sich jetzt, daß die physikalisch-chemische Veränderung der Bluteiweißkörper das Wesentliche ist. Daß Coffein auch auf die Gefäßwand im Sinne einer Entquellung wirkt, ist sehr wohl möglich. Es fragt sich aber, ob dadurch eine Veränderung im Flüssigkeitsaustausch hervorgerufen wird. Die Froschversuche mit Zucker- und Gummidurchspülung haben jedenfalls keinen Anhaltspunkt dafür gegeben.

Man kann daran denken, daß die von Löwi beobachtete, peripher bedingte Gefäßerweiterung in der Niere, ebenso wie die der Koronar- und Gehirngefäße mit einer Entquellung der Gefäßwandung zusammenhängt, obwohl dann schwer einzusehen wäre, warum sie auf diese Organe beschränkt sein sollte. Ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Diurese bleibt durch unsere Untersuchungsergebnisse unberührt. Aber sie erscheint nicht mehr als die einzig nachgewiesene Ursache der Diurese, als die sie bisher von vielen angesehen wurde, und die von anderen ausgesprochene Vermutung, daß sie eine Sekundärerscheinung der Diurese sei, ist nicht vollkommen widerlegt.

In der Niere muß sich die Coffeinwirkung auf den Quellungsdruk der Bluteiweißkörper zunächst in Glomerulus äußern. Bis dahin gebundenes Wasser bzw. Salzlösung wird frei

und leichter abpreßbar. Ohne also eine Hydrämie hervorzurufen, wirkt das Coffein im gleichen Sinne. Auch die von Schröder betonte absolute Vermehrung der Kochsalz- und Harnstoffausscheidung ist so ohne weiteres verständlich, wenn man annimmt, daß diese in Blut gelösten Krystalloide im Glomerulus mit filtriert werden.

Aber auch die von Hans Meyer und seinen Schülern angenommene verminderte Rückresorption erhält eine Erklärung. Ebenso wie die Resorption aus dem Gewebe ins Blut, im Froschpräparat durch Coffeinzusatz zum Serum eine Verminderung erleidet, wird die Rückresorption in den Harnkanälchen eine Hemmung erfahren, wenn die treibende Kraft, das Wasseranziehungsvermögen der Eiweißkörper, herabgesetzt wird.

Diese Erklärungen dürften genügen, um die diuretische Wirkung des Coffeins verständlich und die wenig besagende Annahme oder Umschreibung, daß das Coffein die Nierenepithelien zu einer stärkeren Sekretion reize, überflüssig zu machen, zumal von einer Sekretionssteigerung in typisch sezernierenden Drüsen durch Coffein nichts bekannt ist.

Was die Wirkung des Coffeins außerhalb der Niere angeht, so ist schon im experimentellen Teil darauf hingewiesen, daß sie verschieden ausfallen kann, je nach der Menge, die ins Gewebe übertritt und nach dem Quellungsdruck, der im Gewebe herrscht. Wir sahen, daß in den meisten Versuchen der Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe durch Coffein eingeschränkt wird, oder daß sogar der Flüssigkeitsstrom die umgekehrte Richtung einschlagen kann. Das kann namentlich in Fällen von Ödembereitschaft den Erfolg der Coffeintherapie unterstützen. Aber auf der anderen Seite ermöglicht das wechselnde Verhalten des Flüssigkeitsaustauschs auch das Verständnis für Versager in der Coffeinbehandlung, namentlich da, wo ein hoher Quellungsdruck im Gewebe herrscht, wie es u. a. bei hoher Kohlensäurespannung im Gewebe anzunehmen ist. Aus den Versuchen von Fischer ließ sich annehmen, und durch Ultrafiltrationsversuche im hiesigen Institut ist es bewiesen, daß Kohlensäure den Quellungsdruck im Serum erheblich heraufsetzt. In solchen Fällen kann natürlich die Wirkung des Coffeins unzureichend sein, um den Abfluß aus dem Gewebe ins Blut zu erleichtern. Noch ein anderes Moment ist zu berücksichtigen. Handovski¹⁾ hat in W. Paulis Institut gezeigt, daß Coffein die innere Reibung von Serumeiweiß, die mit dem Quel-

1) a. a. O.

lungsdruck in enger Beziehung steht, herabsetzt, die von Säureeiweiß aber erhöht. Wenn für den Quellungsdruck sich bei Säureeiweiß das gleiche ergeben sollte, dann würde auch dieser Umstand in Fällen von lokaler Gewebesäuerung einer Ödemresorption entgegenwirken.

Endlich wird für Coffein-»Ermüdung«, wie für das Ausbleiben einer starken Diurese bei trocken gefütterten Kaninchen und Hunden das Verhalten des Quellungsdrucks eine ausreichende Erklärung geben; denn in beiden Fällen genügt Erhöhung des Wassergehaltes der Gewebe — also Verminderung des über die Norm gestiegenen Quellungsdrucks — um die Coffeindiurese wieder in Gang zu bringen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, das aus neubeobachteten physikalisch-chemischen Wirkungen des Coffeins auf die Eiweißkörper alle wesentlichen experimentellen und klinischen Beobachtungen über seine Wirkung als harntreibendes Mittel eine befriedigende Erklärung finden.