

Ueber Membranen¹⁾.

Von

HEINRICH ZANGGER.

Die Bedeutung der Membranen für die gesamte Biologie ist jedem evident, der sich vorstellt, dass durch die Membranen die Zellen von einander abgegrenzt werden und ebenso die einzelnen Organe, sodass alles, was in den tierischen und pflanzlichen Körper hineingeht, Membranen passieren muss. Also wird der Inhalt des Organismus von den Membranen ausgewählt.

Der Organismus selber besteht in jedem Moment nur aus solchen Bestandteilen, die durch die Membranen nicht hinaustreten können. — Die chemischen Prozesse, die das Leben erhalten, sind ihrerseits vollständig abhängig in ihrem zeitlichen Verlauf von den Membranen, indem die Substanzen, die reagieren sollen, durch die Membran hindurch in die Zelle hinein gelangen müssen, d. h. an die Stellen, wo sie mit Hilfe bestimmter Fermente mit andern Stoffen in Reaktion treten können. Die Reaktion würde aber bald still stehen, wenn nicht ein Teil der Reaktionsprodukte durch die Membran nach aussen abdiffundieren würde.

Was nicht durch die Membranen von aussen durchtreten kann, bleibt körperfremd, bekommt mit den Lebensprozessen keinen Kontakt. Die normale, typische Permeabilität der Membranen ist also Voraussetzung der normalen Lebensfunktionen. Dauernd veränderte Permeabilität der Membranen bedeutet Pathologie, pathologischen Stoffwechsel.

Ich versuche das wichtige Problem des Stoffaustausches von neueren Gesichtspunkten aus einmal einheitlich unter einen Oberbegriff

¹⁾ Nach dem auf die Maisitzung (1906) der Naturforschergesellschaft angekündigten Vortrag und der Vorlesung über physikalische Chemie in der Pathologie Sommer 1905 und 1906. Die Argumente aus Experimenten und literarischen Belege zu diesen Ausführungen mussten aus äusseren Gründen auf das folgende Heft verschoben werden.

zu fassen, während bis jetzt nach dem Vorbild der physikalischen Lehrbücher die physikalischen Tatsachen, soweit sie erwähnt, unter vielen Titeln zerstreut sind, wie Lösung, Diffusion, Cohesion, Adhaesion, Absorption, Mischbarkeit, Filtration, Capillarität, Dialyse, Osmose, Suspension, Colloide, Funktionen der Oberflächenspannung, Dicke von trennenden, resp. wirksamen Schichten etc.

Die Beschäftigung mit den Colloiden etc. die letzten fünf Jahre haben mir klar gemacht, dass eine rationelle Anwendung der physikalischen Chemie auf die biologischen und medizinischen Probleme zur Voraussetzung hat, dass festgestellt werde, inwieweit alle die oben angeführten Begriffe bei den Funktionen der Membranen eine Rolle spielen.

Der biologisch wichtigste Anteil von allen diesen physikalischen Begriffen liegt in der Eigenart und Veränderlichkeit der Membranen und das ist in der speziellen, fast unbeachteten Tatsache begründet, dass die Membranen aus Colloiden aufgebaut, denn neben den halbflüssigen und flüssigen Protoplasma und Fermenten sind die Membranen die hauptsächlichsten und zwar festen Colloide, die das Wesen und die Struktur der lebenden Organismen bedingen.

Ich möchte nun in den Hauptzügen festlegen, was die Membranen eigentlich sind, was zu einer Membran gehört, wie und unter was für Bedingungen sie sich verändert, wie sie entsteht und wie sie sich auflöst und was für Erscheinungen den Veränderungen in bezug auf die Funktion parallel gehen müssen.

Die Membranen sind schichtenförmig ausgedehnte feste Colloide, die in den Lebewesen Oberflächen begrenzen und die auch in diesem Zustand den Colloid-Gesetzen gehorchen.

1. Sie sind beeinflussbar durch Electrolyte, Cristalloide, Colloide, Temperatur und deren Kombinationen.
2. Sie sind für die empfangenen Eindrücke impressionsfähig, d. h. eine Membran trägt sehr oft für immer Spuren ihrer frühern Verwendung mit sich.

Die Membranen zeigen ihre Eigenschaften nur in Verbindung mit bestimmten Flüssigkeiten (wie die Colloide überhaupt). Die Membran bleibt nur bestehen, wenn sie sich in der Flüssigkeit nicht löst, aber die Flüssigkeit ohne wesentliche Veränderung durch sich durchtreten lässt.

Die Membran ist in bezug auf die in Flüssigkeit gelösten Substanzen ein Separator spezifischer Art. Die einen Substanzen lässt sie durchtreten, die andern hält sie mehr oder weniger zurück, und je nach der Art der durchtretenden Substanz treten Veränderungen in der Membran auf und Vorgänge verschiedener Art in dem ganzen Diffusionssystem.

Electrolyte erzeugen immer eine Potenzial-Differenz, weil die Ionen von den Membranen ungleich aufgehalten werden, resp. anders als in den lösenden Medien. (Ostwald.)

Andere Cristalloide, die durchtreten, verändern vorübergehend, d. h. für die Dauer ihrer Anwesenheit, die Membran in dem Sinn, dass sie auch für weitere Stoffe leichter durchlässig wird und zwar auch für colloidale Substanzen (Fermente), besonders bei Aenderung der Reaktion.

Die Membranen können aber imprägniert und dauernd verändert werden durch andere Substanzen, die ihr ein vollständig anderes Verhalten gegenüber diffundierenden Flüssigkeiten und Lösungen aufzwingt, z. B. durch Lecithin, Cholesterin, Fette etc.

Viele Stoffe sind also im stande, die Permeabilitäts-Verhältnisse zu verschieben durch ihre Anwesenheit in der Membran, die aber, sobald sie durch andere Stoffe ersetzt werden, verschwinden, andere bedingen eine dauernde oft tief greifende Veränderung, besonders wenn sie von ausgeprägtem elektrischem Charakter sind.

Das Wesentliche an den Membranen sind folgende drei Hauptpunkte:

I. Ihre colloidale Struktur und Festigkeit.

Sie bestehen aus Colloiden mit allen Eigenschaften, die aber in jeder Richtung weniger empfindlich sind, als die flüssigen Colloide, und über die Beziehung zur Flüssigkeit ist dasselbe zu betonen wie bei den flüssigen Colloiden: Die Eigenschaften der Membranen sind ebenfalls abhängige Funktionen der Beziehungen von Membran und der Flüssigkeit, mit der die Membran ein System bildet, also

II. ferner ihr elektives Lösungsvermögen = Permeabilität.

Sie lassen Flüssigkeiten durch sich durchtreten, ohne sich wesentlich zu verändern, und zwar speziell diejenigen, aus denen heraus sie entstanden sind, und Flüssigkeiten, mit denen diese mischbar sind, sogar andere, sobald sie die Membran zu netzen vermögen. Substanzen, die mit diesen Flüssigkeiten durchtreten, verändern die Membran vorübergehend oder dauernd, indem

- a) die Electrolyte immer ein elektrisches Feld schaffen, zwischen den beiden Seiten der Membran, und ferner besonders Ionen und Veränderung der Reaktion den Zustand und die Permeabilität verändern, selbst für Colloide.
- b) Durchtretende andere gelöste Cristalloide erhöhen die Durchlässigkeit für ihnen verwandte Substanzen.
- c) Colloide elektrisch entgegengesetzten Zeichens können sich auf der Membran niederschlagen, sie verdichten (gerben). Elektrisch gleiche Colloide können besonders zusammen mit Aenderung der

Reaktion und Cristalloiden (Harnstoff und Electrolyten) die Membran direkt lösen, also

III. Ihre Veränderlichkeit in bezug auf Permeabilität, in bezug auf Struktur und Quellungsgrad.

Auf diesen drei Membran-Eigenschaften baut sich die grosse Zahl der Lebenserscheinungen auf, oder sie sind indirekt durch diese beeinflusst.

Kann man den Charakter des Colloidalzustandes in Form der Membranen von einer andern Seite untersuchen, bringen sie bestimmte Eigenschaften infolge der Festigkeit zum isolierten Ausdruck, sind sie weniger abhängig von der Flüssigkeit etc. als im flüssigen colloidalen Zustand?

Ueber die Lokalisation, Entstehung, Struktur und Existenzbedingungen der Membranen.

Seit die Oberflächenspannungen untersucht werden, ist von Physikern bemerkt worden, dass sich diese Grösse in kurzer Zeit verändert — und zwar regelmässig abnimmt —. Dieselben Autoren (spez. Plateau) haben dann bemerkt, dass diese Veränderung von Verunreinigung der Flüssigkeit herrührt, die sich in der Oberfläche ansammelt, und sie haben dann nach Substanzen gesucht, die diese herabsetzende Eigenschaft in maximaler Weise haben (Marangoni, Dupré, Quincke, Rayleigh, Thoulet, Röntgen, Schütt etc.), oder sie versuchten durch beständige Erneuerung der Oberfläche diese Veränderung zu vermeiden. Als Ursache dieser Herabsetzung stellte sich heraus, dass sich fremde Stoffe, da, wo Oberflächenspannungen auftreten, konzentrieren, und sobald sie stabiler colloidalen Art sind, sich zu Häutchen vereinigen. Gibbs Trans. Connect. Academy Vol. III 1874—1878 108,343. Naegeli, Bayr. Akad. der Wissensch. Math. Phys. Kl. XIII. 156. 1880. Klauder, Archiv f. Path. u. Pharmak. XX. 416. 1886 u. a.

Diese Beobachtungen wurden häufig gemacht. Man ging aber hauptsächlich darauf hinaus, die Oberflächenspannung zu bestimmen, und erst in den letzten Jahren wurden diese Oberflächenhäutchen systematisch untersucht und auf deren Bedeutung für die Biologie hingewiesen.

Die physikalisch-chemische Richtung der physiologischen Forschung war aber, hauptsächlich seitdem die Fermente isoliert werden konnten (spez. seit Buchner), durch quantitative und qualitative Untersuchungen dieser einen Seite der dem Leben eigentümliche Prozesse, beschäftigt und mit dem direkt mit den Fermenten zusammenhängenden, colloidalen Zustand des Protoplasmas.

Nur wenige isoliert arbeitende Autoren haben die früher diskutierte Frage der Membranen, d. h. der Diffusion von und zu den Fermenten und der sie begleitenden Erscheinungen, untersucht.

Diese Frage bekommt in dem Moment eine ganz andere Beleuchtung, wo zielbewusst gesagt werden kann, dass die Membranen feste Colloide sind von flächenhafter Ausdehnung, und dass die Colloid-Gesetze modifizierter Art auf sie anwendbar sind, ja, dass sie Aufklärungen über strukturelle Eigentümlichkeiten der Colloide im allgemeinen zu geben imstande sind.

Die Entstehung und die Struktur der Membranen aus Flüssigkeiten mit Colloiden geht besonders aus Untersuchungen von Ramsden, Dévaux, Metcalf hervor, die bewiesen haben, dass auch bei sehr geringen Konzentrationen Oberflächenhäutchen entstehen und zwar ohne weitere Kräfte, die sonst Colloide vom Lösungsmittel abtrennen, wie Electrolyte, Temperaturverschiebungen, Mischung des Solvens mit andern Flüssigkeiten. (Vergl. Gibbs.)

Die Membranen entstehen also ohne plötzlich veränderte Bedingungen, sondern aus den in den Organismen etc. vorliegenden Verbindungen und Konstellationen heraus, als eine Formation des Colloidgehaltes und der Grenzflächenkräfte und vor allem der Zeit (oft im Anschluss an bestehende Membranen).

Membranen entstehen nur an den Stellen, wo zwischen zwei Medien Oberflächenspannungen, Oberflächendrucke auftreten, und wo sich in der einen und andern Flüssigkeit grossmolekulare Substanzen in beweglichem Zustand (gelöst) befinden, die, sobald sie in die Oberfläche treten, die Oberflächenspannung heruntersetzen.

Die Membranen werden also lokalisiert und geschaffen durch die Oberflächenspannung, und die Oberflächenspannungen werden so lange die Tendenz haben, in sich Substanzen zu kondensieren und konzentrieren, bis die Spannung ein Minimum erreicht hat, also die Medien in einer bestimmten bis heute in ihrem Wesen nicht bekannten Art und Weise getrennt sind.

Diese Membranen sind also bei ruhiger Oberfläche und ruhigen Medien im Entstehungsmoment beständig, können aber unter Umständen wieder in Lösung gebracht werden. Dauernde Ruhe und starke Konzentration bringt die Funktion der Zeit konzentrierten Colloiden gegenüber in dem Sinn zur Geltung, dass sie unlöslich werden, also sich fester unter sich verbinden, und da sie eben nur in ganz dünnen Schichten in dieser Konzentration vorliegen, entstehen Membranen.

Ueber die Struktur und die mechanischen Eigentümlichkeiten

haben wir wenig Anhaltspunkte. Schütt hat beobachtet, dass sich Fäden bilden, die die Tendenz haben, sich am festen Rande anzulagern und so ein Fadenwerk wie eine Art Gewebe sich zentralwärts ausbreitet. Er hat auch gesehen, dass die verschiedenen Substanzen, die solche Oberflächenhäutchen bilden, die physikalischen Eigentümlichkeiten des festen Zustandes der betreffenden Substanz bekommen (Elastizität, Zähigkeit, Sprödigkeit etc.).

Ramsden beobachtete, dass sich an verschiedenen Trennungsfächen Häutchen abscheiden, die beim Schütteln faserig zerreißen oder körnig zerfallen oder in eckige Stücke, die sich nicht in ihrer Form verändern. Wie diese kleinsten Teile zusammenhängen, ist unklar wie das Wesen der Kohäsion der festen Stoffe. Jedoch könnten Untersuchungen von Henri über Kautschuk vielleicht eine Entstehungsmöglichkeit der Fadenwerke geben, der gefunden hat, dass sich bei Gegenwart bestimmter Ionen der Kautschuk in Netzen und Fäden (Polarität der Teilchen) abscheidet, währenddem er sonst bröckelig ausfällt.

Tatsache ist, dass Membranen an Oberflächen entstehen, sich gewissermassen als Trennungsschichten einschieben, dass sie ihrem Colloidal-Zustand entsprechend nach einiger Zeit im früheren Medien unlöslich werden, fest werden und zum Teil die Eigenschaften eines festen Körpers annehmen, der die Struktur bedingt.

Die Existenz-Bedingungen der Membranen wie ihre Funktionsfähigkeit sind geknüpft an das Milieu. Sie können natürlich verändert werden, gelöst werden etc., aber eine einmal entstandene Membran löst sich im allgemeinen nicht mehr ohne weiteres in ihrer Mutterflüssigkeit auf, wenn nicht Temperatur etc. geändert wird.

Grosses Interesse hat auch die Frage, wie dick eine Membran sein müsse, bis sie der Trennungsfäche den ihr eigentümlichen Membrancharakter aufzwingt.

Die Oberflächenspannung, d. h. ein Charakter der Trennungsfäche, wird z. B. erst bei einer bestimmten Konzentration und dann sprunghaft heruntersetzt.

Devaux hat aus der angewendeten Masse berechnet, dass die Dicke der Schicht, welche die Oberflächenspannung heruntersetzt, 0,000002 mm betrage, also den Molekulardurchmessern nahe kommt (Rayleigh, Röntgen, Oberbeck b. Drude, Roiti, Reinold Rücker, Johonoth).

Es ist nun auffällig, dass auf einem ganz andern Weg die Dicke einer trennenden Schicht, also einer Membran speziell für die katalytischen Eigenschaften von Bredig und Weinmayer (Boltzmannfestschrift 1904) Dicken von derselben Grössenordnung gefunden worden sind, die gerade plötzlich einer Trennungsfäche einen andern Charakter geben.

Dass sich aber noch weitere Schichten anlegen, resp. eine Konzentrationserhöhung bis in tiefere Schichten eintritt, ist verständlich einerseits aus der Wirkung dieser neu entstandenen Trennungsfläche, anderseits aber deshalb, da Kapillarkräfte tausendfach tiefer hineinwirken können (Müller-Erbach). 0,002 mm Wiedemann Ann. Bd. 58, p. 386 (1896), Bd. 67, p. 899 (1899). (Geringere Werte geben an Plateau, Quincke, Wilhelmy, Vincent u. a.).

Wenn man sich klar geworden, dass eine systematische Handhabung der Membranen auf den Colloidcharakter basiert sein muss, so ergeben sich zwei grosse Hauptreihen von Fragestellungen, die diese neuen Tatsachen unserer Vorstellung von Membran und Membranfunktion aufzwingen und die Direktiven für Experimente geben.

I. Wie ändern diffundierende Cristalloide die Beziehungen des Membrancolloid zur Flüssigkeit (Flüssigkeiten, gelöste Stoffe, Elektrolyte)?

II. Wie ändern schwer und nicht diffundierende Colloide und Colloidkomplexe, die sich zur Membran addieren, die Stellung des Membrancolloids zum Lösungsmittel und zu den darin gelösten Substanzen?

Dabei spielt immer ein Moment mit, das an sich komplex und variabel, das man aber möglichst isoliert betrachten muss: nämlich dass sehr viele Membranphenomene mit elektrischen Erscheinungen einhergehen, die modifizierend, meist hemmend auf den intendierten Verlauf wirken (Strömungselektrizität [Quincke], Konzentrations-Ketten [Helmholtz]).

Jonenwanderungsverschiedenheiten in der Membran (Ostwald Beil. Chatoz etc.) elektr. Art der Membran selbst, resp. ihrer Komponenten und vorliegenden andern Colloide [Malfitano, Henri, Jscovesco].

Mit diesen elektrischen Erscheinungen parallel untrennbar gehen oft Quellungsphenomene, Wasseraufnahme und Lösungserscheinungen, die also den Colloidzustand, den wir in der Membran verwenden, wesentlich ändern muss, anderseits sind die Vorgänge aber für Kontraktionserscheinungen und Bewegungen in der Biologie von grösster Bedeutung (Pauli, Mathews, Stewart spez. Lillie).

In dieser Einleitung haben wir die Membran isoliert betrachtet ohne detaillierte Beziehungen zu ihrer Funktion im Flüssigkeits-System.

Die Membran ist also eine Schicht, die infolge bestimmter:

- A. Stoffeigentümlichkeit, Quellbarkeit, Elastizität etc.,
- B. Struktur und Kombinationen und Lokalisation,
- C. bestimmter Dicke

die Beziehungen zwischen sich durch sie hindurch berührenden Medien in ganz bestimmter gesetzmässiger Art beeinflusst. Die Membranen

zeigen ihre wichtigen Eigentümlichkeiten nur, wenn sie sich zwischen in ihr und unter sich mindestens zum Teil löslichen Medien befindet.

A. Die Eigentümlichkeiten des Membranstoffes konzentrieren sich im colloidalen Zustand und der Variabilität des die Membran aufbauenden Colloides, resp. Colloidkomplexes. Mechanisch nähert sich der colloidale Stoff, sobald er als Membran auftritt, dem festen Zustand, speziell in bezug auf Zähigkeit, Sprödigkeit, Elastizität, Quellbarkeit.

B. Die Struktur ist also zur Hauptsache eine Funktion des Colloides, das die Membran bildet, und die Oberflächenspannungen geben ihnen Lokalisation und Form und wahrscheinlich auch die Dicke.

(Auf die Kombination verschiedener Stoffe in Membranen und auf die vorkommenden äusserst komplizierten Möglichkeiten im zweiten Teil).

C. Die Dicke. Die Stoffschicht muss eine bestimmte Dicke erreichen in einer trennenden Schicht, bis die Eigentümlichkeit des Kontaktes zweier Medien durch die Membran charakteristisch verändert wird.

Festgestellt sind bis jetzt die minimalen Dicken, die gerade die Oberflächenspannung sprunghaft heruntersetzen, und die Dicke, die die katalytischen und elektrischen Kontakteigentümlichkeiten, resp. die Permeabilität für die Elektrizität führenden Elemente verändert.

Bei nichts müssen wir mehr darauf sehen, Einzelercheinungen aus Komplexen herauszuschälen, als bei den Colloiden. Denn alle Funktionen, die wir brauchen und eine Rolle spielen, sind Komplexe, vor allem, weil die Membran sich sowohl durch Flüssigkeit wie gelöste Stoffe sukzessive beeinflussen lässt und andere Verhältnisse schafft. Diesen Punkt hat die physikalische Chemie zu lange nicht systematisch beachtet, wie es für deren Anwendungen auf biologische Probleme notwendig ist.

Hier handelt es sich in erster Linie um homogene Membranen und die Feststellung deren Eigenschaften. Die meisten Membranen sind nun aber aus differenten Schichten aufgebaut oder auch aus ungleichen Parzellen und Zwischensubstanzen zusammengesetzt. Das erschwert die Untersuchung der Veränderlichkeit der vitalen Häute in bezug auf ihre einzelnen Teile sehr und damit die Fragen nach Resorption, Sekretion.

Im zweiten Teil wird die Membran in ihren natürlichen Verhältnissen, d. h. als trennende Schicht zwischen ungleichen Flüssigkeitssystemen, untersucht.

Das Hauptgewicht muss dabei gelegt werden auf eine bis heute fast unbeachtete und biologisch äusserst wichtige Eigenschaft, die

reversible und irreversible Veränderlichkeit der Membranen, auf denen alle variierenden biologischen Vorgänge zur Hauptsache beruhen müssen.

Beweisen am lebenden Organismus können wir es vorläufig nur da, wo wir die einzelnen Lebensbedingungen vollständig im Experiment reproduzieren können. Auch hier hat, wie in manch andern Gebiet, die Pflanzen-Physiologie deshalb das erste Material geliefert. Ich werde zeigen, dass sich vor allem auch die Immunitätsfragen von einer ganz andern Seite beleuchten und anfassen lassen auf Grund dieser Vorstellungen, die eine Konsequenz und weiterer Ausbau der seit vier Jahren von mir entwickelten und vertretenen Theorie.

Die Hauptfrage wird sein: I. die Diffusion in ihrer Entwicklung und allgemeinen Anwendung, die Parallelerscheinungen der Diffusion speziell elektrischer Art und deren Beziehung zum Colloidalzustand der Membran, II. die Ursachen der Permeabilitätsänderung und Auflösung der Membran.

Dabei wird sich ergeben, dass die festen Membranen nicht nur die Strukturen bedingen, die wir histologisch beurteilen, sondern dass sie vor allem den gesamten Stoffaustausch beherrschen.