

Uurimused kofeiini toimest konnanahk-membraani ja vere punaliblede läbilaskvusesse.

Dotsent dr. med. V. Vadi.

Tartu Ülikooli hospital-sisehaigustekliiniku juhataja.

Juba W. C. M. Lewis¹⁾ uurimused vees lahustatud mitteelektrolüütide adsorptsioonist veega mittesegatavate vedelikkudega näitasid, et kofeiin vähendab piirpindade pinevust ja seega Gibbs — Thomsoni teoreemi järele positiivselt adsorbeerub, s. t. et ta koondub piirpindadele. Hiljem tegi Osterhout²⁾ oma laminaaria meetodi abil kindlaks, et veekasvude permeaabelsus teatava kontsentratsiooni ja aja vältel väheneb kofeiini mõjul ja NaCl abil suurenenud permeaabelsus võib niisama väheneda.

A. Ellinger, P. Heymann ja G. Klein³⁾ leidsid, et seerumi ultrafiltratsioon suureneb kofeiini lisandamisel; nad tarvitasid selle tõenduseks kahesuguseid katseid. Esiteks suureneb kolloomiumkestas oleva seerumi filtrimisvõime teatava surumise järel peale kofeiini juurdelisamist otsekohe. Seda ei tule nende autorite arvates seletada, mitte kofeiini mõjuga membraanisse, sest selle lisandamisel valgu lahuse asemel suhkru- või gummilahuste juurde ei suurene filtratsioon mitte. Nii peaks arvama, et siin on tegemist valgu dispersiooni astme muutusega. Teiseks võib konnajala läbivoolamiskatsete puhul seerumiga harilikult koeverdeliku üleminekut vereteedesse tähele panna, mida võib seletada sellega, et osmootselt mõjuva valkolluste kontsentratsioon vereteedes on kõrgem, kui koemahlades; kofeiini mõjul väheneb aga see üleminek. Ka siin võisid autorid vastavate katsetega suhkru- ja gummilahustega näidata, et kofeiin toimib seerumisse aga mitte veresoonte-seintesse. Nende katsetega püüdsid Ellinger, Heymann ja Klein näidata, et kofeiin kui diureetik ei toimi mitte neeru veresoonte kaudu, nagu seda O. Loewi⁴⁾ spetsiifilise neeru veresooni laiendava toimega seletada tahab.

Nagu nendest uurimustest näha, on kofeiini mõju looma rakkude läbilaskvusesse veel üsna vähe, pea veel mitte sugugi uuritud. Saadud andmed lasuvad oletada, et kofeiin kui adsorbens (W. C. M. Lewis) võiks toimida raku läbilaskvusesse, kuna Ellinger, Heymann ja Klein'i oletuse järele kofeiin muudab valgu lahuse kui kolloomi dispersiooni kraadi. Sellepärast on tähtis põhjalikumalt uurimise alla võtta kofeiini toimet elava looma raku läbilaskvusesse, seda enam, et kofeiini kui diureetiku toime pole veel lõplikult selgitatud.

Sobieransk'i⁵⁾, Grünwaldi⁶⁾ ja Barcroft'i ja Straubi⁷⁾ uuri-

1) W. C. M. Lewis, Philos. Mag. (6) 15,499 (1908) ja (6) 17,466 (1909), tsit. Höber, Physikal. Chem. d. Zell. u. d. Gewebe, V. Aufl. (1924).

2) Osterhout, Journ. of gen. physiol. 1, 515 (1919).

3) A. Ellinger, P. Heymann ja G. Klein, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 91,1 (1921).

4) O. Loewi, Fleischer, V. E. Henderson ja Alcock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 15 (1905).

5) Sobieranski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35 (1895).

6) Grünwald, ibid., 60 (1909).

7) Barcroft and H. Straub, Journ. of physiol. 41, 145 (1910).

mused on näidata tahtnud, et kofeiin halvab neeru epiteeli tagasi-resorptsiooni funktsiooni ja sellega arvati kofeiini kui diureetiku toimet seletada võivat. R. Schmidt¹⁾, Cushny ja Lambie²⁾ uurimused konna üleelava neeru diureesi üle näitavad ainult, et kofeiin ei toimi siin mitte veresoonte kaudu, jätavad aga kofeiini ekstrarenaalse toime võimaluse lahtiseks küsimuseks. Kofeiini kui diureetiku ekstrarenaalse toime võimalust ei eita ka Barcrofti ja Straubi katsed, mis näitavad, et kofeiini, kusiniku ja naatriumsulfaadi läbi esile kutsutud diureesi ajal tõuseb neeru hapniku tarvitamine kiiresti, kuna keedusoola ja Ringeri lahuse diureesi puhul pole märgata neeru hingamise tõusu.

Kofeiini toime igakülgsed uurimised, eriti füüsikalise-keemilisest seisukohast, raku ja elava membraani läbilaskvusesse võiksid anda teatavat valgust diureesi küsimuse lahendamisel.

Elavate membraanide läbilaskvuse uurimisteks võib pidada õige otstarbekohaseks konnanahk-membraani. Seda on näidanud E. Wertheimeri³⁾ uurimused elektrolüütide ja mitteelektrolüütide lahustega. Etteheide, nagu oleks konnanahal kaitseorgani funktsioon täita ja sellepärast ta ei kõlvata permeaabelsuse uurimisteks, ei leia küllalt põhjendust, kuna konnanahk etendab kõige vähem kaitseorgani osa, palju rohkem aga täidab resorptsiooni-, sekretsiooni- ja respiratsiooniorani ülesandeid. On ju teada, et konnad ei joo vett ja kõik tarvisminev vesi pääseb organismi resorptsiooni teel naha kaudu.

Üksikute rakkude läbilaskvuse uurimiseks tarvitasin ma inimese vere punaliblesid, sest et need Höber⁴⁾ ja E. Wiechmanni⁵⁾ uurimuste järele lubavad vitaalsete värvainete meetodi tarvitamisel selleks kõige lihtsaimad ja kohasemad uurimisvõimalusi.

Metoodika.

Katseteks tarvitati rana temporaria ja esculenta tagumiste jalgade nahka, mida oli võimalik vabastatud tagumistelt jalgadelt ettevaatlikult ära tõmmata, ilma et teda vigastati. Selle järel köideti säärepoolsed otsad kinni ja ülemised otsad klaasilindrikeste külge, mille üks ots oli kinnitamise otstarbel vähe väljapoole pööratud. Tuli igakord hoolega tähele panna, et mõlemad niiviisi saadud naha kotikesed olid ikka ühesuurused. Niiviisi oli võimalik korraga kahte nahkkotti valmistada, mis olid alati ühest ja samast konnast ja umbes ühesuguse mahutuvusega ja nendest ühte katse ja teist kontrolli jaoks tarvitada. Sel teel valmistatud membraanid loputati korralikult füsioloogilises NaCl lahuses (0,65 %) ja nende tihedust katsuti sellega, et neid hoiti teatav aeg õhus, mille puhul oli näha igakord kõige väiksem läbilaskvus. Niisugust ruttu valmistatud elavat membraani võib küll teiste külmavereliste loomade elavate organitega võrrelda ja E. Wertheimeri (l. c.) katsed näitavad, et meil on tõesti elavate membraanidega tegemist, sest surnud membraanid näitavad ko-

1) R. Schmidt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 95, 267 (1922).

2) Cushny a. Lambie, Journ. of. physiol. 55, 276 (1921).

3) E. Wertheimer, Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. (1923).

4) R. Höber u. A. Memmesheimer, Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 198, 564 (1923).

5) E. Wiechmann, ibid., 189, 109 (1921); ibid. 194, 435 (1922).

guni teistsuguseid omadusi läbilaskvuses, kui elavad. Ka E. Abderhalden'i ja E. Wertheimer'i¹⁾ katsed, mille järele elavate membraanide tunnuseks tuleb arvata selgesti mõõdetavat O_2 = tarvitamist, kuna surnud nahk tunduvat O_2 hulka mitte enam ei tarvita, kinnitavad eelkirjeldatud membraanide elusat seisundit.

Niivisi valmistatud membraanid, mis mahutavad enesesse 3—5 ksm. vedelikku, asetatakse sellekohastesse välisvedelikuga täidetud väikestesse klaasilindritesse nõndaviisi, et membraankotikesed ripuvad välisvedelikus vabalt ja välis- kui ka sisevedeliku pinnad seisavad enamvähem ühekõrgusel. Nendel tingimustel ei või isotooniliste lahuste tarvitamisel osmootses rõhumises mõlemalpool membraani suuri kõikumisi ega ka lahkuminekuid ette tulla. Et võimalikult füsioloogilisi tingimusi alal hoida, tarvitasin ma välisvedelikuks ikka füsioloogilist NaCl lahust (0,65 %), kuna sisevedeliku koostist tuli muuta, mis iga üksiku katse juures täpsamalt tähendatud. Koffeiini lahus 1:1000 füsiol. NaCl või veega pipetiti mitmesuguses hulgas täpsalt uurida olevatele vedelikudele juurde, nii et koffeiini doosimist oli ikka võimalik kindlasti läbi viia. Läbilaskvuse suhtes uuriti järgmised vitaalsed värvid: patentblau (Grübler), rhodamin (Grübler) ja methylenblau rectif. (Grübler), kontsentratsioonides 1:2500 kuni 1:5000—0,65% NaCl või aq. dest. peale ja kobarsuhkur-füsioloogilise NaCl lahusele isotoonilises — 3,15% lahuses mitmesuguses vahekorras füsioloogilise NaCl lahusega. Kõik uurimiseks tarvitatud vedelikud pipetiti igakord õigelt, nii et alati oli võimalik ühesuguste hulkadega töötada. Niisama oli ka välisvedeliku hulk alati ühesugune — 30 ksm. Suhkru määramine viidi alati Willstätter'i mikrometoodilise modifikatsiooni järele läbi.

Konnanahk-membraani läbilaskvust uuriti mõlemalt poolt. Ümberpööratud katse tähendab, et naha sisemine pool on pööratud väljapoole; normaalne katse tähendab, et nahkmembraan on loomulikult seisundis. Kõik katsed võeti toatemperatuuril (18° C) ette. Iga katsete grupi kohta tehti korvavaid katseid, milledest ainult osa avaldatakse. Katsed korraldati nii, et iga katsega käis kaasas üks kontrollkatse ilma koffeiinita.

Katsed.

Katse 2. Seespool — 2 ksm. rhodamin'i lahust (1/2000) + 1 ksm. kofeiini lahust (1/1000) 0,65% NaCl-is; kontroll — 2 ksm. rhodamin'i + 1 ksm. 0,65% NaCl. Väljaspool — 30 ks. 0,65% NaCl lahust. Normaalne katse. R. temporaria.

Värvaine väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	+
3/4	+	+++
2	+	++++

Katse 3. Korraldatud nagu katse 2.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
3/4	0	0
1	0	+
2	+	++
4	++	+++

1) E. Abderhalden u. E. Wertheimer, Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 191, 258 (1921).

Katse 4. Umberpööratud katse — korraldatud nagu katse 2.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
1	0	0
2	0	0
6	0	0
16	+	+

Katse 5. Umberpööratud katse — korraldatud nagu katse 2.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
1	0	0
4	0	0
17	jäljed	jäljed

Katse 10. Normaalne katse. Seespool — 2 ksm. methylenblau extra (1/2000) + 1 ksm. kofeiini (1/1000) 0,65% NaCl lahustatud. Kontroll — 2 ksm. methyleenblau extra + 1 ksm. 0,65% NaCl. Väljaspool 30 ksm. 0,65% NaCl. Rana temporaria.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
1	0	+
2	+	+++
6	+++	++++

Katse 12. Umberpööratud katse korraldatud nagu katse 10. Rana temporaria.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
2	0	0
6	0	0
16	jäljed	jäljed

Katse 11. Normaalne katse korraldatud nagu katse 10. Rana esculenta.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
2	0	0
4	0	jäljed
16	jäljed	+

Katse 13. Umberpööratud katse, korraldatud nagu katse 10. Rana temporaria.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
2	0	0
4	0	0
17	+	+

Katse 14. Normaalne katse. Seespool — 2 ksm. patentblau (1/1000) 0,65% NaCl lahuses + 1 ksm. kofeiini (1/1000) aq. dest. lahuses. Kontroll — 2 ksm. patentblau (1/1000) 0,65% NaCl lahuses + 1 ksm. aq. dest. Väljaspool — 30 ksm. 0,65% NaCl.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
2	0	+
4	jäljed	+++
15	+++	++++

Katse 16. Umberpööratud katse — korraldatud nagu katse 14.

Värv väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
1/2	0	0
1	0	0
2	+	+++
6	+++	++++

Käsitletud katsetest on näha, et kofeiin toimib konnanahk-membraani värvainete läbilaskvusesse halvavalt. Iseäranis selgesti näeme seda toimet normaalses katsetes rhodamin'i ja methylenblau'ga. Mõlemad värvid on leeliselised ja meie uurimused on siin täiesti kokkukõlas E. Wertheimer'i (l. c.) andmetega, mille järele leeliseliste värvainete läbilaskvus konnanahk-membraanis on võimalik seestpoolt väljapoole, kuna ümberpöördult on läbilaskvus peaaegu 0.

Meie katsetest on näha, et leeliselised värvained ka ümberpööratud katsetel membraanist läbi lähevad, kuid seda läbilaskvust oli võimalik kindlaks teha alles 16 tunni järel. E. Wertheimer'i arvates muutub teatava aja järel iga membraan läbilaskvaks, ei määra aga aega ära, kuna seda läbilaskvust füsioloogilistest piiridest väljaspool lugeda tuleb, sest et membraan kaotab oma elulised omadused. Normaalsel katsetel näeme, et värvained kontrollkatsetes juba esimese tunni vältel membraanist läbi tulid, kuna kofeiini juuresolekul see läbilaskvus alles teise tunni järel nähtavale tuleb. Patentblau katsetel, kus värvaine läbilaskvus mõlemapoolne, näeme kofeiini halvavat toimet selgesti mõlemate membraani poolte peale. Meie katsete järele ei ole aga leeliseliste värvide läbilaskvuse halvamist kofeiini toimel väljaspoolt sissepoole mitte võimalik kindlaks teha, sest et siin läbilaskvus üsna väikene on.

Ettetoodud katsed näitavad üldiselt, et kofeiin kui mitte-elektrolüüt takistab läbilaskvust konnanahk-membraanis leeliselistel ja nõrga-happelistel vitaalsetel värvainetel. Missuguste füüsikaliste muutustega on siin membraani pinnal tegemist, ei või nende lühikeste katsete põhjal mitte otsustada. Ka ei või nende katsete põhjal, kui meil on kogu aeg füsioloogilise keedusoola lahustega tegemist, otsustada, mil viisil toimib siin kofeiin läbilaskvusesse, või kui palju Loebi¹⁾ n. n. „soolaefekt“ värvainete läbilaskvust edustab. Sellepärast oli huvitav edasi katseid nii korraldada, et võimalik oleks kindlaks teha, kuidas toimib kofeiin mitteelektrolüütilises lahuses mitteelektrolüütide läbilaskvusesse. Selleks valiti kobarsuhkur füsioloogilisele keedusoolale isotoonilises 3,15% lahuses. Kobarsuhkru kohta on E. Wertheimer'i (l. c.) uurimistest teada, et talle on omapärane n. n. vastupidine „soolaefekt“. E. Wertheimer'i järele toimib juba üsna nõrk elektrolüütiline lahus takistavalt kobarsuhkru läbilaskvusesse konnanahk-membraanist, iseäranis sel tingimisel kui elektrolüütiline lahus membraani seespool sisaldub, kuna elektrolüüdi mõju väljaspool membraani vähema tähtsusega on.

Meie järgmised katsed on nii korraldatud, et seespool membraani füsioloogilisele lahusele isotooniline 3,15% kobarsuhkru lahus + $\frac{1}{3}$ 0,65% NaCl lahust või $\frac{1}{3}$ kofeiini lahust ($\frac{1}{1000}$) 0,65% NaCl lahustatud ja väljaspool membraani oli tarvitusel 30 ksm. 0,65% NaCl lahust. Niisuguse korralduse puhul loodi kobarsuhkru läbipääsemiseks membraanist võrdlemisi ebasoodsad tingimused, sest et siin oli oodata n. n. vastupidist soola efekti ja suhkur õieti E. Wertheimer'i uurimuste järele ei lähe niisugustel tingimustel pea sugugi konnanaha membraanist läbi. Suhkru määramiseks tarvitati üsna täpsat Willstätter'i mikrometodit ja ei lepitud mitte ainult reduktsiooni prooviga.

Katsed kobarsuhkruga.

Katse	Suhkru hulk mg. väljaspool tunnelide järele	Katse	Kontroll
Katse 21. Normaalne katse. Seespool — 2 ksm. 3,15% kobarsuhkru lahust + 1 ksm. kofeiini ($\frac{1}{1000}$) 0,65% NaCl lahustatud; väljaspool — 30 ksm. 0,65% NaCl lahust. Kontroll: seespool — 2 ksm. 3,15% kobarsuhkru lahust + 1 ksm. 0,65% NaCl lahust; väljaspool — 30 ksm. 0,65% NaCl lahust. Rana temporaria.	17	2,79	3,83

1) J. Loeb, Journ. of biol. chem., 27, 339, 353 ja 363 (1916).

Katse 22. Normaalne katse, korraldatud nagu katse 21. Rana temporaria.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
3 ¹ / ₂	0	0
18	2,45	2,70

Katse 23. Normaalne katse, korraldatud nagu katse 21. Rana esculenta.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
18	1,13	1,99

Katse 24. Normaalne katse, korraldatud nagu katse 21. Rana esculenta.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
16	0	0,50

Katse 31. Normaalne katse. Seespool — 2 ksm. 3,15% kobarsuhkru lahus + 1 ksm. kofeiini (1/1000) aq. dest. lahustatud; väljaspool 30 ksm. aq. dest. Kontroll: seesp. — 2 ksm. 3,15% kobarsuhkru lahus + 1 ksm. aq. dest.; väljaspool — 30 ksm. aq. dest. Rana esculenta.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
2	0	0
6	1,70	1,85

Katse 28. Überpööratud katse, korraldatud nagu katse 21. Rana temporaria.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
4	1,00	2,10

Katse 29. Überpööratud katse, korraldatud nagu eelmine.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
16	1,90	2,60

Katse 35. Normaalne katse, korraldatud nagu eelmine katse 31. Rana temporaria.

Suhkru hulk mg. väljaspool tundide järele	Katse	Kontroll
20	2,80	3,00

Ka nendest katsetest näeme, et kofeiin, kuigi võrdlemisi üsna väiksel määral, toimib takistavalt kobarsuhkru läbipääsemisesse konnanahk-membraanist. Kaks viimast ettetoodud katset näitavad, et kobarsuhkru läbipääsemine mitte-elektrolüütilises lahuses on võrdlemisi suurem, kui NaCl sisaldavas lahuses. Kuid ka NaCl sisaldavas lahuses ei ole kobarsuhkru läbipääsemine, nagu Wertheimer seda arvab, peaaegu 0, vaid täpsama suhkru määramise meetodiga oli nüüd võimalik kindlaks teha, et see mitte päris õige pole. 16—18 tunni vältel läks meie katsetel umbes 2,5 % kogu suhkru hulgast membraanist läbi. Kofeiini toime läbilaskvusesse paistab küll üsna väiksem olevat, kuid et suuremal jaol katsetest tuli see takistav toime ikka ühesuguselt nähtavale, peab arvama, et siin on tegemist kofeiini läbilaskvust halvava toimega.

Iseäranis tähelepanemistväärne on, et überpööratud katsetel kobarsuhkru läbipääsemine on nähtavasti suurem kui normaalsetel katsetel, kuna kofeiini toime

tuli ka siin ühesuguselt teiste katsetega nähtavale. Niisama on ka katsetel 31 ja 35 mitteelektrolüütiliste lahustega kofeiini takistavat toimet näha, kuid see toime paistab siin siiski vähem olevat, kui teistel katsetel elektrilüütiliste lahustega. Viimastel katsetel on meil õieti kahe mitteelektrolüütilise olluse toimega elavasse membraanisse tegemist ja iseäranis tähtis oleks siin permeaabelsuse küsimuse uurimisel põhjalikumalt jälgida muutusi niisuguses keskkonnas, kus n. n. soolaefekt (J. Loeb) ja Haffneri¹⁾ H-ioonide mõju stroomade tihenemise peale pea täiesti puuduvad.

Kofeiini permeaabelsust vähendavat toimet konnanahk-membraanisse ei ole võimalik nende lühikeste katsete põhjal seletada, kuid üldiselt peab oletama, et ka siin peaks olema kofeiini toime analoogiline teistele mitteelektrolüütilistele ainetele nagu glütseriin ja kusiinik. Pauli ja Rona²⁾, niisama Bechhold ja Ziegleri³⁾ uurimuste järele toimivad mitteelektrolüüdid arvatavasti isenesest takistavalt läbilaskvusesse ilma et seal elektrolüütide puudumine iseäranis tähtsaks mõjuriks pruugiks olla. Ka viimase aja uurimised H. Rhode⁴⁾ poolt lubavad oletada, et meil mitteelektrolüütide puhul (suhkur) on tegemist läbilaskva pinna tihendava mõjuga. Rhode leidis nimelt, et kobarsuhkru lahusega pestud vere punalibled tagant järele alkaloidide ja ammoonsoolade hemolüütilisele mõjule palju vastupidavamaks muutuvad, tähendab, et siin peab olema tegemist küll läbilaskva verelible pinna tihkenemisega.

Niisama tähtis oleks edasi uurida kofeiini toimet elektrolüütide (anioonide ja katioonide) läbipääsemise kohta elavast läbilaskvast membraanist ja kvantitatiivselt kindlaks teha nende läbipääsemist mitmesuguste kofeiini dooside puhul.

Käesolevad katsed pidid välistel põhjustel pooleli jääma ja sellepärast ei ole saadud andmete põhjal mitte võimalik lõplikke järeldusi kofeiini permeaabelsust vähendava toime ega selle teoreetilise seletuse kohta teha.

Kofeiini mõju vere punaliblede läbilaskvusesse.

Edasi oli tähtis kindlaks teha kofeiini toimet üksiku raku plasmakesta läbilaskvusesse. Et võimalikult lihtsamates tingimustes seda toimet jälgida, valiti selleks punalibled. R. Höber'i, A. Memmesheimeri⁵⁾ ja E. Wiechmanni⁶⁾ uurimustest on teada, et kobarsuhkur ja mõned alkaloidid-digifoliin, strofantiin punalible permeaabelsust leeliseliste vitaalsete värvainete ja broomiiooni suhtes vähendavad. H. Höber ja A. Memmesheimer seletasid seda nähtust J. Loeb'i soolaefekti kasuks. Nad näitasid, et isotooniline kobarsuhkru lahus (10,1%) ja 0,9% NaCl lahus vahekorras 1:2 veel punaliblede läbilaskvust vitaalsetele värvainetele vähendab, kuna vahekorras 1:3 ei ole enam võimalik läbilaskvuse vähenemist kindlaks teha.

Juba eelmiste katsete põhjal konnanahk-membraaniga võib oletada, et

- 1) Haffner, Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 196, 15 (1922).
- 2) Pauli ja Rona, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 2,1 (1902).
- 3) Bechhold ja Ziegler, Zeitschr. f. physikal. Chemie, 56, 105 (1906).
- 4) H. Rhode, Biochem. Zeitschr., 131, 560 (1922).
- 5) R. Höber ja A. Memmesheimer, Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol. 198, 564 (1923).
- 6) E. Wiechmann, ibid., 194, 435 (1922).

koffeiin võib vähendada niisama punaliblede läbilaskvust värvainetele, ja selle uurimiseks võeti rida katseid ette, mis oleksid lubanud enam-vähem füsioloogilistel tingimustel kofeiini toimet kindlaks teha.

Välistel põhjustel pidid ka need katsed esialgu pooleli jääma. Avaldan siin ainult ühe osa nendest, mis näitavad, et kofeiini toime ka punalibledesse on sarnane mõjuga konnanahk-membraani läbilaskvusesse.

M e t o o d i k a.

Katsed korraldati järgmiselt: defibriinitud inimese veri täideti à 10 ksm (täpsalt pipetitult) gradueeritud sentrifuugi klaasidesse (15 ksm. mahutavusega) ja sentrifugeeriti; siis pipetiti ettevaatlikult seerum pealt ära, nii et nüüd gradueeritud klaasidesse enam-vähem ühepalju punaliblesid jäi. Nüüd pesti need verelibled 2—3 korda 0,85% NaCl lahusega ära (igakord 8 ksm. 0,85% NaCl selleks tarvitades). Lõpuks täideti sentrifugiklaasid vastavalt 0,85% NaCl lahuse, kofeiini lahuse (1:1000 0,85% NaCl peale) ja värvainega, või kontrollkatsetes vastavalt füsioloogilise NaCl lahuse ja värvainega. Iga üksik lahus pipetiti selle juures täpsalt. Siis loksutati see kõik hästi segi ja lasti 2 tundi toatemperatuuris seista, sentrifugeeriti jällegi ja võrreldi pealseisev vedelik, mis pidi alati selge olema, sellekohaste värvainete lahustega mitmesuguses kontsentratsioonis.

Värvainetest tarvitati leeliselised värvained rhodamin ja methylenblau rectif. (Grübleri vabrikust) kontsentratsioonis — 1:5000—0,85% NaCl peale.

Järgmine tabel sisaldab ühe osa nendest katsetest.

T a b e l.

Värvaine 1/5000 NaCl 0,85% ksm.	0,85% NaCl ksm.	Kofeiin 1/1000 NaCl 0,85% ksm.	Värvi intens.		Missugune värv
			Katse	Kontroll	
1	3	3	+++	++	rhodamin
1	4	2	++	+	"
1	5	2	+	+	"
1	3	3	++	+	methylenblau
1	4	2	++	+	"
1	5	1	+	+	"

Ka nendest katsetest on näha, et kofeiin 0,043% lahusega vähendab toatemperatuuris vere punaliblede läbilaskvust vitaalsetele värvainetele, kuna nõrgemate kontsentratsioonide puhul tuleb see toime vähem selgelt nähtavale. Muidugi on need katsed liiga väikearvulised, et siin lõplikku otsust teha. Edaspidised täiendavad uurimused vastupidises sihis, nimelt, kuidas toimib kofeiin hemolüüsisse hüpotooniliste lahustena, aitaks tähtsalt selgitada kofeiini toimet vereliblede läbilaskvusesse. Selles sihis on algatusel rida uusi katseid selgitamata jäänud küsimuste lahendamiseks.

K o k k u v ö t e.

1. Kofeiin 0,033% lahusega halvab konnanahk-membraani läbilaskvust vitaalsetele värvainetele. See toime tuleb juba esimese tunni jooksul nähtavale

ja on nii seespoolt väljaspoole membraani kui ka ümberpöördult, väljaspoolt sissepoole, olemas.

2. Niisama halvab kofeiin ka kobarsuhkru läbipääsemist konnanahk-membraanist.

3. Vastupidine „soolaefekt“ kobarsuhkru läbipääsemises konnanahk-membraanist tuli ka meie katsetes nähtavale; kuid E. Wertheimer'i tõendust, nagu oleks kobarsuhkru läbipääsemine elektrolüütilises meediumis täiesti 0, ei või meie oma katsete põhjal mitte kinnitada. 16 tunni järel pääseb keskmiselt ikka kuni 2,5 % suhkrut läbi membraani.

4. Rana temporaria nahk-membraanil on üldiselt suurem läbilaskvuse võime kui rana esculenta omal.

5. Kofeiin 0,33—0,43 % lahusena halvab vere punaliblede läbilaskvust leeliselistele vitaalsetele värvainetele elektrolüütilises keskkonnas.

Lõpuks pean oma kohuseks siinkohal tänada härra prof. W. His'i, kelle kliinikus mul võimalik oli käesolevat tööd läbi viia, niisama laboratooriumi juhatajat ülemarst dr. H. Petow'i ja kolleegi dr. med. K. Grassheim'i, kes mulle igatpidi lahkelt töö juures abiks olid.

* * *

Deutsches Referat.

Dr. med. V. Vadi: Untersuchungen über die Wirkung des Coffeins auf die Durchlässigkeit der Froschhautmembran und der roten Blutkörperchen.

Vrf. hat Versuchsreihen zur Klärung der benannten Fragen angestellt und kommt auf Grund derselben zu folgenden Schlüssen:

1) Coffein in 0,33% Lösung paralyisiert die Durchlässigkeit der Froschhautmembran für vitale Farbstoffe. Diese Wirkung tritt schon innerhalb der ersten Stunde auf und ist sowohl in der Richtung von innen nach aussen durch die Membran, als auch in umgekehrter Richtung nachzuweisen.

2) Gleicherweise paralyisiert Coffein auch die Durchlässigkeit der Froschhautmembran für Traubenzucker.

3) Der entgegengesetzte „Salzeffekt“ im Durchtritt des Traubenzuckers durch die Froschhautmembran trat auch in unseren Versuchen auf; jedoch können wir auf Grund derselben die Annahme E. Wertheimers, es wäre der Durchtritt des Traubenzuckers im elektrolytischen Medium gleich Null, nicht bestätigen. Innerhalb von 16 Stunden tritt immerhin in Mittel bis zu 2,5% des Traubenzuckers durch die Membran.

4) Die Hautmembran der Rana temporaria besitzt im allgemeinen ein grösseres Durchlässigkeitsvermögen, wie diejenige der Rana esculenta.

5) Coffein in 0,33—0,43% Lösungen paralyisiert die Durchlässigkeit der roten Blutkörperchen für alkalische vitale Farbstoffe im elektrolytischen Medium.