

(Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien.)

Über die Einwirkung von Allylamin und Novalgin auf präparierte tierische Membranen (Goldschlägerhäutchen).

Von

R. Raff und E. Abrahameczik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. November 1934.)

A. Einleitung.

Wie in einer Arbeit gezeigt wurde, die *A. v. Wacek* gemeinsam mit dem einen von uns¹ durchgeführt hatte, läßt sich Eiter, der selbst toxische Eigenschaften zeigt, durch Fällungsmethoden in vollständig atoxische Fraktionen zerlegen. Da nur die leichtflüchtigen Anteile und die Eiweißstoffe entfernt worden waren, mußten die Eitergifte unter diesen Stoffen gesucht werden. In der oben zitierten Arbeit wird nun die Vermutung ausgesprochen, daß die Toxizität des Eiters durch das Zusammenwirken zweier Komponenten zustande kommt, die im Verlaufe der Fraktionierung getrennt werden; die leichtflüchtigen Abbauprodukte, vor allem die Amine, sollen die Durchlässigkeit der Membranen erhöhen und so durch Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen zu Ödembildung, durch Eintritt von Eiweißabbauprodukten (Peptonen) in die Gefäße zu chronischen Peptonvergiftungen Anlaß geben.

In fast allen Eitern und Verbrennungsharnen konnte auch direkt Trimethylamin nachgewiesen werden, in einem besonders toxischen Eiter überdies Allylamin².

Da nach Versuchen *Eppingers* und seiner Schule besonders Allylamin äußerst toxisch wirkt und „seröse Entzündung“ im Sinne *Eppingers* hervorruft³, wurde das Allylamin im folgenden als Modellsubstanz herangezogen und seine Einwirkung auf Membranen untersucht.

Unsere Aufgabe bestand nun also darin, festzustellen, ob die als durchlässigkeitssteigernde Komponente angenommenen Substanzen tatsächlich diese Wirkung zeigen, weiters zu untersuchen, ob es Stoffe gibt, die imstande sind, derartig geschädigte Membranen zu „heilen“, bzw. gemeinsam mit dem schädigenden Stoffe angewandt, dessen Wirkung herabzusetzen, und schließlich vergleichende, wenn möglich quantitative Angaben über beide Wirkungen und ihre Kompensation zu machen.

¹ *Wacek, A. v. u. R. Raff: Z. exper. Med.* **95**, 416 (1935). — ² *Wacek, A. u. H. Löffler: Mh. Chem.* **64**, 161, sowie *A. v. Wacek: Klin. Wschr.* **13**, 1147 (1934). — ³ *Eppinger, H., J. Faltitschek, H. Kaunitz u. H. Popper: Klin. Wschr.* **1934 II**.

B. Versuchsanordnung.

Als Membranen wurden in dieser Arbeit die sog. Goldschlägerhäutchen verwendet, präparierte Rindsdärme, über deren Behandlung wir jedoch leider nichts näheres erfahren konnten. Die Membranen haben eine Dicke von 8–10 μ . — Als durchlässigkeitsverringemde Modells substanz verwendeten wir das Phenyläthylmethylpyrazolonmethylaminomethansulfosaure Natrium (Novalgin)¹, das von Prof. Eppinger wiederholt als Heilmittel bei serösen Entzündungen angewandt worden war.

Die Methodik, die uns gestattet, eine durchlässigkeitsändernde Wirkung von Stoffen auf Membranen festzustellen, beruht auf folgendem: Ein Tulpenrohr (Abb. 1) wird durch eine Membran, die durch ein starkes Gummiband festgehalten wird, abgeschlossen, mit Rohrzuckerlösung bis zur unteren Marke gefüllt und in ein Gefäß mit

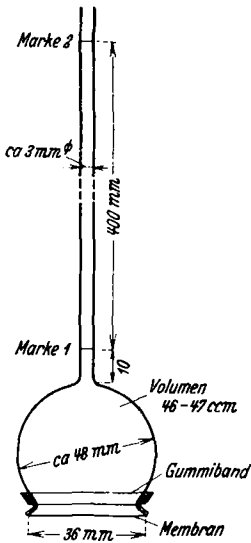


Abb. 1.

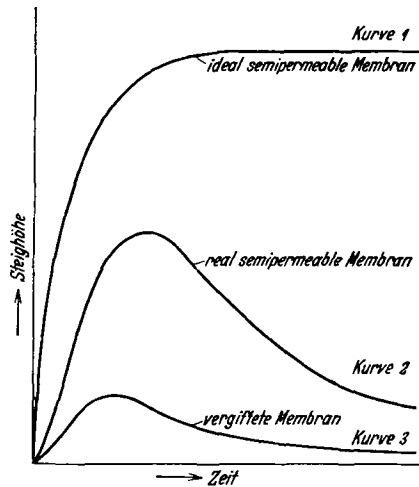


Abb. 2.

Wasser eingestellt. Bekanntlich dringt nun Wasser in die Zelle ein und treibt die Lösung in das Rohr; wäre die Zelle ideal semipermeabel, dann würde der Meniscus zum Stillstand kommen und seine Höhe behalten, wenn der Druck der Wassersäule im Rohre dem osmotischen Drucke gleichgeworden ist (Kurve 1 von Abb. 2). Da die Membran jedoch auch für Zucker permeabel ist, tritt wohl Wasser in die Innenlösung, jedoch auch Rohrzucker in die Außenlösung; der Meniscus erreicht lange nicht die Höhe, die dem osmotischen Drucke der anfänglich im Innengefäß enthaltenen Lösung entsprechen würde, sondern beginnt schon nach Erreichung einer geringeren Steighöhe wieder zu fallen, um schließlich, nach völligem Konzentrationsausgleich, auf den ursprünglichen Markenstand zurückzukehren (Kurve 2 von Abb. 2). Fügt man nun zu Innen- und Außenlösung eine Substanz, die die Permeabilität der Membran für Zucker erhöht, und zwar derart dosiert, daß die Substanz in Innen- und Außenlösung in gleicher Konzentration vorhanden ist, so läßt sich folgendes erwarten: Ändert diese Substanz die Geschwindigkeit des Wasserdurchtrittes durch die Membran nicht, erhöht sie jedoch die Permeabilität der Membran für Rohrzucker, so ist ein schnellerer Zuckerkonzentrationsausgleich

¹ Herrn Kommerzienrat *Creutzberg* sagen wir für die liebenswürdige Überlassung einer größeren Menge dieses Präparates unseren besten Dank.

zwischen Innen- und Außenlösung zu erwarten, das Maximum der Druck-Zeitkurve wird tiefer liegen (Kurve 3 von Abb. 2). Steigt die Durchlässigkeit der Membran auch für Wasser, so wird dieses rascher eindringen, so daß die Maxima der Kurven höher liegen werden; d. h., Vortäuschung einer Schädigung im Sinne einer stärkeren Durchlässigkeit ist nicht zu erwarten, wohl aber eine Schwächung der Erscheinung.

Fügt man umgekehrt zu Innen- und Außenlösung eine Substanz, die die Permeabilität der Membran für Rohrzucker herabsetzt, so ist ein höher liegendes Maximum zu erwarten. Auch hier würde eine Änderung in der Wasserpermeabilität die beobachtete Erscheinung höchstens schwächen, nicht aber eine Dichtung der Membran für Rohrzucker vortäuschen können.

Obige Methode erhält ihre Stütze und Berechtigung erst dann, wenn der Nachweis gelingt, daß in den Fällen, in welchen Herabsetzung des Kurvenmaximums gefunden wurde, tatsächlich erhöhter Substanzdurchtritt durch die Membran stattgefunden hat. Es wurde daher der osmotische Versuch in vielen Fällen nach gleicher Zeit abgebrochen, der Zuckergehalt von Innen- und Außenlösung polarimetrisch bestimmt und vergiftete und unvergiftete Versuche verglichen.

C. Versuchsergebnisse.

1. Fallversuche.

An erster Stelle mögen diejenigen Versuche beschrieben werden, welche den Einfluß von Allylamin- und Novalginlösungen bzw. Mischungen beider auf den Wasserdurchtritt durch Membranen untersuchen. Diese Versuche sind unter anderem auch deshalb wichtig, weil ihre Ergebnisse bei der Deutung der späteren osmotischen Versuche eine Rolle spielen werden.

Es wurden 15 gleichdimensionierte Tulpenrohre (Volumen 46—47 ccm) mit Membranen überzogen, gleich tief in Gefäße mit Wasser eingesenkt, die Rohre bis zur oberen Marke mit Wasser gefüllt, und nach 15 und 30 Min. festgestellt, um wieviel der Meniscus gefallen war; zeigte sich hier ein abnorm rasches Absinken, dann wurde die betreffende Membran als unbrauchbar ausgeschieden: diese Art der Auslese durch den Fallversuch wurde auch bei allen späteren Versuchen eingehalten. Wurden solche Rohre, die mit defekten Membranen überzogen waren aus dem Außengefaß herausgenommen, so bemerkte man hier Bildung großer Tropfen.

Nachdem also nach 30 Min. der Abfall abgelesen worden war, wurden die Rohre 1—5 wiederum mit Hilfe einer Capillarpipette mit Wasser aufgefüllt und der Fallversuch wiederholt; bei den übrigen Versuchen wurden Rohre und Außengefäße entleert und mit Lösungen von Novalgin bzw. Allylamin gefüllt. Die weitere Leitung der Versuche sowie die Ergebnisse sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Kolonne L enthält die nach 30 Min. abgelesenen Falltiefen in Millimeter, Kolonne C die prozentuelle Änderung der Falltiefe gegenüber dem vorhergehenden Versuch; als + bei Geschwindigkeitszunahme, als — bei Geschwindigkeitsabnahme bezeichnet.

Auf Grund der untenstehenden Zahlen läßt sich also sagen: Fortlaufender Wasserdurchtritt durch die Membranen ändert an deren Permeabilität im allgemeinen nichts; man vergleiche bei den Rohren 1—5 die ersten 5 Versuchsreihen, sowie alle 13 Werte von Rohr 1. Wurde jedoch, wie dies bei späteren Versuchen häufig geschah, das Innenrohr zwischen 2 Fallversuchen entleert und frisch gefüllt, dann zeigte die Membran als

Tabelle 1.

	Rohr-Nr.															Versuchs-Nr.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Sämtliche Versuche laufen mit Wasser:																
L	58	19	22	33	26	26	24	44	14	29	75	67	41	36	54	I
	Versuche 1-5 mit H ₂ O weitergeführt					Versuche 6-10: Rohre und Außengefäße entleert, innen und außen Lösung von 1/100% Novalgin eingefüllt					Versuche 11-15: Rohre und Außengefäße entleert, innen und außen Lösung von 1/100% Allylamin eingefüllt					
L	53	20	25	32	24	28	23	47	13	31	65	61	44	39	53	II
C	-9	+5	+14	-3	-8	+8	-4	+7	-7	+7	-13	-9	+7	+8	-2	
L	53	19	24	32	25	28	24	46	13	31	71	66	47	42	58	III
C	0	-5	-4	0	+4	0	+4	-2	0	0	+9	+8	+7	+8	+9	
L	55	19	26	33	25	30	25	47	13	32	75	69	48	44	61	IV
C	+4	0	+8	+3	0	+7	+4	+2	0	+3	+6	+5	+2	+5	+5	
L	53	19	25	33	25	30	24	47	13	31	75	69	49	45	64	V
C	-4	0	-4	0	0	0	-4	0	0	-3	0	0	+2	+2	+5	
	Versuch 1 mit H ₂ O weiter.					Versuche 6-10 mit 0,1% Novalginlösung weitergeführt					Versuche 11-15 mit 0,1% Allylaminlösung weitergeführt					
	Versuch 2: 0,1% Amin + 0,1% Novalgin.															
	Versuch 3: 0,1% Amin + 0,2% Novalgin															
	Versuch 4: 0,1% Amin + 0,5% Novalgin.															
	Versuch 5: 0,05% Amin + 0,5% Novalgin															
L	63	29	27	31	37	29	25	50	14	34	98	87	59	54	69	VI
C	+19	+53	+8	-6	+50	-3	+4	+6	+8	+10	+31	+26	+20	+20	+8	
L	71	34	38	39	45	34	29	57	17	39	116	103	71	65	84	VII
C	+13	+17	+41	+26	+22	+17	+16	+14	+22	+15	+18	+18	+20	+20	+22	
L	61	32	36	36	41	28	25	47	13	32	106	93	66	60	79	VIII
C	-14	-6	-5	-8	-9	-18	-14	-18	-24	-18	-9	-10	-7	-8	-6	
L	58	33	37	37	41	28	24	46	12	32	106	94	68	60	80	IX
C	-5	+3	+3	+3	0	0	-4	-2	-8	0	0	+1	+3	0	+1	
L	56	47	49	44	50	29	25	48	14	32	144	119	74	69	100	X
C	-3	+42	+32	+19	+22	+4	+4	+4	+17	0	+36	+27	+9	+15	+25	
	Versuche 1-5 ohne Änderung weitergeführt					Versuche 6-10 nunmehr mit 1/10% Allylamin weitergeführt					Versuche 11-15 nunmehr mit 1/10% Novalgin weitergeführt					
L	52	48	51	45	51	33	31	49	17	30	208	166	78	80	135	XI
C	-7	+2	+4	+2	+2	+14	+24	+2	+21	-6	+44	+40	+5	+16	+35	
L	53	53	54	48	54	41	38	58	21	37	213	166	79	81	141	XII
C	+2	+10	+6	+6	+6	+24	+23	+18	+24	+23	+2	0	+1	+1	+4	
L	52	51	54	47	53	47	43	67	24	42	212	166	80	81	140	XIII
C	-2	-4	0	-2	-2	+15	+13	+16	+14	+14	-0,5	0	+1	0	-1	

Folge der unvermeidlichen mechanischen Beanspruchung nunmehr etwas größere Durchlässigkeit für Wasser. Noch viel stärker war die Durchlässigkeitserhöhung in der Regel dann, wenn zwischen 2 Fallversuchen 1 Steigversuch ausgeführt wurde.

Ein Vergleich der Rohre 6—10 ergibt, daß Novalgin sowohl in geringerer als in höherer Konzentration nichts an der Permeabilität der Membranen ändert. Hingegen schädigt Allylamin (Rohre 11—15) durchwegs die Membranen, auch dann, wenn diese vorher mit Novalgin behandelt worden waren (Reihen XI—XIII der Rohre 6—10); wird der Versuch sofort nach Einfüllen der Aminlösung ausgeführt, so zeigt sich manchmal anfangs ein dichtender Einfluß des Amins, der dann später erst einer schädigenden Wirkung Platz macht. Ähnliches wurde auch gelegentlich der später zu besprechenden osmotischen Versuche gefunden.

0,01% Amin schädigt wenig; nach 4 Fallversuchen ergibt sich im Mittel eine prozentuelle Zunahme der Falltiefe um 14%. Bei Anwendung von 0,1% Amin ergaben sich im Mittel 68%. Membranen, die mit Amin behandelt worden waren, nunmehr auf ihr Verhalten gegen 0,1% Novalgin untersucht, ergaben, nachdem die Schädigung anfangs noch Fortschritte gemacht hatte, ein Gleichbleiben der Fallgeschwindigkeit. Bei Vergleich der Rohre 2—5 zeigt sich ein schädigungshemmender Einfluß von Novalgin: Die Schädigung, die eine Lösung von 0,1% Amin + 0,1% Novalgin in Wasser einer Membran zufügt, beträgt 168%, die einer Lösung von 0,1% Amin + 0,2% Novalgin nur mehr 116%, die einer Lösung von 0,1% Amin + 0,5% Novalgin 42%, die einer Lösung von 0,05% Amin + 0,5% Novalgin 112%.

Ähnlich wie Allylamin erst von einer gewissen Konzentration an deutliche Wirkung zeigt, ist dies auch bei Novalgin der Fall, wobei hier die Wirksamkeitsschwelle besonders hoch zu liegen scheint. Dasselbe wurde auch bei den später zu beschreibenden Steigversuchen gefunden. Von großem Interesse wäre es, die beschriebenen Versuche an überlebenden Membranen auszuführen. Soweit orientierende Versuche darüber etwas aussagen lassen, scheint die Permeabilität solcher Membranen schon durch geringere Substanzkonzentrationen beeinflusst zu werden, als dies bei unseren toten Membranen der Fall ist. Die betreffenden Versuche, die wir an Schweinsblasen ausgeführt hatten, wurden schon seinerzeit in einer Arbeit *A. v. Wacek* „Über den Mikronachweis einiger flüchtiger Amine und deren Einfluß auf die Durchlässigkeit von tierischen Membranen“ veröffentlicht¹. — Es möge noch erwähnt werden, daß auch die Durchtrittsgeschwindigkeit einer Phosphatpufferlösung nach *Sørensen* ($p_H = 6,6$) mit der Durchtrittsgeschwindigkeit von destilliertem Wasser verglichen, keine deutlichen Unterschiede ergab. Hingegen zeigten

¹ *Wacek, A. v.*: Klin. Wschr. 13, 1147 (1934).

Lösungen von Allylformiat bedeutend größere Durchtrittsgeschwindigkeit als reines Wasser.

2. Osmotische Versuche (Steigversuche).

Wie schon in der Einleitung geschildert, soll bei den osmotischen Versuchen aus dem bei gleicher Zuckerkonzentration nach Hinzufügen von Amin bzw. Novalgin gegenüber dem zusatzfreien Zuckerversuch geänderten Steighöhenmaximum (Lage des Umkehrpunktes) auf Schädigung der Membran bzw. deren Regenerierung geschlossen werden. Die Versuchsanordnung ist aus Abb. I ersichtlich, wo auch die Dimensionen angegeben sind.

Es mögen im folgenden als Beispiel dafür, wie wir unsere Versuche geleitet haben, die *Ergebnisse von in 15 Rohren gleichzeitig ausgeführten Versuchen* mitgeteilt werden. In allen Rohren wurden zuerst, wie in Absatz I beschrieben, Fallversuche mit Wasser ausgeführt. Sodann wurden die Rohre entleert, mit 5% Rohrzuckerlösung bis Marke 1 gefüllt, in die Außengefäße, die 200 ccm Wasser enthielten, bis zum Steigrohransatz eingesenkt und nach gleichen Zeiten der Meniscusanstieg gemessen. Nachstehende Tabelle sei als Muster für unsere Versuchsprotokolle gebracht. In Tabelle „Fallversuch I“ finden sich die in Millimeter abgelesenen Falltiefen zu der in Kolonne T in Minuten angegebenen Zeit. In Tabelle „Steigversuch I“ sind die zur Zeit T (in Stunden) abgelesenen Steighöhen eingetragen, die Maxima der Steighöhen fett gedruckt.

Tabelle 2.

Fallversuch I				Steigversuch I							
T	Rohr 3	Rohr 10	Rohr 14	T	Rohr 3	Rohr 10	Rohr 14	T	Rohr 3	Rohr 10	Rohr 14
0	0	0	0	0	0	0	0	6	152	155	191
0 ¹⁵	119	85	45	1	29	39	42	7	158	155	191
0 ³⁰	190	142	83	3	101	121	142	8	160	150	186
0 ⁴⁵	233	182	113	4	125	142	170	9	159	144	179
1 ⁰⁰	265	214	140	5	142	152	185	20	105	73	97

Nach Abbrechen des Steigversuches I wurden die Rohre entleert, gespült und nochmals Fallversuch mit Wasser (F. II) und Steigversuch mit 5% Zuckerlösung (S. II) ausgeführt. Nach einem weiteren Fallversuch mit Wasser (F. III) wurden die Rohre in 3 Gruppen geteilt: Während Rohre und Außengefäße Nr. 1—5 abermals mit Wasser gefüllt wurden, gaben wir nun diesmal in die Rohre und Außengefäße Nr. 6—10 eine wässrige Lösung von Allylamin (0,01%), in die Rohre und Außengefäße Nr. 11—15 eine wässrige Lösung von Novalgin (0,01%): Fallversuch IV. — Hierauf wurden sämtliche Rohre und Außengefäße abermals entleert, gewässert und von Neuem gefüllt, und zwar: Rohre 1—5 mit 5% Zuckerlösung, Außengefäße 1—5 mit Wasser; Rohre 6—10 mit 5% Zuckerlösung, die 0,01% Allylamin enthielt, Außengefäße 6—10 mit Allylaminlösung (0,01%); Rohre 11—15 mit 5% Zuckerlösung, die Novalgin (0,01%) enthielt, Außengefäße 11—15 mit 0,01% Novalginlösung: Steigversuch III.

Sodann alle Rohre und Außengefäße entleert, Fallversuch wiederholt, jedoch die Konzentration der zugesetzten Stoffe auf je 0,1% erhöht: Fallversuch V. Nuncmehr Steigversuch wiederholt, die Konzentration der Zusätze auch auf je 0,1% gehalten: Steigversuch IV. Rohre entleert und gewässert, in allen 15 Rohren Fallversuch mit dest. Wasser ausgeführt (Fallversuch VI). Fallversuch in der Weise

wiederholt, daß die Rohre 1—5 wie immer bisher, weiter mit Wasser laufen, während die Rohre 6—10, die zuletzt mit Amin gelaufen waren, nunmehr mit Novalgin (0,1%), die Rohre 11—15 hingegen, statt mit Novalginlösung, nunmehr mit Amin (0,1%) gefüllt werden (Fallversuch VII). Es folgt der Steigversuch V: Rohre 1—5 ohne Zusätze, Rohre und Außengefäße 6—10 enthalten Novalgin (0,1%), Rohre und Außengefäße 11—15 Allylamin (0,1%). Nun folgt Fallversuch VIII (Wiederholung von Fallversuch VII ohne Änderung), hierauf Steigversuch VI (Wiederholung von Steigversuch V ohne Änderung).

Die an einem Rohr in aufeinanderfolgenden Versuchen erhaltenen Werte erwiesen sich als untereinander gut vergleichbar, hingegen war Vergleich der Werte verschiedener Rohre untereinander nicht möglich. Etwas verschiedene Dimensionierung der Tulpen und Steigrohre und vor allem Verschiedenheiten in den Membranen (vermutlich Dicke) ergaben große Differenzen in den Ablösungen. Um dem abzuhelfen, bezogen wir bei jedem Rohr alle Ablösungen auf einen Wert aus der betreffenden Versuchsserie, den wir gleich 100 setzten. Die Ergebnisse der ersten Fall- und Steigversuche zeigten Abweichungen, die wohl durch Quellungserscheinungen und Dehnung der frisch aufgespannten, trockenen Membran hervorgerufen wurden. Wir wählten daher die Ablösung des Fallversuches II nach 1 Stunde als Bezugswert für alle übrigen Ablösungen der Fallversuche und entsprechend das Maximum des Steigversuches II für die Resultate der Steigversuche.

Durch diese einfache Rechnung erhielten wir bei den einzelnen Rohren gut untereinander vergleichbare Werte, die die Bildung von Mittelwerten gestatten. Diese wurden in dem folgenden *Schaubild* eingetragen. Hier bedeuten die schraffierten Felder die Werte der Fallversuche nach einer Stunde, die schwarzen Felder die Maxima der Zuckersteigversuche. A bedeutet Zusatz von Allylamin, N von Novalgin; die Zahl darunter gibt die angewandte Konzentration in Prozent an.

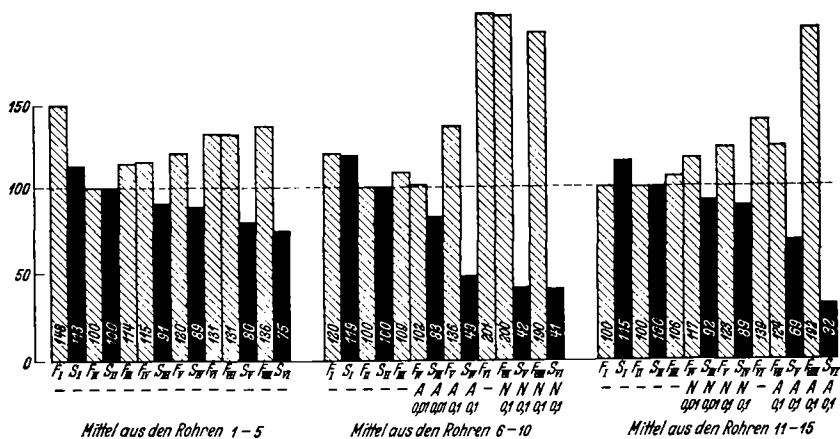


Abb. 3.

Aus dem *Schaubild* läßt sich entnehmen:

In den Rohren 1—5, in denen nur zusatzfreie Versuche hintereinander ausgeführt wurden, nehmen die Werte der Fallversuche nur langsam zu, d. h. die Permeabilität für Wasser steigt etwas, wohl infolge der mechanischen Beanspruchung der Membran beim Entleeren und Füllen. Dementsprechend nehmen die Maxima der Zuckersteigversuche langsam ab,

was für eine geringe Erhöhung der Permeabilität für Zucker spricht. — Die Rohre 6—10 hingegen zeigen eine Erhöhung der Wasserpermeabilität durch Zusatz von Amin bis auf das Doppelte. Anfangs tritt auch hier eine vorübergehende Dichtung durch das Amin ein. Wurden nun die Versuche, die bisher mit Amin liefen, mit Novalgin weitergeführt, dann läßt sich teilweise Aufhebung der durch das Amin bewirkten Schädigung erkennen. In analog ausgeführten Versuchen, in denen nach Aminbehandlung zusatzfreie Versuche ausgeführt worden waren, hatte sich hingegen weitere Permeabilitätserhöhung gezeigt. Die Steigversuche zeigen durch die Aminwirkung ein Absinken der Maxima bis auf die Hälfte; auch hier wird eine weitere Schädigung durch Novalgin aufgehalten.

Die Versuche, die in den Rohren 11—15 bei Gegenwart von Novalgin ausgeführt worden waren zeigen, daß dieses sowohl in 0,01% als auch in 0,1% Lösung ohne sichtbaren Einfluß auf die Membranpermeabilität ist. Werden nun die betreffenden Versuche mit Amin weitergeführt, dann zeigt sich auch hier dessen membranschädigende Wirkung.

Wir finden also in der Abnahme des Steighöhenmaximums ein besonders empfindliches Kriterium für die Schädigung einer Membran.

Bisher wurde ein Novalgin einfluß auf durch Amin geschädigte Membranen in der Weise untersucht, daß Amin und Novalgin nacheinander einwirken gelassen wurden. Über Fallversuche, in welchen wir Amin und Novalgin in verschiedenem Mengenverhältnis gleichzeitig angewendet haben, wurde bereits berichtet; nun mögen ebenso ausgeführte Steigversuche, sämtliche mit 2,5% Zuckerlösung, beschrieben, die Maxima mit denen der zusatzfreien Versuche, sowie mit denen derjenigen Versuche verglichen werden, bei denen Amin allein angewandt worden war. Die Zeichenerklärung in Tabelle 3 bleibt dieselbe wie bisher; unter C₁

Tabelle 3.

Ver- such Nr.	Rohr 1		Rohr 2		Rohr 3		Rohr 4		Rohr 5	
	Zusatz	Maxi- mum	Zusatz	Maxi- mum	Zusatz	Maxi- mum	Zusatz	Maxi- mum	Zusatz	Maxi- mum
I	kein	126	kein	94	kein	72	kein	123	kein	94
II	A $\frac{1}{10}$	71	A $\frac{1}{10}$ N $\frac{1}{10}$	29	A $\frac{1}{100}$ N $\frac{5}{10}$	14	A $\frac{5}{100}$	90	A $\frac{5}{100}$ N $\frac{5}{10}$	34
C	—	44	—	69	—	81	—	27	—	64
III	A $\frac{1}{10}$	25	A $\frac{1}{10}$ N $\frac{1}{10}$	16	A $\frac{1}{10}$ N $\frac{5}{10}$	20	A $\frac{5}{100}$	48	A $\frac{5}{100}$ N $\frac{5}{10}$	55
C	—	65	—	46	—	+ 43	—	47	—	+ 62
C ₁	—	80	—	83	—	72	—	61	—	42

(dazugehörige Werte fett gedruckt) finden sich die perzentuellen Änderungen der Werte des letzten Versuches gegenüber denen des ersten. Es wurde immer ein zusatzfreier Versuch, hierauf 2 Versuche mit den angeführten Zusätzen angestellt.

Ein Vergleich der Röhre 1—3 zeigt folgendes: Zwischen Rohr 1, bei welchem $\frac{1}{10}\%$ Amin allein, und Rohr 2, bei welchem $\frac{1}{10}\%$ Amin und $\frac{1}{10}\%$ Novalgin angewendet worden war, besteht scheinbar kein Unterschied; bei Versuch 2 von Rohr 2 ist die Schädigung sogar größer als bei Versuch 2 von Rohr 1; da bei Rohr 1 in Versuch 3 die Schädigung aber viel stärkere Fortschritte macht als in Versuch 3 von Rohr 2, erhält man schließlich in beiden Reihen denselben Wert für C_1 ; man dürfte wohl bei weiterer Fortführung des Versuches bei Rohr 2 höhere Werte für C_1 erwarten als bei Rohr 1. Deutlich zeigt sich die schädigungshemmende Wirkung des Novalgins erst in höherer Konzentration, bei Vergleich der Röhre 3 und 1: Wieder ist in Versuch 2 von Rohr 3 die Schädigung größer als in Versuch 2 von Rohr 1; nun beginnt aber das Novalgin zu wirken; während die Schädigung in Rohr 1 stark fortschreitet, zeigt sich in Rohr 3 eine starke Verbesserung der Membran, so daß nun der C_1 -Wert von Rohr 3 (— 72) bedeutend geringer ist als der von Rohr 1 (— 80); es ist Besserung um 10% eingetreten. Ein noch günstigeres Bild ergibt ein Vergleich der Röhre 5 und 4, was selbstverständlich ist, da in Rohr 5 die relative Konzentration des Novalgins weiter erhöht wurde: der C_1 -Wert von Rohr 5 (— 42) liegt nun um 31% höher als der von Rohr 4 (— 61). Bei gleichzeitiger Zugabe von Amin und Novalgin zeigt sich also deutlich, daß Novalgin, besonders in höheren Konzentrationen, imstande ist, die schädigende Wirkung des Allylamins auf die Membranen weitgehend abzuschwächen. Mit dieser Art der Versuchsleitung dürfte auch eine quantitative Erfassung der Phänomene sowie eine Klassifizierung und Wertung schädigender und „heilender“ Präparate gelingen. Ob die schädigungshemmende Wirkung des Novalgins gegenüber Allylamin wirklich darauf beruht, daß letzteres die Membranen dichtet, oder ob das Novalgin mit dem Amin in irgend einer Weise reagiert, vielleicht ein wenn auch lockeres Anlagerungsprodukt bildet und auf diese Art das Amin entfernt und so dessen Wirkung auf die Membran schwächt bzw. hemmt, läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht entscheiden. Jedenfalls wäre die Feststellung bedeutsam und interessant, ob ein Präparat, dessen schädigungshemmende Wirkung man festgestellt hat, bloß gegenüber einer bestimmten Gruppe membranschädigender Stoffe wirksam ist oder nicht.

Darüber, wie weit die besprochenen Erscheinungen von p_H abhängen, sind ausführliche Untersuchungen im Gang. Es möge übrigens darauf hingewiesen werden, daß Allylformiat, welches schwach sauer reagiert, den Membranen ebenfalls starke Schädigung zufügt.

Als Abschluß dieses Kapitels mag noch kurz auf folgende Beobachtung hingewiesen werden: Wie oben beschrieben, wurde immer vor jedem Steigversuch ein Fallversuch ausgeführt; hierbei zeigt sich nun folgendes: diejenigen Membranen, die im Fallversuche große Wasserdurchlässigkeit zeigten, erreichen im darauffolgenden Steigversuche eine geringere

Steighöhe als solche Membranen, die geringere Wasserdurchlässigkeit besitzen. Mit anderen Worten: Falltiefe nach einer bestimmten, beliebig gewählten Zeit und Maximum der Steighöhe im darauffolgenden Steigversuche sind reziprok. Bildet man aus dem Werte für die Falltiefe in Zentimeter, nach 1 Stunde, und dem höchsten Stand, den der Meniscus im darauffolgenden Steigversuch (ebenfalls in Zentimeter) mit 5% Zuckerlösung erreicht, das Produkt, so erhält man Zahlen, die in den verschiedenen Versuchen ziemlich konstant bleiben. Es wurden diese Produkte bei 95 Versuchen berechnet und verglichen: davon lagen unter 230 24, zwischen 230 und 270 55, über 270 16 Werte. Im Mittel ergab sich 253. Von der Versuchstemperatur scheint dieses Produkt, wie ein Vergleich von bei 26 bzw. 37° ausgeführten Versuchen ergab, ziemlich unabhängig zu sein. Versuche, in denselben Röhren, jedoch mit bloß 2,5% Zuckerlösung ausgeführt, ergaben als Produkt von Falltiefe nach 1 Stunde und nachfolgendem Steighöhenmaximum, beide in Zentimeter ausgedrückt, einen Wert von 177. Sinkt also die Zuckerkonzentration auf die Hälfte, so tut dies auch das Produkt. Fall- und Steigversuche, letztere mit 5% Zuckerlösung, bei Gegenwart von Novalgin ausgeführt, ergaben im Durchschnitt von 39 Versuchen als Produkt einen Wert von 257. Wurde 2,5% Zuckerlösung verwendet, dann sank das Produkt im Mittel von 8 Versuchen auf 117. Mithin zeigt sich hier kein Einfluß des Novalgins.

Tabelle 4.

Rohr- zucker- Konzentration in %	Produkt			
	ohne Zusatz	bei Gegenwart von		
		Novalgin	Allylamin	
			$\frac{1}{100}$ %	$\frac{1}{10}$ %
5	253	257	229	175
2,5	123	117	---	60

Bei Membranen jedoch, bei denen Fall- und Steigversuch bei Gegenwart von Amin ausgeführt wurde, sank das Produkt auf 229 wenn 0,01% Aminlösung, auf 175 wenn 0,1% Aminlösung angewandt wurde. Eine Zusammenstellung dieser Werte findet sich in Tabelle 4.

Den oben angeführten, vollkommen willkürlich entstandenen Zahlenwerten kommt an sich natürlich keine Bedeutung zu. Bemerkenswert erscheint uns jedoch, daß es gelingt, diesen Membranen, die sich nach den Ergebnissen von Fall- und Steigversuch als oft weitgehend verschieden erwiesen hatten, eine bei Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen ziemlich konstante Größe zuzuordnen zu können.

3. Optische Versuche.

Es ist nun noch, wie dies schon in der Einleitung auseinandergesetzt wurde, zu beweisen, daß in den Fällen, in denen Herabsetzung des Kurvenmaximums gefunden wurde, tatsächlich erhöhter Substanzdurchtritt durch die Membran stattgefunden hat. Es wurden daher die osmotischen Versuche in vielen Fällen nach 20 Stunden abgebrochen, der Zuckergehalt

von Innen- und Außenlösung polarimetrisch bestimmt; vergiftete und unvergiftete Versuche wurden in der Weise verglichen, daß wir aus dem Werte der optischen Drehung in Graden in der Tulpe und aus dem im Außengefäße (das Polarimeterrohr besaß eine Länge von 2 dm) den jeweiligen Quotienten bildeten.

Ein Ansteigen dieses Quotienten bedeutet verringerten, ein Absinken desselben vermehrten Zuckerdurchtritt. Es konnte auf diesem Wege nachgewiesen werden, daß bei Gegenwart von Amin mehr Zucker diffundiert als im zusatzfreien Versuch. Ein Unterschied zwischen zusatzfreien Versuchen und Novalginversuchen konnte nicht festgestellt werden. So fanden wir im Mittel aus 144 Versuchen, die ohne Zusatz, bzw. bei Gegenwart von Novalgin angestellt worden waren, einen Wert von 2,73, für die mit Amin behandelten 70 Versuche jedoch 2,51.

D. Zusammenfassung.

1. In der Einleitung werden die Gedankengänge und Theorien besprochen, welche uns dazu bewegen haben, vorliegende Untersuchungen auszuführen. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß die Toxizität des Eiters durch das Zusammenwirken zweier Komponenten zustande kommt; die leichtflüchtigen Abbauprodukte, vor allem die Amine, sollen die Durchlässigkeit der Membranen erhöhen, und so durch Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen zu Ödembildung, durch Eintritt von Eiweißabbauprodukten (Peptonen) in die Gefäße zu chronischen Peptonvergiftungen Anlaß geben. Es wird nun als Aufgabe gestellt, zu untersuchen, ob diejenigen Substanzen, denen man eine durchlässigkeitssteigernde Wirkung auf Membranen zuschreibt, also vor allem die Amine, diese Wirkung im Modellversuche tatsächlich zeigen; weiters sollte untersucht werden, ob es Stoffe gibt, welche derartig geschädigte Membranen zu verbessern imstande sind bzw. die Wirkung membranschädigender Stoffe abzuschwächen vermögen. Schließlich sollten beide Wirkungen quantitativ erfaßt und eine graduelle Klassifikation beider Substanztypen gefunden werden.

2. Es folgt der Versuchsteil in dem an erster Stelle die verwendeten Membranen beschrieben werden; als Vertreter der membranschädigenden Stoffe fand Allylamin, als Vertreter der schädigungshemmenden Stoffe Novalgin Verwendung; für diese Auswahl und Beschränkung werden die Gründe angegeben. Daran schließt Beschreibung und Erklärung der Methodik, die in Fallversuch, Steigversuch und optischen Versuch zerfällt.

3. Nun werden die Fallversuche beschrieben, als deren Ergebnis aus der beigebrachten Tabelle folgt, daß Allylamin sowie Allylformiat die Durchlässigkeit der Membranen für Wasser stark erhöhen, besonders in höheren Konzentrationen. Werden diese Membranen nach dem Wässern mit Novalgin behandelt, so zeigt sich Hemmung der Schädigung, in manchen Fällen sogar „Ausheilung“.

4. Die Besprechung der Steigversuche beginnt mit der gekürzten Wiedergabe eines Versuchsprotokolles. Es werden 15 Versuche, die zu einer Serie gehören, beschrieben und die Messungsergebnisse unter Mittelwertbildung graphisch aufgezeichnet, wobei auch die kombinierte Anwendung von Fall- und Steigversuch deutlich wird.

5. Ein Vergleich der Änderung der Steighöhenmaxima von Novalgin bzw. Aminversuchen gegenüber zusatzfreien Versuchsreihen ergibt, daß sie sich bei Gegenwart von Novalgin nicht anders verhalten als im zusatzfreien Versuche, bei Zusatz von Allylamin bzw. Allylformiat, jedoch stark absinken und daher als Kriterium einer normalen bzw. einer vergifteten Membran geeignet erscheinen.

6. Betrachtung der Änderung der Steighöhenmaxima bei Versuchen, in denen mit Amin geschädigte Membranen im folgenden bei Gegenwart von Novalgin beobachtet wurden, ergab, daß Novalgin, besonders in höheren Konzentrationen eine schädigungshemmende, in manchen Fällen sogar eine deutlich „heilende“ Wirkung besitzt.

7. Noch deutlicher zeigt sich die Fähigkeit des Novalgins, die schädigende Wirkung des Allylamins weitgehend abzuschwächen bei Betrachtung der Steighöhenmaxima bei solchen Versuchen, bei welchen Amin und Novalgin gleichzeitig angewandt worden waren. Diese membranverbessernde Wirkung steigt dann mit der relativen Novalginkonzentration.

8. Multipliziert man den beim Fallversuche nach 1 Stunde in cm zurückgelegten Weg des Meniscus mit dem beim nachfolgenden Steigversuch mit 5% Rohrzuckerlösung erhaltenen Steighöhenmaximum in cm, so erhält man Zahlen, die für zusatzfreie und Novalginversuche ziemlich konstant sind; Aminzusatz bewirkt hingegen Herabsetzung. Es werden die Eigenschaften dieses Produktes besprochen, dessen Absinken als Zeichen einer Schädigung der Membran anzusehen ist.

9. Wurden verschiedene Steigversuche nach gleicher Zeit unterbrochen und Innen- und Außenlösungen polarimetrisch untersucht, dann ergab sich, daß bei solchen Versuchen, die bei Gegenwart von Amin ausgeführt worden waren, mehr Zucker herausdiffundierte als bei unvergifteten Versuchen, unsere Erklärung der Herabsetzung der Steighöhenmaxima bei vergifteten Versuchen, und umgekehrt die Heranziehung der Steighöhenmaxima als Kriterien des Membranzustandes berechtigt war.