

Die Immunitäts-Reaktionen als physikalisches spez. als Colloid-Phänomen.

Von

HEINRICH ZANGGER.

Die vorliegende Arbeit¹⁾ soll die wesentlichen Tatsachen eigener und fremder Arbeiten zusammenfassen, die dazu dienen können, die einzelnen Phasen des Mechanismus bei den Immunitäts-Reaktionen nach den heutigen physikalisch-chemischen Kenntnissen zu charakterisieren. Dass bei den Heilungsvorgängen strukturierte colloidale Gebilde zerstört werden, ist klar, dass viele Substanzen, die dabei eine Rolle spielen, ebenfalls nicht den gewöhnlichen Gesetzen der Lösung gehorchen, weiss jeder, der mit den Methoden der heutigen physikalischen Chemie darnach gesucht hat.

Alle die Stoffe haben im Gegensatz zu den reinen Lösungen eine Gruppe von Eigentümlichkeiten, die wir unter dem Begriff des colloidalen Zustandes zusammenfassen; doch es muss gleich betont werden, dass dieser Begriff heute ein sehr grosses Gebiet und sehr variable Dinge umfasst, die noch mit neuen Methoden spezialisiert werden müssen.

Zuerst werden die bei den Reaktionen sich überall zeigenden Gesetzmässigkeiten beschrieben werden und speziell die charakteristischen quantitativen und zeitlichen Verhältnisse, daran anschliessend die Versuche der physikalischen Zerlegung und Synthese der Körperkomplexe, die die Vorgänge bedingen. Im zweiten Teil folgt die Besprechung der colloidalen Grenzschichten, der Membranen und der mit ihrem Bestehen und ihren Funktionen eng verknüpften Vorgänge:

Zerstörung der Membran, Lysis, Verquellung und Agglutination, Opsoninwirkung und eventuell Sekretion bei den Immunitäts-Reaktionen.

Zum Schluss werde ich versuchen, eine möglichst objektive Darstellung des Verhältnisses dieser Auffassung zu den andern Auffas-

¹⁾ Die vorliegende Arbeit erscheint im Auszug im ersten Band der Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.

sungen zu geben und die Phasen der verschiedenen Theorien aus ihrer Zeit und den Vorstellungen der Zeiten zu entwickeln.

Die meisten neuen Tatsachen, die einer einheitlichen Auffassung bedürfen, liegen heute in den Experimenten vor, die zum Ausbau (zur Klärung) der Immunitäts-Reaktionen vorgenommen wurden; ihr Schwerpunkt liegt zum Teil in der Physiologie, zum Teil in pathologischen Vorgängen. Allen gemeinsam und für alle typisch sind Reaktionen, deren Verlauf durch den Colloidcharakter bedingt ist.

Nachdem ich versucht habe, in der letzten Arbeit¹⁾ das Problem der festen Colloide als Membranproblem qualitativ zu definieren, speziell in den bestimmte Substanzen lokalisierenden und die Reaktionen leitenden Funktionen, soll im ersten Teil dieser Arbeit zunächst allgemein die Stellung der Immunitäts-Reaktionen und der Colloid-Reaktionen überhaupt etwas näher definiert werden, dann die Funktionen von Membranen etc. in der Immunität spezieller besprochen werden.

Die erste Tatsache, die bei den folgenden Betrachtungen leitend ist, liegt in dem Umstand, dass die bei den Immunitäts-Reaktionen in Betracht kommenden Stoffe nicht gelöster Art, sondern in irgend einer Weise geformte, strukturierte Gebilde sind. — Es kommen also bei diesen Reaktionen immer mindestens zwei geformte Reaktionskomponenten in gegenseitige Beziehung. — Die Systeme sind also nicht homogen. In dieser Formung der Komponenten liegt die Vorbedingung aller räumlichen Beziehung und erst durch die gegenseitige Beeinflussung, das heisst, nachdem eine erste Bindung eingetreten, können, durch diese ausgelöst, neue gegenseitige Beeinflussungen erfolgen. Es superponieren sich also nach dem ersten Vorgang, der gegenseitigen Inanspruchnahme verschiedener colloidaler Komplexe, sekundäre Reaktionen physikalischer und chemischer Art, die speziell nach zwei Richtungen in Erscheinung treten können. In Betracht kommen folgende Prozesse, die sich hauptsächlich charakterisieren als Veränderungen der Beziehungen zum Milieu.

- a) Abscheidungsprozesse, Präzipitation, Agglutination;
- b) das Gegenteil, Verteilung und Affinitätserhöhungen der Colloide zum Milieu, Quellung, Lösung, Peptisation, Herauslösen eines Colloides aus einem andern Colloid, das sogar strukturiert bleiben kann (wie häufig bei Hämolyse und Bakteriolyse).

¹⁾ Vierteljahrsschrift der Naturforschergesellschaft Jahrgang 51, 1906; Jahrgang 52, 1907.

Diss. W. Frey, zur Theorie der Hämolyse 1907. Zürich.

Alle diese Körper zeigen die für die Biologie wichtigsten Eigenschaften nur in Kombination mit bestimmtem flüssigem Milieu, sind also im allerweitgehendsten Sinne abhängig von der Umgebung, und den relativen Verhältnissen, und zwar nicht nur von der Struktur, Beweglichkeit des Milieu (Viskosität etc.), die ja auch bei typischen Lösungen von Einfluss sind, sondern sie werden durch alle bei den eigentlichen Lösungen transitorischen Einwirkungen, wie leichtes Erwärmen, Verdünnen, Schütteln, Stehenlassen, respektive mechanischen Einwirkungen (also auf gewöhnliche Lösungen unwirksamen Einflüsse) verändert, und zwar in bezug auf die Folgen der Veränderung in zwei verschiedenen Arten: Nicht mehr rückgängige Veränderungen und reversible, also unter Umständen mit der Zeit sich rückbildende Veränderungen. Der Schwerpunkt der Veränderlichkeit, die so schnell eintritt, dass die ganze Handhabung und der Erfolg von dieser Eigenschaft abhängt, resp. die das wesentlichste Hindernis der praktischen Anwendung der Immunkörper bildet, liegt in allen Punkten in den Colloidparallelen, in einem Gebiet der Abhängigkeit von Einflüssen, denen die Lösungen im allgemeinen nicht ausgesetzt sind.

Wenn die Analogisierung von Immunitätsvorgängen mit Colloidvorgängen noch stellenweise Unklarheiten enthält, so ist grossenteils die Ursache davon der Umstand, dass unsere Definitionen des Colloidzustandes heute in mancher Richtung noch unscharf sind. Soweit aber die Colloidprozesse genauer bekannt sind, finden sie sich in den Tatsachen heterogener Art bei den Immunitätsvorgängen wieder.

Die hier in Betracht kommenden colloiden Substanzen, die unter sich in Beziehung treten, können ausserordentlich verschiedene Substanzpaare sein. Allen gemeinsam ist, dass sie in sich und mit dem Milieu (Wasser oder Kristalloidlösung) nicht im Gleichgewicht stehen, also in Spannungszuständen sind, die einem Ausgleich zustreben. — Eine spezielle Form des Zustandes solcher Systeme kann durch Lokalisation bestimmter Substanzen in Oberflächen auftreten, diese werden dadurch bestimmend in bezug auf die erste Annäherung und Einleitung von Reaktionen wirken; vergl. Schluss.

Auch kann bei sehr kleinen Komplexen die Aufnahme eines ausgesprochen elektrisch geladenen Bestandteiles (wohl infolge der grösseren Fernwirkung dieser Kraft) Annäherungen aufheben, aber auch begünstigen.

Bei grösseren Komplexen kann der gesamte substantielle Austausch durch eine dünne Oberflächenschicht sehr stark eingeschränkt werden. — Der Effekt beim Zusammentreffen gleicher Colloidkomponenten unter verschiedenen Bedingungen ist infolgedessen nicht immer identisch, indem die Colloide einerseits an sich variabel sind

und zweitens durch die erwähnten Veränderungen in ihren Aviditätsverhältnissen sehr weitgehende Abstufungen und Veränderungen erleiden.

Wir haben es mit physikalisch ausgedehnten Komplexen zu tun: Nicht alle Anteile, die reagieren könnten, liegen direkt an der Oberfläche; in diesem Sinne haben wir zweiphasige Systeme. Durch die Reaktion selbst werden dann in der zweiten Phase meist noch ganz andere neue Verhältnisse geschaffen.

Es fragt sich nun, ob derartige Systeme strukturechemisch aufgefasst werden dürfen und ob die Strukturechemie den Reaktionsverlauf etc. erklären kann aus der Konstitution, wie diese heute aufgefasst wird. Wann ist überhaupt die chemische Deutung eines Prozesses gerechtfertigt?

Wenn wir genügend Reaktionen haben, um chemische Konstitutionen anzunehmen, oder wenn sogar die auf den chemischen Strukturvorstellungen basierenden Synthesen geglückt sind, dann ist der Vorgang als chemischer eindeutig charakterisiert.

In vielen Fällen, wie zum Beispiel bei vielen Alkaloiden und Farben ist die Struktur nicht bis ins letzte bekannt, aber bestimmte Ersatzreaktionen, besonders die auf Umwegen reversibel durchführbaren, geben die Sicherheit, dass bestimmte Atomgruppen vorliegen, mit deren Veränderungen die Eigenschaft des Gesamtkomplexes in bestimmter Richtung und in einem bestimmten Grad dauernd verschoben werden.

Das ist also die Voraussetzung einer chemischen Auffassung von Vorgängen.

Was wissen wir in dieser Hinsicht über die Immunkörper? Wir kennen sie eigentlich nur aus einer Wirkung, deren Dosierung ferner bis heute nur auf biologische Art möglich ist. Jede Einwirkung aber, die wir als Voraussetzung für ein Erkennen der chemischen Konstitution hingestellt haben, zerstört die typische Eigenschaft des Körpers fast immer dauernd.

Bis heute wurde kein direktes Mittel bekannt, chemische und strukturelle Eigentümlichkeiten oder Atomgruppierungen in Immunkörpern festzulegen¹⁾. Wir müssen wohl bekennen, dass die Benennungen Analogisierungen waren, die seinerzeit am nächsten lagen, die die damals bekannten Tatsachen mit gewohnten assoziativen Gedankenreihen verknüpften und übersehbarer gestalteten; aber es

¹⁾ Nach Hausmann ist die Cholesterin-OH-Gruppe entscheidend für seine Wirkung, Besetzung derselben verändert selbstverständlich auch die Löslichkeit und die Beziehungen zum Wasser; dieser Umstand spricht aber nicht gegen die Bedeutung des Colloidzustandes.

mussten immer mehr Hilfhypothesen herbeigezogen werden, ohne dass es gelang, durchgreifend wesensidentische Parallelen in dem Gebiet zu finden, denen die Vorstellungen entnommen waren.

Man hat in Anbetracht der Unmöglichkeit, die gewöhnlichen chemischen Methoden anzuwenden, vielfach versucht, den chemischen Charakter auf indirektem Wege nachzuweisen.

Der Entscheid, ob ein Vorgang chemische Reaktion oder physikalische Erscheinung sei, wird heute schon oft in etwas summarischer Weise getroffen: als nicht chemisch charakterisiert, wenn die Vorgänge Absorptionsgesetzen folgen, das heisst wenn die gegenseitige Bindung von Komponenten nicht den typischen Gesetzen der chemischen Massenwirkung (in Lösungen) entsprechend erfolgt, sondern nach einer Exponentialformel verläuft.

Es hat sich die Gewohnheit eingebürgert, eine reine Absorption anzunehmen, wenn der Verlauf der Kurve sich approximativ durch eine logarithmische Kurve wiedergeben lässt; dieser Kurvencharakter ist als wesentlichstes Criterium aber sehr anfechtbar.

Mit dem Wort Absorptionsgesetz gibt man sich leider ohne weiters zufrieden. Das mag in absolut einfachen Verhältnissen, wo nur eine Substanz colloid oder fest ist, genügend sein, weil es dort mindestens möglich ist, dass nur eine Art von Prozess die quantitativen Verhältnisse bedingt.

Liegen aber zwei Substanzen variabler — gegenseitig beeinflussbarer — Natur vor, so kann die logarithmische Kurve auch erscheinen; das heisst, eine sukzessive Abnahme der in der Zeiteinheit verlaufenden Vorgänge mit asymptotischer Annäherung, kann eine reine Absorption vortäuschen, während sich der Vorgang aus mehreren Vorgängen, ja sogar Stufen- resp. Folge-Reaktionen zusammensetzt, die vor allem auch nach Abschluss der für uns fassbaren — daher allein messbaren — Reaktionsresultante noch weiter gehen können.

Zu der Absorption an gekrümmten Flächen kommen bei Colloiden die Imbibition und das Eindiffundieren in andere Massen, was seinerseits zeitlich ungleich verlaufende Vorgänge zur Folge hat, welche eine weitere Imbibition ermöglichen, beschleunigen, oder auch aufheben können.

Wenn ein Vorgang nach solchen Gesetzen verläuft, die sich aus der Lehre von den Reaktionsgeschwindigkeiten und speziell vom Reaktionsgleichgewichte herleiten, so hält man seine chemische Natur für erwiesen. Nun hat sich aber gezeigt, dass die Konsequenzen, die sich aus der Annahme der Adsorptions- und Diffusionsphänomene

ableiten, für das Gleichgewicht und für den zeitlichen Verlauf formal identisch sind mit den chemisch abgeleiteten.

Es lässt sich daher in diesem Gebiete nie entscheiden, vor allem nicht durch blossen Vergleich des Kurvencharakters, ob z. B. eine leicht dissozierende chemische Verbindung oder eine einfache Adsorption vorliegt; ebenso kann ein Diffusionsphänomen den Gang einer monomolekularen Reaktion täuschend nachahmen.

Zum Unglück haben alle diese Kurven, durch die man diese Verhältnisse ausdrücken kann, von vornherein gewisse Stücke gemeinsam. Zur Zeit 0 ist die umgesetzte Menge gleich 0; die Beeinflussung des Gleichgewichtes und der Geschwindigkeit erfolgt in allen Fällen in gleichem Sinne wie die Konzentrationen. Sowohl bei den chemischen als auch bei den physikalischen Vorgängen dieser Art ist immer ein asymptotischer Verlauf zu konstatieren; d. h. vollständige Sättigung tritt erst bei sehr grossem Überschuss, vollständiges Gleichgewicht erst nach sehr langer Zeit ein.

Ferner sind die Versuche auf dem Immunitätsgebiet doch unvermeidlich mit wesentlich grösseren Fehlern verknüpft, als etwa einfache chemische Reaktionen oder Untersuchungen über die Diffusion von Kristalloiden.

Es ist dabei nur zu begreiflich, dass die Klasse von Kurven, die den genannten Bedingungen genügt (0 Punkt, gleichsinniger Verlauf, Asymptote) durch geeignete Wahl der Konstanten immer die Versuchsergebnisse so gut wiedergeben wird, als es nach der Versuchsmethodik überhaupt möglich erscheint. Es muss also ausdrücklich davor gewarnt werden, ohne Versuchsreihen, die sich auf weite Intervalle sämtlicher Variablen beziehen, Schlüsse auf die Natur des Vorganges aus den Kurven zu ziehen.

Die oben geschilderten Verhältnisse sind die einfachsten, die bei Reaktion von zwei Colloiden vorliegen können. Die Colloid-Vorgänge müssen wir also in die einzelnen sich bedingenden Teilreaktionen aufzulösen suchen.

Bei den natürlichen colloidalen Strukturen (Zellen, Bakterien, Membranen) superponieren sich noch viel mehr einzelne Zwischenreaktionen, die den Zeitcharakter der Kurven bedingen können, immer aber sind es physikalische Vorgänge (wie auch aus der Art der Abhängigkeit von der Temperatur hervorgeht): Lösungs- und Einschmelzungsprozesse oder etwas Analoges, kurz, Auflösungsprozesse strukturierter, fester Anteile, zum Teil vorhergehende Permeabilisierung, wie sie bei Membranen vorkommen, oder Fällungen, Verfestigungen der Reaktionsmasse gegenüber dem flüssigen Milieu, resp. Anteil. Dies sind

bis heute die Vorstellungen und Analogien, Parallelen, nach denen die Prozesse zu beeinflussen sind, und unser biologisches Ziel liegt in dieser Richtung.

Es fragt sich, inwieweit diese spezielle Auffassung gerechtfertigt und sachlich den Tatsachen adäquat ist, und in welchem Verhältnis die logischen Konsequenzen der Theorie zu der Erfahrung stehen.

Sachlich scheint die chemische Theorie nicht begründet, da über die Chemie der Immunkörper überhaupt nichts sicheres bekannt, auch erscheint sie in ihren Konsequenzen nicht haltbar, weil die chemischen Vorstellungen bei der grossen Variation der Tatsachen zu starr erscheinen, um sich, trotz aller Hilfhypothesen, der Vielfältigkeit der Erscheinungen anzupassen.

Infolgedessen war es notwendig, nach andern Vorstellungen zu suchen, die eine gedankliche Beherrschung der Gebiete ermöglichen. Diese Vorstellungen sind heute nach dem Erwähnten gegeben in dem grossen Erscheinungsgebiet der Colloide.

Nachdem sich die Erkenntnisse der Immunität ausgedehnt haben in ihren allgemeinen Konsequenzen auf die Pathologie und Physiologie, zum Teil notwendigerweise auch auf die Pharmakologie etc., boten gerade diese unabhängig gefundenen Tatsachen ein Feld, die chemisch-physikalische Erkenntnis der letzten Jahrzehnte auf objektive Tatsachenreihen anzuwenden. Die rein chemische Theorie stellte sich als Analogie heraus und nicht als Nachweis von Identitäten der Gesetze, ebenso die physikal-chemische Lösungstheorie (nach Gleichgewichts- und Lösungsgesetzen), beide beachten nur meist sekundäre Faktoren und Grenzzustände; die für den quantitativen Verlauf der Vorgänge entscheidenden Gesetze liegen auf einem Gebiet, das wir vorläufig bewusst extrem in Gegensatz stellen müssen zu allen jenen Theorien, die mit Stoffen in Lösungen und gleichartigen homogenen, nicht strukturierten Systemen rechnen.

Denn alle diese Vorgänge geschehen auf alle Fälle zwischen **geformten Reaktionskomponenten** und damit würde sogar, auch wenn der Hauptteil der Reaktion unter gelösten Körpern im gleichartigen Milieu (ohne Übergänge in Grenzflächen) vor sich ginge, doch die durch die eine geformte Komponente bedingte einzelne Zeitphase der Reaktionsreihe, die an einer Grenzzone unter andern Bedingungen sich abspielen muss, die Gesamtreaktion in bezug auf den zeitlichen Verlauf entscheidend beeinflussen.

Diese relativ einfachen Bedingungen, dass geformte Massen und Grössen in einem bestimmten Faktor: den Grenzflächen-Funktionen in die Reaktion hinein spielen, sind auch bei der Wirkungsweise vieler

pharmakologischer Mittel realisiert, wo also Lösungsfunktionen (Teilungskoeffizient) und chemische Funktionen und gleichzeitig Flächen- und Absorptionsfunktionen konkurrieren. Hier werden aber bei der ungeheuren Verteilung der Massen die Konzentrationsverschiebungen in den Grenzflächen speziell an den Colloiden und Membranen, eine grössere Rolle spielen, als man heute annimmt. In einem derartigen System würde schon durch eine Veränderung in der Reihenfolge des Zusatzes von Reaktionskomponenten das Endresultat wesentlich verschoben.

Die hier gegebene Anschauungsweise gibt einen anderen Weg, die Immunitäts-Vorgänge sich vorzustellen — er mag dem Fernestehenden in manchem Punkte weniger bestimmt und eindeutig erscheinen, aber er entspricht den Tatsachen, die wir heute wirklich kennen, besser. Was nach dieser Vorstellung unentschieden bleibt, ist auch weder physikalisch noch biologisch klar, resp. in seiner quantitativen Abhängigkeit bestimmt; was jedoch in der physikalischen Vorstellung klar ist, findet sich in den Tatsachen heterogenster Art bei den Immunitätsvorgängen wieder.

Eine andere Auffassung hat dann ihr Recht, wenn sie aus einer nicht beweisbaren Analogie heraus die zu betrachtenden Vorgänge mit andern bekannten als in wesentlichen Stücken identisch erweisen kann, so dass keine blosser Analogie, sondern die Annahme von Identitäten berechtigt ist.

Was verlangt man von einem solchen Identifizierungsbeweis? Möglichste Übereinstimmung in allen, auch den divergentesten Eigenschaften.

Von den Immunkörpern kennen wir nur die Reaktionsgesetze im bestimmten Milieu und ihre Abhängigkeit von Konzentration, Temperatur, vor allem von der Zeit. Wir kennen ihre Beeinflussbarkeit durch Lösungsmittel,¹⁾ speziell Elektrolyte. Ihre Labilität, Empfindlichkeit auf äussern Einfluss: Temperatur, Licht, Elektrizität etc.

Wenn wir auch bald dazu kommen sollten, die strukturchemische Grundlage der Immunität zu kennen als die Grundlage der sie bedingenden colloidalen Zustände, aus welcher Absorptions- und

¹⁾ Die weitgehendste Abhängigkeit ihrer Eigenschaften vom Lösungsmittel von Lösungskomponenten, Zusätzen, ist von Anfang an wegen der variablen Labilität aufgefallen, aber nicht systematisch quantitativ verfolgt worden. Gerade hierin liegt ein Moment, das die chemischen Theorien nicht beachtet haben (bis in letzter Zeit Arrhenius), das aber bei allen Colloidexperimenten etc. (spez. Kombination von lytischen Colloid- und nicht colloiden Substanzen: Henri, Landsteiner, Zangger, Frei, Noguchi, Morgenroth, Tsurusaki, Liebermann, Pick, neuerdings auch Arrhenius sofort nachweisbar in den Vordergrund trat, so dass Arrhenius jetzt ebenfalls komplizierte Verhältnisse annimmt (speziell bestimmte Lösungsfunktionen, die wir immer für einen Teil der Vorgänge mitverantwortlich machten, Cf. Zangger, Centralbl. f. Bact. 36, 1905, p. 237).

Lösungseigenschaften folgen, so bleibt die Tatsache des Colloidzustandes noch gerade so bedeutungsvoll und für die Vorgänge entscheidend, weil die strukturelle Anordnung der Moleküle zum Komplexgebilde doch das typische für das Leben bleibt und speziell untersucht werden muss. Die etwas brutale chemische Analyse der Vorgänge durch Festlegung recht vieler Arten Zerstörungsmöglichkeiten gibt uns noch keinen Aufschluss über das so wichtige Graduelle der Immunität, Resistenz, Anpassung, auf der die wirkliche Immunität doch beruht.

Anmerkung. Es ist mir, wie wohl allen Anhängern der Colloidtheorie, jederzeit bewusst und klar geblieben, dass chemische Reaktionen intervenieren können, dass der Colloidzustand selber zum Teil eine Folge der chemischen Konstitution, neben den Beziehungen zum Lösungsmittel ist. Man hat sogar aus meinen Publikationen mit Vorliebe herausgehoben, dass ich die chemische Seite anerkenne und hoffte, dass die Konstitution etc. uns später manches erklären werde. Dagegen wird meist versäumt zu betonen, dass nach meiner Ansicht das physikalische Moment das Einleitende der Prozesse, also die Vorbedingung für das Zustandekommen der Reaktion ist.

Ehrlich musste Mitte neunziger Jahre der Suggestion der Struktur- und Stereochemie folgen. Die Gegend, die Grössenordnung, wo die physikalische Struktur auftritt und in den Reaktionen ausschlaggebend wirksam wird, war nicht bestimmt, resp. wenig bekannt und konnte niemandem damals klar sein.

Aber gerade so unausweichlich wie damals die Konstitution und die Anwendung des Verteilungssatzes bis zur letzten Konsequenz verfolgt werden musste, so versprechend, klärend und korrigierend, treten jetzt als die immer intervenierenden Vorgänge die Wirkungen der Grenzflächen, die substantielle Lokalisation durch die dort sich einstellende Potentiale und als weitere Spezialform der Inhomogenität die Strukturierung der organogenetischen Colloide auf.

Die Tatsachen.

Bevor ich die Stellung der Theorien und die allgemeine Bedeutung der Tatsachen der Immunität besprechen will, stelle ich einige für den eigenartigen Charakter der Immunitätsreaktionen typische Vorgänge und Beispiele voran, die zusammen weder die chemische Strukturlehre, noch die einfache Lösungstheorie der Gleichgewichte zu erklären vermögen.

Antikörper werden nur durch colloide Substanzen erzeugt; einen Antikörper auf ein Kristalloid zu erzeugen gelang bis heute nicht.

Die Verbindungen entstehen nicht nach den Gesetzen der konstanten multiplen Proportionen.

Ein typisches stabiles Gleichgewicht wird nicht erreicht.

Die Reihenfolge der Mischung bedingt das Endresultat wesentlich.

Die Antikörper lassen sich durch Kataphorese transportieren (Coehn, Bechhold, Henri), lassen sich elektrisch umladen (nach einer einwandfreien Methode von Pauli und Landsteiner nachgewiesen).

Anmerkung. Auffälligerweise geht die Heilwirkung der Seren, auch antitoxischer Seren, manchmal gar nicht der antitoxischen Kraft parallel. Man kann Fälle beobachten, wo zum Beispiel das Serum eines Tieres trotz Abnahme der antitoxischen Kraft ziemlich die gleiche Heilwirkung beibehält (Kraus). Seren können eine gleich hohe antitoxische Kraft haben ohne gleiche Heilwirkung, sie können im Lauf der Immunisation wirksamer werden, in einzelnen Fällen ohne Steigerung der antitoxischen Kraft. Analoge Verhältnisse finden sich in andern Gebieten, P. Th. Müller, Eisler.

Ein Toxin-Antitoxingemisch, das für eine Tierart unschädlich ist, ist oft für eine andere Tierart giftig.

Ein Toxin-Antitoxingemisch, das in einer bestimmten Dosis für ein Tier unschädlich, kann für dasselbe Tier in derselben Dosis schädlich werden, wenn man dasselbe Gemisch vorher verdünnt.

Ein Toxin-Antitoxingemisch erzeugt oft trotz Neutralisation Antikörper, ebenso meist durch Colloide gefällte Stoffgemische.

Die Reaktionen gehen nur unter Beisein von Elektrolyten vor sich, mindestens sind sie ausserordentlich von Elektrolyten abhängig, und zwar in einer Weise, wie wir es nur bei Colloid-Reaktionen kennen.

Ein Tier, das einmal immunisiert ist, produziert weiter Antikörper, wenn man ihm nach und nach die ganze Menge seines Blutes entzieht, ohne jede weitere Injektion von Immunitätskörpern provozierenden Substanzen.

Wir wissen alle, dass wir keine chemischen Mittel kennen, ein aktives Serum von einem inaktivierten zu unterscheiden, auch die gewöhnlichen physikalischen wie chemischen Methoden geben keine typischen Abweichungen, hingegen die Colloid- und Fällungs-Reaktionen: Henri hat nachgewiesen, dass konstante typische Unterschiede sich zeigen in der Fällbarkeit durch andere Colloide, und das ist wohl eine der typischen Eigenarten der Colloid-Reaktionen.

P. Müller fand, dass durch die Immunisierung die Absorptionsschnelligkeit der Antikörper zunehmen könne bis zum 10—300fachen, dass beim Serum in Vitro (Typhus) die Absorptionsschnelligkeit wieder zurückgeht. Die absolute Grenze der Absättigungsfähigkeit bleibt aber meist ziemlich gleich.

Verbindungen von Toxin-Antitoxin, wie auch Verbindungen von Zellen und deren Antikörpern, die anfangs etwas reversibel sind, werden immer weniger reversibel (Müller, Dungen).

Durch HCl unwirksam gemachte Diphtherie-Toxine werden wieder toxisch durch Alkalisierung (Morgenroth, Dörr), aber nur ausserhalb des Körpers. Damit verlieren sie auch die leichte Diffusionsfähigkeit der HCl-Toxine (Komplexbildungstendenz).

Pick und Schwoner haben auf die Eigenschaft der Toxolabilität aufmerksam gemacht, d. h. dass es Antitoxine gibt, die durch geringe

Quantitäten Toxin verändert werden, die in keinem Verhältnis stehen zu der antitoxischen Kraft bei einmaligem Zusatz grosser Mengen.

Die Toxine verlieren vorübergehend oder dauernd ihre Eigenschaften durch eine ganze Reihe von Zusätzen (mehrwertige Kationen, organische Stoffe, die nur die Lösungs- und Zustandsbedingungen von Colloiden ändern können, wie z. B. Äther. Pick, Schwoner, Pribram; Marie und Tieffenau stellen fest, dass Tetanustoxin durch wasserhaltige Hirnsubstanz gebunden wird, durch nicht gequollene aber nicht).

Die Immunkörper halten hohe Temperaturen in konzentrierten Lösungen viel länger aus als in Verdünnungen.

Bei Verdünnungen nimmt die Wirksamkeit nicht entsprechend proportional der Verdünnung ab, sondern nach ganz andern, von Fall zu Fall feststellbaren Gesetzen.

Das Komplement wirkt nicht in salzfreien Seren, es scheint sich in zwei Komponenten zu zerlegen, in eine wasserlösliche, zugleich gegen Wassereinwirkung stabile, aber auf Salzwirkungen empfindliche Lösung, und in eine wasserunlösliche, in Wasser un stabile Substanz.

Dass osmotische Schwankungen im Organismus eng begrenzt sind, wissen wir; dass dagegen die Colloide und ihr Zustand im Organismus wechseln können, geht jetzt auf das deutlichste (parallel den Fällungsversuchen von V. Henri) aus den charakteristischen verschiedenen Ausfällbarkeiten von Serum-Colloiden hervor, so bei Syphilis,¹⁾ schwerer Tuberkulose, aus den grossen Variationsbreiten und der Wandlung bei gleichen Individuen, je nach dem Gesundheitszustand.

Die Präcipitation etc. von anorganischen Colloiden durch Seren schwankt von Tier zu Tier und bei demselben Tier zu verschiedenen Zeiten.²⁾

Vgl. ferner Porges, Wassermann, Sachs, Levaditi, Morgenroth, Mayer, Schaeffer (Fettsäureinjektionen), ferner Landsteiner, Salomon.

Hier ist auch die äusserst merkwürdige Beobachtung von Uhlenhuth zu erwähnen, dass durch Injektion von Ölemulsion mit Gummi eine Veränderung des Serums der injizierten Kaninchen eintritt, im Sinne von Antikörperbildung resp. Veränderung der Colloideigenschaften, während ohne Gummi keine solche Reaktion provoziert werden kann. (Deutsche med. Wochenschrift 1908, Nr. 14.)

Hailer stellte fest, dass ein Komplement durch die verschiedensten Stoffe absorbiert wird und schliesst daraus, dass die Komplementwirkung durch Annahme von Absorptionsvorgängen ausreichend erklärt wird. (Arbb. Kais. Gesundheitsamt Berlin 29 (1908) 277, ferner Bassenge, Deutsch. med. Wochenschr. 1908.

¹⁾ Was die letzte Ursache dieser physikalischen Schwankungen als typische Folge bestimmter Zustände ist, wird erst zu erforschen sein, aber dass sie sich in erster Linie und am empfindlichsten im Colloidzustand mit Colloid-Reagenzien nachweisen lassen, ist eben an sich ein Beweis für die Bedeutung des Colloidzustandes.

²⁾ Field: Soc. for exper. Biology and medicin, New York 1908. 18. Febr.

Friedberger hat in der letzten Zeit eine Reihe von Experimenten publiziert über die Konservierung der so labilen Komplementfunktionen des Serums. Salze verschiedenster Art, wie Natriumchlorid, Kalium-Ammonium-Nitrat machen das Serum in Lösungen von 4—8 % weniger temperaturempfindlich und konservieren die Komplementeigenschaften überraschend lang. Wir haben in unserem Institut schon vor längerer Zeit bei systematischen Untersuchungen über den Einfluss der Elektrolyte auf die zeitlichen Verschiebungen der Kolloideigenschaften, speziell der Gelatine, die äusserst merkwürdige und sehr verwandte Beobachtung gemacht, dass geringe Konzentrationen die zeitlichen Veränderungen speziell die Zunahme der Viskosität stark begünstigen, dass Lösungen von 1,0—2,4 normal Ammoniumnitrat z. B. die Viscosität konstant erhalten, währenddem höhere Konzentrationen eine Verflüssigung im Lauf der Zeit erzeugen. Die nahe Übereinstimmung in den konservierenden Konzentrationen in bezug auf Komplementwirkung und Viscosität scheint auf eine Verwandtschaft und damit auf eine bis heute nicht bekannte Eigenart von Colloiden zu deuten.¹⁾

So viel über die Tatsachengruppen, die als Ganzes eine spezielle Interpretation verlangen.

Wie verhalten sich gegenüber diesen Tatsachen in ihrer Gesamtheit die bestehenden Theorien? Was erklären sie und was wollen sie erklären?

1. Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie beschäftigt sich und operiert mit struktur-chemischen Vorstellungen. Sie stützt sich auf die Tatsache, dass bestimmte Formen von Bakterien und anderen Zellen bestimmte in Serum gelöste Stoffe erst absorbieren und dann in der Folge selbst aufgelöst werden oder Gegenstoffe produzieren.

Der erste Akt: Die Absorption ist ein quantitativ verfolgbarer Vorgang (der praktisch grosse Bedeutung hat und von der Ehrlichschen Schule sehr eingehend untersucht wurde), die Lösung der Zellen ist als einfache Tatsache aufgeführt und nicht als physikalischer Vorgang charakterisiert; und doch ist er ja das Wesentliche, denn wenn es nicht zur Lösung kommt, haben die absorbierten Substanzen für das Wachstum und die Vermehrung der Bazillen keine Folgen. Eine Absorption von einzelnen Substanzen hebt die Struktur nicht auf und hemmt meist auch nicht die andern Prozesse, so lange die Struktur sich nicht geändert hat.

Eine Spezialform der chemischen Theorie war die ursprüngliche Auffassung von Arrhenius, der die Gesetzmässigkeiten in Vergleich

¹⁾ Diese Fragen werden von Fabrikant Gokun und Tobar im Institut weiter untersucht. Vgl. Zeitschrift für Chemie und Industrie der Colloide. Aug. 1908.

stellte mit Lösungsgleichgewichten etc. Aus dem analogen Reaktionsverlauf wurden auf Wesensverwandtschaft der Vorgänge geschlossen. (Vergl. pag. 412.)

2. Im Gegensatz zu diesen Theorien, die mit den Lösungsgesetzen und den chemischen Gleichgewichten und Ersatzreaktionen rechnen, steht die morphologische Theorie von Metschnikoff und die Oponintheorie der Immunität nach Wright, der allerdings jene Vorgänge nicht als das ganze Wesen dieser Reaktionen betrachtet, sondern nur als eine Begleit-Reaktion, als eine Erscheinungsform in Heilungsprozessen. Wright löst also den Prozess der Phagocytose auf in einen vorbereitenden Vorgang und in den morphologisch nachweisbaren Durchtritt durch die Zellmembran; dass in der Zelle selber sehr ungleiche Prozesse sich abspielen können und wie die dortigen Prozesse sich abspielen, lässt Wright in seinen Deutungen unberührt. Metschnikoff und Wright, zum Teil auch Gruber, stellen also den morphologisch verfolgbaren Vorgang, dass Bakterien in die Leucocyten hineingeraten und manchmal im Stadium des Zerfalles beobachtet werden können, als Basis der Theorie des Heilungsprozesses auf.

Man fragte sich aber bis heute kaum, unter was für Voraussetzungen die den Phagocytierungs-Prozess bedingenden Einzelvorgänge zu stande kommen, d. h. was die physikalischen durch lokale Veränderungen bedingten und charakteristischen Prozesse sind. Als solche spezielle Vorgänge wären anzuführen:

Annäherung des Bakteriums und der Leucocyten, resp. Cohärenz der peripheren Hülle der Bakterien und der Leucocyten, Lösung in morphologisch noch darstellbare Colloidkörner, Fetzen etc. und damit Destruktion des Individuums durch physikalische Trennung der differenten wichtigen physikalischen Teile.

Dass nicht alle Bakterienarten ohne weiteres aufgenommen werden, konnte jeder beobachten, ebenso dass unter bestimmten Bedingungen die Bakterien leichter, zahlreich und in andern Fällen fast gar nicht aufgenommen werden. Dass Leucocyten sich Bakterien nähern oder nicht, nannte man positive und negative Chemotaxis und stellte sich prognostisch den Vorgang als die Parallelerscheinung der Heilungsvorgänge und deren Intensität vor (in analogem Sinn wie die Speckhaut der Alten und die Leucocytenzählung von heute).

Dass aber die Bakterien in einem Fall aufgenommen werden und im andern nicht, dass von zwei Bakterienarten unter dem Deckglas das eine aufgenommen wird, das andere nicht, das musste man als sogenanntes biologisches Rätsel belassen.

Die Beobachtungen, dass Seren die Phagocytose erhöhen, das heisst, dass durch Vermittelung eines dritten Stoffes, der aus dem

Serum verschwindet, die Aufnahme ermöglicht, resp. beschleunigt wird, das brachte die Oponintheorie.

(Auf die Fragen der Leucocytenstoffe etc. (Pettersson, Gruber, Futaki, R. Schneider, kann ich hier nicht eingehen, weil die Tatsachen zu wenig klar liegen.)

Die heutige Theorie der Phasen und Lösungen und die bekannten rein chemischen Reaktionen können keine hier genügende Interpretation geben. Die Versuche durch Hilfhypothesen, eine Übereinstimmung zu erzielen, sind vorläufig erfolglos geblieben; systematisierte Reihen zu diesen fehlen.

Wir müssen uns die Mühe nehmen, nachdem uns mindestens eine grosse Gruppierung in den physikalischen Grössenordnungen und Grenzsichten und den allgemeinen Colloideigentümlichkeiten den Weg gezeigt, diese Relationen systematisch festzulegen, denn in diesen Relationen liegt die Möglichkeit der Beeinflussung der Vorgänge ohne eine chemisch nachweisbare Veränderung zu erzeugen.

Anmerkung. In bestimmten Stadien des Zustandes sind Colloide überhaupt auf sehr kleine Zusätze schon empfindlich, in andern Zuständen viel weniger, bei sonst ganz gleichen Konzentrationsverhältnissen, ein Befund, der für die Pharmakologie und Toxikologie von Bedeutung sein dürfte.

Synthetische Versuche und Beweisführung.

Theoretisch und praktisch entscheidend für die Bedeutung einer bestimmten Auffassung der Immunitätsvorgänge ist der synthetische Aufbau und die Beeinflussung der Gesetzmässigkeiten durch künstliche Einführung bekannter Komponenten.

In meiner Arbeit von 1905 (l. c.) konnte ich eigentlich erst auf die Bedeutung der synthetischen Beweisführung hinweisen, denn es lagen damals nur die Absorptionsversuche an Komplementen etc. (Stoudensky etc.) und die Hämolyseversuche mit künstlichen Colloiden, Kieselsäure, Lecithin (Landsteiner) vor. Die Lecithide anderer Art wurden von ihren Entdeckern als typische chemische Verbindungen angesehen.

Im Anschluss daran habe ich¹⁾ quantitative Versuche gemacht mit bekannten Colloiden und Colloidkomplexen, speziell Saponin,

¹⁾ Zangger, Recherches quantitatives sur l'hémolyse avec les substances colloïdales définies — La saponine. — Compt. rend. soc. biol. 63. 1905, p. 589, no. 13.

Zangger, L'Hémolyse par des complexes colloïdaux, saponine et taurocholat de soude. Compt. rend. soc. biol. 63. 1905, no. 37.

Henri et Cernevadeam: Différence entre le sérum chauffé et le sérum normal. Compt. rend. soc. biol. 1905. Semaine medicale, sept. 1907.

Natrium-Taurocholat, die bewiesen, dass sich mit diesen bekannten Colloiden dieselben Verlaufskurven ergeben, wie für die Immunitätsvorgänge, vor allem, dass sich die Wirkung zweier Colloide, von denen jedes einzelne hämolytisch wirkt, sich nicht summieren, sich je nach der Reihenfolge sogar hemmen können.

Ausserordentlich bedeutungsvolle synthetische Parallelen haben Henri und Cernovodeanu gefunden dadurch, dass sie nachwiesen, dass Colloidkomplexe von Saponin und von colloidalem Eisenhydroxyd ebenfalls hämolytisch wirken, aber in geringerem Grade, als die einzelnen Komponenten und dass bei Hämolyse durch diese Kombinationen der Grad der Hämolyse sehr weitgehend unabhängig ist von der Blutkörperchenkonzentration, analog wie das Henri für die Serumhämolyse nachgewiesen hat. Was für eine Veränderung die aktiven Seren bei einer Erwärmung auf 56° erleiden, konnte mit keiner chemischen, auch nicht mit den gewöhnlichen physikalisch-chemischen Methoden nachgewiesen werden, aber die Colloidausfällungsmethoden mit entgegengesetzt geladenen Colloiden ergaben sehr auffällige Differenzen, indem die Colloide des erhitzten Serums viel leichter und bei andern Konzentrationen sich von der Flüssigkeit lostrennen und ausfallen.

Die Beobachtungen von Kyes und andern über die Komplement-Komplexfunktionen des Lecithines und anderer ähnlicher Körper auf Kobragift, ferner Skorpionengift, Bienengift (Morgenroth und Carpi), Abrin (Pascucci) haben nach zwei Richtungen den synthetischen Ausbau der Colloidtheorie der Immunität eröffnet, obschon die Entdecker durchaus an der rein chemischen Art der Bindungen resp. den stöchiometrischen Verhältnissen festhielten.

I. Man verwandte an Stelle des Lecithins diesem verwandte andere Substanzen und dessen Komponenten (Kyes: Cephalin, P. Mayer: Jecorin, Noguchi: Triolein, Ölsäure; Liebermann: Seifen.

Auch hier fand man, dass sich Colloide von an sich gleicher Wirkung beim Zusammenwirken ihre Leistungen nicht addieren, sondern nach Mischungsverhältnissen sich unterstützen oder sich hemmen können, wie W. Frey in meinem Institut feststellen konnte. (1906). — Noguchi 1907.

Alle diese Substanzen wirken häufig als eine Art Komplement gegenüber diesen Giften, teilen jedoch eine Reihe der Eigenschaften der natürlichen Komplemente nicht — sie sind thermo-stabil, vertragen Magensaft und Trypsin (nach Morgenroth und Kyes) und müssen in relativ hohen Konzentrationen verwandt werden.

Die antitoxischen Wirkungen der Lipoide, speziell des Cholesterins als Suspension in wässriger Lösung (colloidal nach Porges) hat sich im Laufe der letzten 10 Jahre so häufig aufgedrängt, dass ein Zusammen-

hang allgemein zu sein schien und zwar erwies sich Cholesterin entgiftend auf pflanzliche, wie tierische und Bakterien-Gifte. Man stellte fest, dass Cholesterin antitoxisch wirkt gegen eine ganze Reihe colloidaler Gifte und speziell auch gegen solche, die typische Antigene sind und Immunitäten erzeugen, wie Tetanotoxin und Tetanolyisin (P. Th. Müller, Kyes und Sachs, Kraus und Clairmont), Schlangengift (Frazer, Phisalix, Kempner, Ransom, Kyes, Minz), Spinnengift (Sachs), Bienengift (Morgenroth und Carpi, P. Th. Müller), gegen Vibriolysin (Pribram, Eisler). Bei Staphylolyisin jedoch fand Eisler, dass sowohl der Alkoholätherextrakt wie der Eisweissniederschlag hemmende Funktionen habe. Ferner wirkt Cholesterin-Suspension intensiv hemmend auf colloidale Pflanzengifte, wie Saponin, Solanin etc.

Für eine Bedeutung lipoider Substanzen für die Immunität sprach vor allem auch der Befund Hahns, der zum Schluss kommt, „Immunsierung bedeutet Zunahme des Petrolätherextraktes“.

Die Lipide kamen im Laufe der Zeit zum Teil als Antitoxine, zum Teil als Komplemente oder Beizen (Kieselsäure), als Antikomplemente, Antiagglutinine, Antiamboceptoren (Porges, Neubauer, Rosenberg) in Verwendung, als Agglutinine auf Taubenblut. Frey fand, dass sich die Funktionen stark mit den Konzentrationen verschieben.

II. In der Richtung der Colloidfunktionen trieben folgende synthetische Befunde unsere Vorstellung vorwärts.

a) Neuberg und Reichel fanden Blutkörperchen lösende Lipasen, Lüdecke und Kyes fanden eine Fettsäureausspaltung aus dem Lecithin durch die obigen Gifte (Kobra), Neuberg und Reichel hoben im allgemeinen hervor, dass Immunseren stärker fettspaltend wirken, aber für quantitativ genügend halten sie die Wirkung nicht.

b) Es wurden von verschiedenen Seiten die Komponenten, die hier in Betracht kommen, speziell Fettfermente- und Fettsäure-Verbindungen (fettsaures Neurin und Seifen) verwandt (Liebermann, Noguchi) und zwar hier hauptsächlich wieder als Komplement in inaktivierten Immunseren, wenn auch das Quantitative nicht übereinstimmt. Analysieren wir die Eigenschaften dieser Körpergemische in bezug auf ihre Analogien zu komplementhaltigem Serum einerseits, andererseits auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der komplementersetzenden Körper, so haben wir bis jetzt folgende Punkte festgestellt:

Alle die verwandten Körper sind Colloide; ferner haben durch bestimmte Seifen komplementierte Seren die Eigenschaften von natürlichen Immunseren. Sie sind entsprechend thermolabil, das heisst, das System Serum + Seifen wird bei 56° in seinen Colloidal-Strukturen verändert und zwar in bezug auf die lytische Wirkung, wie

auch bei geringen Konzentrationen (nach eigenen Versuchen) auf die Herauslösbarkeit aus dem Flüssigkeitssystem (Fällung), wie es Henri und Cernovodeanu für die Seren im allgemeinen nachwiesen.

Als weitere allgemeine Colloideigenschaft haben die aus Seifen etc. komplementierten Seren die allgemeine Colloideigenschaft der Absorption durch Niederschläge.

Henri nimmt an (Semaine medicale 1907), dass die durch die Inaktivierung eines Serums veränderten Colloide durch Zuführung von neuen Colloiden, wie Seifen, oder auch frischem Serum in dem Sinne verändert werden, dass diese veränderten Colloide durch die neuen in den frühern, also aktiven Zustand zurückgeführt werden. Dass strukturelle Veränderungen in inaktivierten Seren mit Seifenkomplementierung vor sich gehen, lässt sich auch bei der ultramikroskopischen Beobachtung verfolgen.

III. Diese Versuche nach einer Synthese eines Teiles der Immunkörperreaktion veranlassten speziell auch infolge des allgemeinen Interesses der Lecithin-ähnlichen Körper eine Reihe von Versuchen durch physikalisch-chemische Trennung, hauptsächlich durch verschiedene Lösungsmittel und Mischungen von solchen, spez. die Fettsäuren, Seifen und lecithin-ähnlichen Körper aus Immunseren rein darzustellen und den Lösungszustand dieser Stoffe zu beeinflussen.

Versuche, von der Voraussetzung ausgehend, diese Körper rein zu bekommen und zu analysieren, und durch den synthetischen Neuaufbau der wirksamen Systeme aus den rein dargestellten Komponenten auf dem direktesten Wege die Serumprobleme zu lösen (Bang und Forsmann, Landsteiner und sein Mitarbeiter Dautwitz, Stanco, Botteri), haben bis jetzt zu Anhaltspunkten geführt, aber die sichere Trennung der Komponenten des Serums stösst auf sehr grosse Schwierigkeiten.

Es war Aussicht vorhanden, dass es gelingen werde, aus den Colloidssystemen durch Überführung der einen Komponente in Lösung durch diesen Umweg eine sonst unmögliche Trennung von Colloidkomplexen zu erreichen und tatsächlich kamen Bang und Forsmann zum Schluss, dass durch verschiedene Lösungen und Fällungen zuletzt in warmem Benzol sich eine Substanz herauslösen lasse, die injiziert spezifische lytische Körper erzeuge, was bisher nicht gelungen war (bestätigt durch Landsteiner).

Es wäre hier noch eine grosse Zahl von Versuchen anzuführen, die klärende Resultate brachten und die so ausgeführt waren, wie sie gemäss der Colloidtheorie ausgestellt werden mussten.

Wir können die bisherigen Ergebnisse folgendermassen zusammenfassen:

I. Der Colloidcharakter steht bei den Immunitätsreaktionen als wesentlichster Anteil ausser Zweifel.

II. Es ist gelungen, lytische und hemmende Systeme aus bekannten Colloiden zu synthetisieren; allerdings war die Spezifität bei sicher reinen Körpern bis jetzt nicht rekonstruierbar.

Wir können die wirksamen Colloide und ihre Kombinationen noch nicht synthetisch darstellen, aber die organische Chemie ist ja erst daran, die Wege zu finden zu analogen komplexen Strukturen. Wie bei den Eiweisskörpern müssen wir aber auf alle Fälle versuchen, die jetzt zum Teil empirisch gewonnenen, physikalischen Konstanten der Immunkörper genau zu bestimmen und ihre Abhängigkeit von Temperatur, Zeit, Konzentrationen zu ermitteln, und die Existenzbedingungen zu begrenzen. Dass die Existenzbedingungen bei Colloiden nicht in kritischen Punkten einer Funktion bestimmt sind, ist klar.

Die Synthese der Immunitätsvorgänge ist ein Unternehmen, dessen Konsequenzen jetzt noch nicht zu überblicken sind, das aber ergeben soll, inwiefern der Colloidzustand von der chemischen Eigentümlichkeit unabhängig sein kann, und inwiefern sich trotz chemischer Verschiedenheit zeitlich und quantitativ identische Verlaufskurven zeigen. Eines ist sicher, dass sich der Zeitverlauf, die typische Abhängigkeit von Temperatur und die Absorption reproduzieren lassen. Inwieweit das aber vollkommene Identitäten sind oder werden, ist noch nicht zu übersehen (vergl. Schluss).

Nicht alle bis heute angegebenen synthetischen Versuche aus künstlichen colloidalen Substanzen lassen sich unter allen Umständen reproduzieren, weil die Darstellungsbedingungen nicht nach der für Colloide nötigen Form angegeben werden.

Bis jetzt haben wir die allgemeinen Gesetzmässigkeiten untersucht und die Auffassung an Hand der synthetischen Resultate geprüft. Nun soll hier ein Spezialgebiet der Immunität nach den Erfahrungen auf dem Gebiet der Colloide durchgeprüft werden, nämlich die morphologisch verfolgbaren und von jeher als typische Indikatoren betrachteten Vorgänge, bei denen strukturelle Verhältnisse verschoben werden. Den Effekt vieler Vorgänge, deren ganze Kette wir uns in einer Reihe von Gliedern vorstellen, müssen wir eben in vielen Fällen an einem Vorgang messen, den wir als eine Destruierung einer morphologischen Entität, mit bestimmten Grenzen, Begrenzungen, Grenzschichten, Membranen betrachten können. Für viele Vorgänge ist die Veränderung der Membranen das Wesentliche.

Über die spezielle Bedeutung fester Colloide für das Immunitätsproblem.

I. Allgemeines über strukturierte Colloide.

Aus der Erkenntnis heraus, dass die Colloide in allen Erscheinungsformen untersucht werden müssen, habe ich mich derjenigen Erscheinungsform der Colloide vor Jahren experimentell und theoretisch zugewandt, wo die Colloideigenschaften nach einer bestimmten Richtung maximal sich zeigen müssen und immer weniger eine Funktion des Lösungsmittels sein dürften: die festen, gelatinierten Colloide, wie sie eben in den Membranen überall vorliegen und als organische Strukturen und Hemmungen den Austauschprozess leiten.

Die strukturierten, festen organischen Colloide drängen die Struktur und die differenten Eigenschaften der Festigkeit in den Vordergrund, die andern Eigenschaften, wie diejenigen der Suspensionen (speziell die optischen Eigenschaften), die Lösungseigenschaften treten zurück.

Mit der Strukturierung treten aber auch ganz neue Eigenschaften auf, vor allem die Wirkung der Oberflächen etc. der Festigkeit, der Elastizität.

Über Strukturierung von beweglich-flüssigen Colloidsystemen wurde von Biologen gar nicht gearbeitet, von Physikern, Physiko-Chemikern ganz sporadisch, trotzdem einzelne Beobachtungen auf die grosse Bedeutung solcher Untersuchungen für Struktur- und Cohäsionsfragen oder elastische Nachwirkungen hinwiesen.

Man arbeitet gewöhnlich nur mit einer Methode, meist auch nur mit einem Stoff und bestimmter Temperatur, nie mit vielen Stoffen und Kombinationen.

Die wichtigsten Einzelbeobachtungen liegen weit zurück, spez. „Über elastische Nachwirkungen“, also Zeitfunktionen (Clerk Maxwell 1867, ferner Kundt, Schwedoff, später Garrett, Schröder).

Wir haben in meinem Institut, soweit die Mittel reichen, seit Jahren diesem Problem unsere Aufmerksamkeit geschenkt: Durch Messung der Zerstörung der Struktur von Colloiden (Hess, Kobler); durch Untersuchungen über die Abhängigkeit (der Bedingtheit) der Festigkeit der Strukturen von der Zeit (wie Schröder, Garrett), aber speziell unter besonderer Beeinflussung der Struktur durch Elektrolyte (Fabrican-Gokun, Tokar) und verschiedener Vergangenheit, verschiedener Instrumente (Viscosimeter), verschiedener Zeit. Wir haben das gleiche Material gleichzeitig mit sehr verschiedenen (verschiedenzerstörenden) Capillaren, verschiedenen Drucken untersucht (vgl. Diss. Gokun und Tokar, Zeitschr. f. Chemie u. Ind. der Colloide, Aug. 1908).

Ferner haben wir die Abhängigkeit des Substanztransportes, resp. des Diffusionsweges von der Colloidstruktur zu untersuchen begonnen (Diss. Stoffel). Hierbei wurden den Zeitfunktionen besondere Beachtung geschenkt.

Dass die Colloide an der Grenze stehen zwischen Chemie und Physik in bezug auf Grössenordnung und Eigenart der Elemente, wird diese Gruppe immer als etwas Spezielles bestehen lassen, charakterisiert durch das Auftreten physikalischer Momente, wie Struktur, Festigkeit, Elastizität und damit parallel auffällige Funktionen der Zeit und partiale Reversibilität. Dabei besteht gleichzeitig ein starker Einfluss der chemischen Eigenart der Substanz und des Milieus.

Der Begriff „Colloid“ darf aber keine Sammlung rätselhafter Zustände der Materie umfassen. Er muss zerlegt sein in Funktionen, so weit als möglich auf physikalische und chemische Komponenten zurückgeführt werden, deren Mischungsgrade im Einzelfalle das Colloid charakterisieren (diese Methoden fehlen zum Teil allerdings noch heute auch der Physik).

Das Colloid vereinigt in sich (und meist fast gleichwertig für die Eigenschaften, die eng miteinander verknüpft sind) die Eigenschaften der Suspensionen, die bis jetzt speziell berücksichtigt und untersucht wurden: die Eigenschaften von Lösungen (speziell übersättigter Lösungen metastabiler Art) und vor allem Eigenschaften strukturierter, fester Körper, die sehr wenig untersucht sind; die typischen Grenzzustände aller dieser Eigenarten sind bei den Colloiden in verschiedenen Graden zu suchen.

Anmerkung. Wenn alle Tatsachen der Colloidforschung darauf hindeuten, dass ein wesentlicher Charakter der Colloidbestandteile, Elementarbestandteile, darin liegt, dass sie Komplexe bilden, müssen wir nach den Kriterien suchen, die diesen Elementen die Rangstufe in der Grössenordnung anweisen. Dabei können wir in erster Linie festhalten, dass speziell die organischen Colloide, je nach dem Zustand, bald mit dem Ultramikroskop sichtbare Körnchen zeigen, bald auch mit diesem Instrument vollständig homogen erscheinen (Blutplasma, Mayer), ohne den Colloidecharakter zu verlieren. Wir sehen jedoch mit dem Ultramikroskop, wenn Körnchen auftreten, dass diese zum Teil mit andern in Beziehung stehen, indem sie sich gegenseitig in ihren Bewegungen beeinflussen (Henri). Ebenso kam man aus Strömungsungleichheiten auf vom Lösungsmittel abweichende, aber für die vorliegende colloide Masse charakteristische Verbindungen schliessen (Netze, Ketten, wie sie oft später deutlich werden).

Die Anhaltspunkte für diese Verbindungen, die uns das Ultramikroskop andeutet, sind wenig eindeutig und die Möglichkeiten der Kombination der Zusammenhänge unvorstellbar vielfältig.

Eine Möglichkeit, die uns Strukturen und Festigkeiten vortäuschen könnte, wären die in Bewegungen der Einzelbestandteile vorliegenden lebendigen Kräfte (dynamische Festigkeiten); aber wenn auch die physikalischen Berechnungen dieser Elemente als charakteristisch für die flüssigen organogenetischen Colloide herleiten könnten, wäre doch die Eigenartigkeit der festen Colloide durchaus nicht erklärt.

Auch ohne dass heute diese Frage endgültig entschieden wird, können wir den Schluss ziehen, speziell auch auf Grund der ultramikroskopischen Beobachtungen, dass strukturelle Eigenarten die Voraussetzungen der Immunitätsreaktionen bleiben und damit selbstverständlich im Zusammenhang Verfestigung, Verquellung, Zerfliessen, Koppelung und Fällung strukturierter Teile.

Dass Strukturen, d. h. Zusammenhänge ungleicher Festigkeit in verschiedenen Richtungen eine Rolle spielen, ist klar; daraus ergibt sich auch, dass die Variation der Zusammenhänge und Strukturen — speziell der sukzessive Abbau der Strukturen, als Folge von partiellen Lockerungen von Bedeutung ist.

Was die Grössenordnung der Elementarbestandteile betrifft, gilt die folgende Dimension als bestimmend:

Dicke der Masse resp. Schicht, die gerade einer Kontaktfläche den bestimmten der Substanz eigenen Charakter aufdrückt.

Die Auffassungen für eine Erklärung der Struktureigenarten resp. der Festigkeit, Elastizität, elastischen Nachwirkungen sind sehr verschiedene (Maxwell, Boltzmann, O. E. Meyer etc.). Es ist heute noch unmöglich, sich mechanische Modelle vorzustellen im Colloidgebiet; es liegen zu viel konkurrierende Möglichkeiten vor.

Wenn der Name Colloid heute auch noch nicht sehr viel erklärt und zu oft nicht erklärend, fast verwirrend beigezogen wird, muss man doch anerkennen, dass er infolge seiner Stellung zwischen der Morphologie (Mikroskopie, Struktur), der Lösung und den chemischen Vorstellungen steht, und deshalb eine auch methodisch spezifische Behandlung erfahren muss, bevor er entsprechend befriedigend aufgelöst werden kann.

Nachdem wir eingesehen, dass Grössenordnungen (Komplexe), Distanzen eine Rolle spielen, wie die optisch-physikalische Methoden zeigen, müssen wir uns darüber klar werden, wo sich Grössenordnungen aus den verschiedenen Gebieten treffen.¹⁾

Dass die Strukturen eine Rolle spielen, dass sich ihre Variation, der sukzessive Abbau der Strukturen auf Lockerung eventuell Winkelverschiebung beziehen, ist klar. Wenn wir von bekannten Massengrössen ausgehen, die wir sehen können, kommen wir mikroskopisch zu den Grössenordnungen von 0,0001 mm, wenn die Masse different gefärbt ist, oder sich scharfe Grenzen zeigen nach dem Berechnungsindex, sonst sehen wir nur, „dass etwas da ist“.

Das Membranproblem, wie ich es aufzustellen versuchte, bildet (eine der ersten Stufen, resp.) ein Mittelglied zwischen den flüssigen

¹⁾ In den letzten Jahren ist nur ein Gebiet der Colloide systematisch untersucht worden: die Fällbarkeit, die elektrische Kataphorese, Umladbarkeit, die optischen Eigenschaften, das Tyndallphänomen, die Ultramikroskopie, also den Suspensionscharakter. Fast gar nicht untersucht und nur sehr wenig beachtet wurden die strukturellen Eigenarten, und damit zusammen die Festigkeit, Elastizität, elastischen Nachwirkungen und ebenso zu wenig beachtet die Metastabilität und die vielen Parallelen und Analogien mit den übersättigten und komplexbildenden Lösungen.

Colloiden (nicht oder minimal strukturierten Flüssigkeiten) zu den festen Strukturen, die die Grundlage des Lebens bilden, soweit es Form, Individuum, Selbständigkeit anbelangt. (Betreffend die Beziehungen des Membranproblems zu den Colloiden, resp. den Fragen der Entstehung der Strukturen, Rigidität, Elastizität und ihre Abhängigkeit von Körperart, Konzentration, Zeit, Druck etc. vergleiche die letzte Arbeit¹⁾ und die Arbeiten aus meinem Institut, Stoffel, Kobler, Tokar, Fabrican-Gokun.)

II. Über die spezielle Bedeutung der strukturellen Verhältnisse in bezug auf Herkunft, Entstehung und Existenzbedingungen der Membranen.

Vorläufig ist festzuhalten, dass alle Immunitäts-Reaktionen nur unter Beisein von Substanzen vor sich gehen, die in dem Milieu (Wasser) colloidale Komplexe bilden, dahin gehören ein Teil der Lipoide, Seifen etc. und die Immunkörper mit Eiweisseigenschaften.

Da alle Veränderungen des Colloidzustandes gleichzeitig auch die Immunitäts-Reaktionen verändern, werden diese Reaktionen begünstigt, speziell häufig aber gehemmt werden können durch Beeinflussung des Colloidzustandes (weil die Funktionsbreite in dieser Kombination eine eng begrenzte ist gegenüber den möglichen Zuständen), speziell durch Lösungswirkungen auf die Colloide, durch Absorption von andern Colloiden oder auch sonst absorbierbaren Stoffen, durch Elektrolyte, Temperatur, Konzentration.

Wir werden also ausser den bis heute so weitgehend beachteten Lipoiden noch eine Reihe irgendwie wirksamer Stoffe zu erwarten haben, sicher steht, dass wir heute noch nicht wissen, welche Quoten im Leben die chemisch bekannten Substanzen bilden, dass es aber vielerlei Substanzarten sein können, weil die physikalischen Eigenschaften verschiedener konstituierter Körper sich oft in einem Punkt, speziell als Colloid, wunderbar ähnlich sind, ohne bis heute eine Erklärung gefunden zu haben. Diese verschiedenen Abstufungsmöglichkeiten sind durch die chemische Konstitution allein nicht vorausbestimmt, vielmehr eine Mitwirkung des gesamten Milieu.

Wir kennen die Giftwirkungen der immunitätserzeugenden Körper nur im wässrigen Medium, in allen andern Medien können wir wohl die chemischen Konstitutionen und Elementarzusammensetzungen kennen lernen, ebenso die Molekulargrösse, Molekülkomplexe, aber nie die Eigenschaften, die uns interessieren, die eben weit mehr als der Abbau für uns massgebend sind; die Lösungs-

¹⁾ Diese Zeitschrift p. 500, 1907.

eigenschaften eines Körpers: dies sind zugleich Milieufunktionen, Komplexfunktionen,¹⁾ nicht nur der chemischen Konstitution, sondern vor allem der Flüssigkeit und anderer darin enthaltener Substanzen.

Gerade hier gilt der Verteilungssatz von gelösten Stoffen nicht; auch wenn die Stoffe nicht chemisch miteinander reagieren, beeinflussen sie sich doch. (Wirkung von Grenzflächen, Lösungszuständen etc.)

Wir können aus diesen Gründen alle diese Körper nicht isolieren, sie zum mindesten nicht isoliert erkennen, weil wir sie nur nach den Eigenschaften in den komplexen Körperflüssigkeiten kennen (wie ich es seit 1903 betone), wo sie schon als Colloidkomplex notwendigerweise vorliegen müssen, aber wir können sie nach dem Verlauf der Reaktionen, der Zeitgesetze nach und nach erschliessen, Parallelen finden im synthetischen Gebiet. Aus den reproduzierbaren Veränderungen der Bedingungen können wir auf die Existenzbedingungen schliessen und diese begünstigen lernen, resp. die Zeitgesetze beherrschen lernen und verstehen, die heute so unklar sind.

Die Anwendung der Resultate des Membranproblems auf die Immunitätsreaktionen.²⁾

Nachdem die Definition des Membranproblems, wie ich es vor zwei Jahren hier fasste³⁾, zum Teil schon von der physikalischen Seite⁴⁾ akzeptiert und auch die Vorstellungen über die Bedeutung des Colloidalzustandes der Antikörper immer mehr Boden gewinnt, kann man es unternehmen, die seit der Aufstellung der physikalischen Theorie festgestellten Tatsachen (1902) von diesem Standpunkte aus zusammenzustellen. Die Untersuchungswege für die Colloide sind nicht gegeben, sind keine Übertragungen gegebener fremder Methoden, sondern müssen von Fall zu Fall noch geschaffen werden. Eine durchgreifende Theorie, aus der sich Methoden ableiten liessen, existiert nicht; es müssen neue Methoden resp. spezielle Kombinationen durch-

¹⁾ Es sind hier quantitative Reihenversuche nötig, die wir in meinem Institut in Zürich nicht ausführen können. Einige grössere entscheidende Versuchsreihen konnte ich im Laboratorium von Dastre und bei Victor Henri an der Sorbonne in Paris ausführen. (Vgl. Compt. rend. soc.-biol. 1905 Bd. 58, Bd. 59 und weitere Verwertung zum Teil Frey, Walter, Diss. Zürich, Zur Theorie der Hämolyse 1907.)

²⁾ Vorgetragen im zoologischen Referierabend, 14. Januar 1908.

³⁾ Vierteljahrsschr. der Naturforsch. Gesellschaft Zürich 1906, pag. 343.

⁴⁾ Arthur Müller, „Allgemeine Chemie der Colloide“ 1907, pag. 98 (Abschnitt Membranen). Bredig, Handbuch Bd. VIII.

geführt werden, die zugleich später die Charakteristik des Colloidzustandes geben in seinen Beziehungen zu Suspensions- und Struktureigenschaften, wie wir oben abgeleitet haben.

In dieser Art der Analyse und Synthese der Immunitätsvorgänge liegt die innere Vereinigung der morphologischen Theorie der Vorgänge, der Agglutination, Opsonierung und Phagocytose mit den sogenannten „humoralen“ Theorien und deren Resultaten, speziell der Bakteriolyse und Hämolyse: Vorgänge in mikroskopisch-sichtbaren morphologischen Strukturen, die an bestimmten Stellen der Strukturen und an durch die Struktur lokalisierten Stellen vor sich gehen.

Die Infektions- und Heilungsprozesse sind an Gebilde gebunden, die durch bestimmte Grössen und durch scharfe Abgrenzung gegen ihre Umgebung charakterisiert sind. Der Umstand, dass es scharf begrenzte Gebilde sind, beweist schon, dass sie auch Grenzschichten enthalten, die einerseits den Substanztausch, also Aufnahme wie Sekretion charakterisieren, ebenso wie auch die charakteristische Struktur und den Zusammenhang, also die Individualität dieser Gebilde garantieren.

Diese Oberflächenschichten des Plasmas sind colloidale Bestandteile, die wir nach den Colloidgesetzen, resp. Membrangesetzmässigkeiten beeinflussen können. Solche Beeinflussungen sind:

- | | | |
|--|---|---|
| Veränderung der Permeabilität der Membran. | { | <ul style="list-style-type: none"> a) Verdichtung der Membran, Verstarrung und Abtötung durch veränderten Stoffwechsel; b) Erhöhung und Verminderung der Permeabilität; c) Veränderung der Beziehung zum Milieu und zu ihresgleichen, wie die Agglutination, Ausflockung und Anpassungen; |
| Aufhebung des Zusammenhanges. | { | <ul style="list-style-type: none"> d) Lokale Zerstörung, Auflösung der Membranen (Opsonin, Phagocytose); e) Lösung, Verquellung der Membran als Ganzes (Lyse); f) Entstehung von Präcipitationsschichten, Niederschlagsmembranen in der Umgebung der Bakterien-Herde als spezielle Heilungsreaktion. |

Ich beschränke mich hier auf die Colloidprobleme der Immunität, die mit dem Membranproblem in einer Beziehung stehen. Ich halte mich umso mehr für berechtigt, diese Frage zu behandeln, als ich gerade die Vorfrage: Die Bedeutung des Colloidzustandes bei den Antikörper-Reaktionen vor sechs Jahren begonnen, speziell weil in letzter Zeit immer mehr Forscher der verschiedensten Schulen zu

der Überzeugung kommen, dass physikalische Momente für die biologische Bedeutung der Vorgänge höchst wesentlich sind.¹⁾

Die Einsicht, dass die wesentlichste Immunitätsreaktion unter colloidalen Körpern verläuft, also unter Strukturen einerseits, sowie die reine Beobachtung des Verlaufes und der Resultate der Vorgänge²⁾ machen es unzweifelhaft, dass einerseits Strukturen sich auflösen, verflüssigen, ihre Festigkeit und Elastizität in neuen Kombinationen aufgeben, andererseits aber dass auch Strukturen entstehen werden (in der Präcipitation sichtbar, mit der Viscosimetrie nachweisbar). Dass Strukturveränderungen zu Anpassungen werden können, scheint selbstverständlich.

Diese Vorgänge können in Reagenzglas durch sehr viel Stoffe erzeugt werden.

Im Organismus, der sich selbst heilt, können wir keine chemisch-aktiven Stoffe haben und keine mächtigen Ionen und Reaktionsschwankungen noch osmotische Schwankungen, hingegen reiche Variation an verschiedenen strukturierten Colloiden, die als solche verfestigend, strukturierend und verquellend, lösend auf die Strukturen wirken. Dies steht fest, wenn wir auch eine durchgreifende, einfache Erklärung nicht haben.

In den Komplex der Veränderungen von strukturierten, festen Grenzmembranen gehören also in der Immunitätslehre und Bakteriologie verschiedene Gruppen von Prozessen: Die bekannteste ist die Auflösung der strukturierten, geformten Elemente, die Lyse, die durch sehr verschiedene Mittel chemischer und rein physikalischer Art bewirkt werden kann.

Unter den physikalischen Mitteln kommen in Betracht Stoffe, die die vorliegende strukturierte Substanz lösen, wie in einem flüssigen Lösungsmittel oder Substanzen, durch welche die Cohäsion der einzelnen Bestandteile der Membran aufgehoben wird — meist nur in einzelnen Stellen, ohne dass es zu einer kompletten (molekularen) Lösung kommt. Dieser Vorgang wird in der Mehrzahl der Fälle erzeugt durch Substanzen, die infolge ihrer eigenartigen Beziehung zum Wasser und

¹⁾ Vgl. Nicolle: Conception générale de l'immunité. Ann. Inst. Pasteur 1907/08, auch Arrhenius.

²⁾ Die Arbeit von Nicolle (l. c.): „Sur la Conception générale de l'Immunité“ kommt zum Schluss, dass es zwei Arten Prinzipien der Immunität gebe: Das koagulierende, fällende, also nach unserer Auffassung Strukturen verfestigende und das auflösende und damit Substanzen befreiende Prinzip. Die Theorie von Nicolle ist also in ihrem wesentlichen Anteil eine Spezialform der Colloidtheorie.

zu Salzlösungen dauernd im colloidalen Zustand darin vorliegen, sich also in einem Zwischenzustand zwischen fest und flüssig, zwischen Suspension und Lösung befinden. Die von lebenden Wesen stammenden organischen Colloide sind zugleich noch strukturiert, vgl. Stoffel, Tokar, Gokun).

Die Masse in diesem Zustand kann nun je nach Art und Konzentration andere netzbare, auch feste Colloide beeinflussen, dadurch, dass sie sich in jene Substanzen hineindrängt und deren Cohäsion aufhebt und die früher feste Substanz verflüssigt und in Lösung zieht, wie das bei Colloiden häufig beobachtet werden kann.

Dieser Prozess der Lysis geht nun im allgemeinen nicht in einem einfachen Milieu vor sich, sondern die so leicht veränderlichen Colloidfunktionen werden von kleinen Konzentrationen anderer Substanzen beeinflusst, die sich meist leicht in Oberflächen (mit Oberflächenspannung) hineindrängen, und so an der Grenzfläche eine relativ sehr hohe Konzentration erzeugen, die dem mehrere hundertfachen der Binnenkonzentration der Flüssigkeit entspricht (Milner, Lewis). Wir können folglich hier den Verteilungssatz nicht anwenden.

Ferner wird hieraus ersichtlich, dass sehr kleine Zusätze von andern Substanzen die Lösungs- und Konzentrationsbedingungen an den Grenzflächen stark verschieben werden.

Derart konzentrierte Substanzen verändern die Beziehungen der Grenzflächen bereits in äusserst geringen Schichtdicken von Millionstel Millimetern in typischer Weise; diese Konzentrierung an Colloid-schichten kann der ganzen Schicht neue Eigenschaften verleihen in bezug auf Festigkeit, Netzbarkeit, Durchlässigkeit; vor allem kann sie wie eine Art Beize wirken, verschiedene Absorptionen, Lösungsfähigkeiten erzeugen, wodurch andere Substanzen angezogen werden. Neu in Reaktion tretende Substanzen können abermals analoge Reaktionsreihen erzeugen.

Treten Substanzen in denjenigen Konzentrationen auf, die zur Auflösung, zur Verquellung, zur Aufhebung der mechanischen Festigkeit führen, dann erfolgt Aufhebung der individuellen Struktur, das Zell-Individuum und dessen Vermehrungsfähigkeit ist zerstört. (Heilung durch Auflösung bei vielen Infektionen).

Kommt es nicht zu einer Aufquellung und Lösung und damit zu einer Verteilung in der Flüssigkeit, sondern bleibt die individuelle Einheit bestehen, so haben die oben erwähnten Veränderungen durch Konzentration an der Grenzfläche — (die Folgen sind substanzielle Konzentrationsveränderungen des Milieus in bezug auf Colloide und Crystalloide) — eine Funktionsänderung (Anpassung etc.) in irgend einer

Hinsicht zur Folge, wie sie in den letzten Jahren in einer sehr grossen Zahl von Variationen realisiert worden sind.¹⁾

Diese verschiedenen Veränderungen colloider Membranen, die wir heute als physikalische Vorgänge unter systematisierte Gesichtspunkte bringen können, sind biologisch ausserordentlich verschiedenartige Erscheinungen, die speziell nach der häufigen, biologisch-teleologischen Abgrenzung und Benennung durchaus keine Zusammenhänge zu haben schienen. Hieher gehören die Erscheinungen, die sich gleichzeitig mit den verschiedenen Veränderungen der Bakterien in ihren Lebensprozessen und ihrer Empfindlichkeit zeigen, wie die Veränderung der Agglutinierbarkeit, der verschiedenen Formen der Anpassung — Anpassung an die Verteidigungssubstanzen des Organismus — Anpassung an bestimmte Tierarten durch Tierpassagen — Steigerung der Virulenz. Unter diesem Gesichtspunkt vereinigen sich auch die Fälle, wo der Organismus und die Bakterien sich gegenseitig anpassen, resp. sich gegenseitig abschliessen (latenter Microbismus). — Diese Art Anpassung der Grenzmembranen (resp. Funktionsänderung) hat manchmal einen sogar morphologisch, resp. mikroskopisch verfolgbaren Ausdruck in der Verdickung der Bakterienhüllen — wie z. B. beim Milzbrandbazillus im infizierten Organismus. — Meist aber erfolgt die Anpassung an eine sukzessive Steigerung, resp. Veränderung im Lebensmilieu, die sich in der Kultur mit verschiedenen, langsam steigenden Zusätzen gerade so verfolgen lässt wie in Tierpassagen.

Anmerkung. Eine für die Bakterien ebenso wichtige Durchlässigkeitsveränderung von Membranen und Grenzschichten besteht bei den Leucocyten in bezug auf periodische Abscheidung bestimmter gelöster Substanzen, die die Bakterien zerstören. Die Sekretion solcher baktericider Substanzen ist nun unter allen Umständen eine Folge des Milieus. In Kochsalzlösung treten sie nicht aus, bei Zusatz von Eiweiss, resp. Serum treten sie aus und zwar ohne dass die Leucocyten in ihren Lebensfunktionen irgendwie gestört würden.²⁾

Andere Immunstoffe scheinen auch durch andere Substanzen befreit zu werden, zum Beispiel durch Spuren Zusatz von Alkohol.

¹⁾ Anpassung der Bakterien an die Immunkörper in der Kultur, an den menschlichen und tierischen Organismus, Kapselbildung, Milzbrand, Bazillenträger nach Heilung bei Typhus, Meningococceen, Pneumococceen, ferner Rotlauf etc. Anpassung an Trypanrot, Arsenpräparate (Ehrlich) etc. etc. nach analogen Gesetzen, wie die vielen Anpassungsarten grösserer Tiere, Undurchlässigwerden des Darmes für Arsen (Cloetta).

²⁾ Schneider, R. Sitzungsber. der morph. phys. Ges. München. 23. 1908, p. 126. Er fand als Optimum für die Sekretion dieser Substanzen zirka 5% Serum. Schneider bezeichnet sezernierte baktericide Substanzen der Leucocyten unter Eiweisswirkung als Leucine.

Lokale Veränderungen von Membranen bei Immunitätsvorgängen.

Das Membranproblem muss bei den aktuellsten Immunitätsproblemen, den Opsoninen¹⁾, sicher den Hauptfaktor enthalten, denn das morphologische Kriterium ist Durchbruch durch eine Membran mit Hilfe einer Substanz. Wenn die Lösung des Bakteriums folgt, muss eine zweite Membran gelöst werden.

Mindestens müssen wir uns klar sein, dass das allein der Vorgang ist, den wir als Index messen, dem parallel wir alle Funktionen denken; die durch den Membrandurchbruch geschaffenen absolut neuen Bedingungen für den Colloidprozess der Lysis etc. können wir künstlich in den meisten Fällen nicht verfolgen (weil dieser Prozess langsamer verläuft); aber festzuhalten ist, dass wir bei der Betrachtung der opsoninischen Vorgänge mit zwei sich folgenden, zeitlich sich bedingenden Colloid-Membranvorgängen denken sollten und von allem andern, was immer wir auch zu supponieren geneigt sind, wir nichts bestimmtes über die ferneren Vorgänge wissen.

Bei der Opsoninwirkung ist das Verhältnis des beobachteten und gedeuteten viel evidentere und augenscheinlicher eine Colloidfunktion, als bei der Lysis, doch werden wir immer mehr dazu gedrängt, einzusehen, dass es sich auch dort nur um eine Aufhebung der Strukturen handelt und dass die Colloide bestehen bleiben.

Versuchen wir den Vorgang der Opsoninwirkung in der Phagocytose zu analysieren.

Die Phagocytose ist eine in ihrem physikalischen Wesen sehr komplizierte und in mehrere zeitlich selbständige Reaktionsphasen getrennte Immunitätsreaktion, von denen die Opsoninwirkung nur eine der Variablen darstellt, die bis heute isoliert und verfolgt worden sind.

Der ganze Vorgang besteht darin, dass Bakterien und kleine Körnchen unter Vermittlung bestimmter Substanzen die Leucocyten-Membran an einer Stelle lädieren und lösen; das kleine Körperchen kann dann durch verschiedene Kräfte in die Leucocyten hineingezogen werden, oder nur an ihm haften bleiben (Milzbrand). Die Hereinbeförderung kann durch eine Substanz erfolgen, die die Oberflächenspannung beeinflusst. Es kann aber auch durch das Zusammentreffen verschiedener colloidalen Substanzen vom Bakterium und Leucocyt relativ schnell eine strukturierte Masse entstehen, die in manchen Fällen auch färberisch darstellbar ist.

¹⁾ Vergl. Vryburg: Versuche über die Bedeutung der Opsoninlehre etc. Diss. Zürich 1908.

Von diesem Zustand aus, währenddessen dem Bakterium noch nichts geschehen zu sein braucht, können nun eine Reihe neuer Prozesse eintreten: entweder bringen die intracellulären Substanzen das Bakterium zur Auflösung, zerstören es auch morphologisch, oder es kann auch ungeschädigt erhalten bleiben und frei werden.

Auch das Agglutinationsproblem kann unter diesem Gesichtspunkte betrachtet werden.

Dass colloidale Substanzen temporär und unter bestimmten Bedingungen aus Zellen austreten, ist bewiesen. Es gibt also eine Permeabilitätsänderung in bezug auf Colloide. Je nach der Konstellation, in der sich die diese Colloide sezernierenden Zellen befinden, wird die physikalische Folge verschieden sein. (Gelatinisierung, Fermentwirkung; Ausflockung bei Suspensionen oder Oberflächenhäute.)

Bei Suspension von Hefezellen treten unter den verschiedensten Bedingungen Substanzen aus, die eine Agglutination der einzelnen freien Hefezellen zur Folge haben¹⁾. Wenn wir nun annehmen müssen, dass schleimige, colloidale Substanzen unter bestimmten Bedingungen aus einzelligen Lebewesen austreten und Agglutination erzeugen können, stellt sich sofort die Frage, ob und inwieweit die Bakterienagglutination nicht eine Folge eventuell sezernierter und nicht nur exogener Colloide sei, so dass die Fragen der Agglutination mit zu den Fragen nach den Permeabilitätsänderungen der Membranen in Beziehung treten werden. Demgemäss sollte die Frage nach den Wesen der Agglutination auch von einem andern Standpunkt aus untersucht werden: Inwiefern hängt die Agglutination mit durch die Serumstoffe verursachten Permeabilitätsänderungen der Bakterienhüllen zusammen.

Anmerkung. Dass bei den Immunisierungsprozessen bei der Auflösung strukturierter Bestandteile, bei der Fällung und Bindung, bei der Abkapselung Colloidprozesse eine Rolle spielen, kann heute wohl kaum in Abrede gestellt werden. Dass die diese Veränderung auslösenden Körper Colloide sind, resp. keine wesentlich osmotisch wirksamen Stoffe, ist wohl ebenfalls allgemein zugegeben. Wenn wir aber die Erfahrung machen, dass in allen Gruppen der wesentlichen Körperbestandteile chemisch ganz verschiedene Individuen in den Milieuverhältnissen, wie sie der Körper bietet, in den verschiedenen Stufen des Colloidzustandes auftreten, so ist es a priori wahrscheinlich und das Gegenteil müsste

¹⁾ Hefeagglutination Will, Zentrbl. f. Bakt. (2) 4. 1898, p. 130. — Macfadyen, Zentrbl. f. Bakt. (1) 30. 1901, p. 368. — Barendrecht, Zentrbl. f. Bakt. (2) 7. 1901, p. 623. — Pasteur, Ann. de chim. Physique 58. 1868, p. 323. — Prior, Zentrbl. f. Bakt. (2) 4. 1896. — Pantanelli, Rend. Acc. Lincei 14. 50. 12. 1905, p. 723. — Die Agglutination wurde als Colloidprozess behandelt von Bechhold und Mitarbeiter, Friedemann, Bürgi. — Archiv f. Hygiene, B. 62, p. 239, 1907. — Buxton, Teague u. a. Zeitschr. f. phys. Chemie 1907 u. A.

erst bewiesen werden, dass Eiweisse, Fettkomponenten und Kohlenhydrate, je nach ihren Lösungsbedingungen beim Zusammentreffen mit andern, zum Beispiel strukturierten Colloiden, diese in ihrem Festigkeitszustand beeinflussen können und damit strukturierte und durch die Struktur als Individuen, als Rassen charakterisierte Colloidkomplexe ihres innern Zusammenhanges berauben und damit in ihren wesentlichen Eigentümlichkeiten des Wachstums und der Vermehrung zerstören können. (Die Versuche von K. Meyer sollten wieder aufgenommen werden.)

Dass die Immunisierung im ganzen Gebiet der Lebewesen nach analogen physikalischen Gesetzen verläuft, ist wohl sicher. Dass aber die Ausheilung und die Zerstörung mit ganz verschiedenen Mitteln erreicht werden muss, ist wohl eine a prioristische Forderung, die ich schon vor Jahren vertreten und die uns zwingt, den Zerstörungsprozess von Bakterien mit verschiedenen Kapseln, Membranen etc. auch auf andere Agenzien zurückzuführen.

Es ist natürlich nicht gesagt, dass der Mechanismus der Produktion der Immunkörper nicht in verschiedenen Fällen der gleiche sein könne, aber die Immunkörper selbst können aus den oben angegebenen Gründen nicht gleichartig sein.

Zerstörung der Membran, die Lyse.

Als Beispiel der Zerstörung¹⁾ gleichartiger, zelliger Gebilde ist die Hämolyse am eingehendsten untersucht worden. Die verschiedenen Ursachen der Hämolyse zu kennen, hat noch einen ganz speziellen Wert, weil sie neuerdings als spezifisches Reagenz in verschiedener Richtung verwandt wird.

Wenn wir von den mechanisch wirkenden Mitteln (wie Gefrierenlassen, Zerreiben, osmotischen Druckwirkungen) absehen, haben wir eine Gruppe von chemisch-hämolytischen Stoffen, wie die Alkalien, die Säuren, verseifende Agenzien, ferner fettlösende Stoffe, wie Äther, Öle, Harnstoff, basische Farbstoffe; dann kennen wir Hämolyse durch Fettfermente (Neuberg und Reichel), durch colloide Stoffe (Kieselsäure, Lecithine, Seifen, event. Fettsäuren).

Arrhenius hat im Frühjahr 1908 eine neue Arbeit über Hämolyse publiziert (Schriften des Nobel-Institutes), in der er sich den physikalischen Vorgängen bei der Hämolyse zuwendet und deren Bedeutung als ausschlaggebend anerkennt, ohne auf die Struktur der Colloide einzutreten. Es geht aus von den alten Experimenten von Arrhenius und Madsen und von denjenigen, die von W. Frei in meinem Laboratorium gemacht worden sind, und bringt eine Reihe neuer

¹⁾ Dass ein festes Colloid als eine zusammenhängende Membran die typischen Eigenschaften der Abgrenzung nach verschiedenen Richtungen aufgeben kann, ist einleuchtend. In dem Umstand, dass eine trennende Schicht einbricht oder sich löst, ist keine spezifische Einwirkung charakterisiert. Dieser Vorgang wird erst ein Masstab für spezifische Einwirkungen, wenn alle andern Faktoren gegeben, wenn die Wirkung nur eines bestimmten Faktors gemessen wird an der Hämolyse.

Ideen und hämolytischer Kombinationen, die in grossen Reihen weiter quantitativ wiederholt zu werden verdienen.

Arrhenius betont also in seiner letzten Arbeit (1908), dass Löslichkeitsverschiebungen bei der Hämolyse eine Rolle spielen.¹⁾ Da der Colloidalzustand als eine Spezialform, resp. Übergangsform der Lösung zu Strukturen betrachtet werden muss, ist in der Colloidtheorie implicite die Bedeutung der Lösungsverhältnisse anerkannt. Dass es sich aber nicht um die Lösungstheorie im gewöhnlichen Sinne handelt [wo man für die quantitativen Vorgänge durch die Methoden der Gefrierpunktsbestimmung, des Dampfdrucks, der Siedepunkts-erhöhung, fraktionierte Krystallisation, fraktionierte Diffusion, Leitfähigkeit die zur theoretischen Behandlung notwendigen Daten erhalten kann], beweist der Umstand, dass die Immunitätsvorgänge sich nicht mit diesen Methoden verfolgen lassen. Es war deshalb gleich bei der ersten Aufstellung der Colloidtheorie notwendig, die hier in Betracht fallenden Vorgänge mit den bekannten Tatsachen der Lösungstheorie in Beziehung zu stellen und gleichzeitig zu betonen, dass ein Fort-

¹⁾ Ich stelle die Schlussfolgerungen gegenüber.

Arrhenius:

Als allgemeines Resultat dieser Untersuchung kann angesehen werden, dass einfache physikalische Verhältnisse, speziell die Änderung der Löslichkeit, viele Erscheinungen hervorrufen, welche früher (von der Frankfurter Schule) sehr komplizierten chemischen Prozessen zugeschrieben wurden, vor allem der Bindung von Alexinen (Komplementen) an Immunkörpern (Amboceptoren), die wiederum an den Blutkörperchen (Receptoren) gebunden waren, ebenso wie die konkurrierende Bindung von Alexinen (Komplementen) an Antialexinen (Antikomplementen). Andere solche Prozesse, die zur Erklärung solcher Erscheinungen herbeigeht wurden, sind die gegenseitigen Ausfällungen von Colloiden. Alle diese Erklärungsweisen lassen uns jedoch zum grossen Teil im Stich bei der Deutung der oben beschriebenen Erscheinungen, die aber alle in sehr einfacher und ungezwungener Weise mit Hilfe der bekannten Eigenschaften der Löslichkeit verstanden werden. Die Sensibilisierungs-Theorie von Bordet ist dadurch in vielen Punkten gewissermassen bestätigt und präzisiert worden.

W. Frei:

Die Hämolyse ist die Folge von Veränderungen der Permeabilitätsverhältnisse oder völligen Zerstörung einer Membran. Die dabei stattfindenden Einzelvorgänge sind physikalisch-chemischer Natur. Begleitende chemische Prozesse sind uns unbekannt. Die Gesetze der Hämolyse sind Gesetze der physikalischen Chemie.

Die bestimmte messbare Hämolyse ist die Resultante einer Reihe einander folgender, sich bedingender Prozesse, die alle bestimmten Gesetzen der Physik und physikalischen Chemie folgen. Die diesen Gesetzen entsprechenden Reaktionskurven (deren Anfänge zeitlich verschieden sind) superponiert ergeben die Kurve der Hämolyse. (Vergl. ferner Zangger, Centralblatt f. Bact. XXXVI. 1905. p. 237. Ref. über Lösungsbeeinflussungen und deren Bedeutung.)

schritt der Erkenntnis dieser Vorgänge darin liegt, die Unterschiede gegenüber den Vorgängen in reinen Lösungen festzustellen. Gerade weil die Immunitätsvorgänge sich nicht mit den Methoden, die die Basis der Lösungstheorie sind, verfolgen lassen, nicht quantitativ mit jenen Gesetzen übereinstimmen, wurde nach dem Grundsatz der Differenzierung und Analogisierung, der in den Naturwissenschaften zur Klassifizierung allgemein verwandt werden muss, nach verwandten Erscheinungsgebieten in der Physik, Chemie, Physiologie und Technik gesucht und überall stellte sich als wesensverwandt die grosse Gruppe der Colloide ein.

Die Bakterien-Membranen können noch in mancher Richtung verändert werden. Sie können als Colloide entgegengesetzt geladene Colloide absorbieren, speziell die Metall-Hydroxyde, wie sie bei einer Reihe der früher verwendeten Desinfizienzien wirksam sind (Kupfer- und Eisensalze).

Die Membran kann substantiell dadurch verändert werden, dass sich auf ihr Substanzen niederschlagen (analog wie die Präzipitine). Ich habe in der letzten Arbeit schon darauf hingewiesen, dass der Heilungsprozess durch Abkapslung ein Colloidprozess sein dürfte, analog der Präzipitinbildung in vitro: Also eine Kombination von zwei sich ausfallenden Colloiden, den körperfremden Bakteriensubstanzen und den Reaktionssubstanzen des Körpers auf diese. Diese Präzipitierung bedeutet die Entstehung einer neuen Verbindung dieser zwei Stoffe, die sich vom flüssigen beweglichen Milieu abtrennen und sich sekundär zu Strukturen zusammenordnen, die nach der Erfahrung der letzten Zeit die Eigenschaft bekommen, durch Fermente, selbst durch Bakterien, sehr schwer aufgelöst und verflüssigt zu werden. Alle diese Zeitvorgänge gehorchen auch nach ihren quantitativen Beziehungen bei der Reaktion den für Colloidprozesse charakteristischen Gesetzen.

Die Bakterien haben einen durch ihre Hüllen geregelten und charakterisierten Austausch.

Wir haben aber gesehen, dass diese Hüllen sich verändern können, sogar morphologisch sichtbar, wie beim Milzbrand, sicher aber auch funktionell bei Züchtung der Bakterien auf verschiedenen Nährböden und bei Veränderung der Virulenz.

Dass sich Bakterien, wie zum Beispiel die Typhusbazillen, durch die spezifischen Seren nicht agglutinieren lassen, wenn sie im Tierkörper gewachsen sind und nicht auf einem gewöhnlichen Kulturboden, muss auch auf Veränderung der Membranen bezogen werden. Ob diese Veränderung der Bakterienhülle nur eine Veränderung der

oberflächlichsten Schichten bedeutet, oder ob eine Anlagerung aus dem Tierkörper darauf erfolgte, oder aber ob die Veränderung der Membran eine Reaktion aus dem Innern heraus bedeutet, ist noch gar nicht diskutiert worden.

Diese erst in den letzten Jahren gut ausgebaute Tatsachenreihe zeigt die Colloideigentümlichkeiten, speziell der festen strukturierten Massen, wie es eben Bakterien und Körperzellen sind, in ganz neuer Bedeutung und beweist eigentlich, dass wir erst im Anfang sind und noch viele Konsequenzen des Colloidzustandes zu erwarten haben.

Ich meine speziell den Gegensatz der Antikörperbildung und der Bildung oder Aupassung von Strukturen an die andern Verhältnisse, die Anpassung des Organismus an die Bakterien und der Bakterie an den Organismus der betreffenden Tierart.

Wir haben eben in den Strukturen eine viel grössere Zahl von realisierbaren Möglichkeiten der Anpassung und Strukturierung, resp. verschiedene Abstufungen des einen Prozesses (auch verschiedene Arten von Prozessen), die zu demselben oder analogen biologischen Effekt führen (Heilung, Zerstörung der Bakterien, Abkapslung), als wir uns nach den gewöhnlichen physikalischen Vorstellungen der Verhältnisse von fest und flüssig denken können. Die langsamen Übergänge von flüssig zu fest resp. zu den Strukturen interessieren uns sonst in der Wissenschaft wenig, ihrer Langsamkeit wegen ärgern sie uns höchstens bei gewöhnlichen chemischen Arbeiten, wo wir hauptsächlich mit Lösungsmitteln, die schnell Gleichgewicht schaffen und deren Entfernung zur Kristallisation führt, arbeiten. Hingegen kennen wir keine biologischen Prozesse, die nicht an das Colloid-Milieu gebunden wären.

Aus dem bis jetzt Besprochenen soll hervorgehen, dass wir diese verschiedenen Formen der Übergänge von flüssig zu fest untersuchen müssen und biologisch interessiert uns speziell das Problem der Entstehung fester Schichten, die zur Membranbildung, Membranzerstörung und Membranveränderung in den Organismen führt.

Über die physikalischen Probleme der Grenzflächen.

Lokalisation der Grenzflächenkräfte.

Bis jetzt wurden die Tatsachen betrachtet, die durch die Gegenwart von Substanzen an und in Colloiden hervorgerufen werden, die sich experimentell reproduzieren lassen, aber bis heute wenig beachtet wurden.

Jetzt sollen noch die physikalisch gutbegründeten Gesetzmässigkeiten angeführt werden, die die Lokalisation verschiedener Substanzen in bestimmten Trennungsflächen bedingen können. Die Resultate, die wir bei Entstehung und Auflösung strukturierter Colloide sehen, sind Folgen von Substanzverschiebungen und Konzentrationsänderungen und daraus erfolgenden Verschiebungen der Löslichkeiten und Permeabilität etc. Alle diese Substanzenkonzentrierung ist eine natürliche Folge von bestimmt lokalisierten Kräften, die ihrerseits wieder Substanzlokalisationen, also Verschiebungen und Konzentrierungen zur Folge haben.

Die wesentlichste Eigentümlichkeit dieser langsam verlaufenden Prozesse liegt allgemein ausgedrückt darin, dass sie aus einer grossen Reihe sich bedingenden Reaktionen zusammengesetzt ist.

Über die physikalischen Probleme der Membranen.

Es handelt sich hier um Grenzflächenkräfte, die längst bekannt, die aber biologisch wenig beachtet wurden.

Dass Cohäsions-, Adhäsions-, wie auch Adsorptions- und Lösungsfragen direkte, wenn auch nicht einfache, sondern sehr stark modifizierbare und modifizierte Folgen der chemischen Eigenart und Struktur der Substanzen sind, habe ich in den früheren Arbeiten (über Membranen etc.) hervorgehoben.

Dieses Abhängigkeitsverhältnis scheint mir in den Grössenordnungen der einzelnen beweglichen Komponenten zu liegen, doch haben wir über diese hier in Betracht kommende Grössenordnung der Massenbeziehungen einerseits sehr wenig Aufschluss und experimentelles Material, resp. Methodik: nur durch Konvergenz der Resultate und räumliche, vergrösserte Modelle drängen wir nach und nach bestimmteren, aber immer weiter zerlegbaren Vorstellungen zu. (Optische Methoden, oft noch kombiniert mit verschiedenen Beeinflussungen.)

Von der morphologischen Seite her dringen wir in dieses Gebiet durch das Mikroskop und die Veränderungen der damit sichtbaren Strukturen, von unten her durch die Struktur- und Raumchemie. Zwischen Elementen, die mit bezug auf die Grössenordnung zwischen Chemie und Morphologie liegen, also zwischen der Raumzerlegung durch die Mikroskopie und jener durch die Molekülsynthese liegen nun massenhafte Beziehungen, die wir in der Chemie empirisch sehr viel benützen, die aber vor allem die wesentlichen Rätsel des Lebensprozesses, der Strukturierung, der strukturellen Individualität umschliessen.

Bei der Untersuchung dieser Übergänge zwischen Physik und Chemie liegen die Schwierigkeiten darin, dass das Ganze strukturelle Eigenschaften hat, also kommen ausser den Bestandteilen besonders die Anordnungen (primär und sekundär bedingt) im Raum in Betracht. (Wenn wir uns in irgend einem Modell die Variationsmöglichkeiten des räumlichen strukturellen Aufbaues vorstellen wollen, steigt die Zahl der Möglichkeiten fast ins Unübersehbare.)

Wenn wir diesen Rätseln des Colloidalzustandes näher kommen wollen, dann müssen wir mit guten Methoden quantitativ festzustellen versuchen, wie weit hinein in flüssige Systeme sich die physikalischen Eigenschaften der Festigkeit, vor allem der Elastizität, der elastischen Nachwirkungen verfolgen lassen und wie sukzessive die reversiblen Eigenschaften der homogenen Lösungen sich zurückbilden und sich Funktionen von festen Körpern einstellen. Vergl. Diss. Stoffel.

Wenn wir Strukturen beweisen wollen, müssen wir dartun, dass der anscheinend flüssige Körper sich von wirklich homogenen Flüssigkeiten wesentlich unterscheidet.

Speziell muss man diese Körper abgrenzen gegen die gewöhnlichen plastischen Substanzen, wie Schmelzen, Öl, Glycerin.

Wenn ein Stoff sich lokal konzentriert, dass in bestimmten Bezirken die Zusammensetzung eine andere wird, als in der Umgebung, wenn durch Zusammenschluss von Molekülen Trennungsflächen auftreten, so werden diese der Sitz von Kräften. (Tatsachenmaterial hiefür, vgl. Kapitel: kritische Schichtdicke der letzten Arbeit.¹⁾)

Dass sich eine sehr grosse Zahl von biologischen Wirkungen bestimmter Substanzen und Konzentrationen nur mit solchen Oberflächenwirkungen erklären lassen, wird immer unabweisbarer (Wirkungen sehr kleiner Konzentrationen von Salzen, Giften etc.). Eine sehr grosse Zahl organischer Substanzen, die in der Biologie eine Rolle spielen, drängen sich, sobald sie beweglich sind, in Oberflächen hinein, resp. an andere unter sich organisierte Molekül-Komplexe heran. Diese Erscheinung ist eben die Folge der oben erwähnten Tatsache, dass jede Grenzfläche der Sitz von Kräften wird.

Diese Kräfte bewirken Konzentrationsverschiebung und spezielle Konzentrationserhöhung in den Grenzflächen mit einer Reihe von durch die Art des konzentrierten Stoffes bedingten Konsequenzen:

- a) Sekundäre Attraktion verwandter Moleküle (Verfestigung von Colloiden zu Membranen und Entstehung neuer Oberflächen).
- b) Veränderung von Lösungswirkung infolge der stark erhöhten Konzentration auf die Phase mit den kleinen Krümmungsradien,

¹⁾ Diese Vierteljahrsschrift 1907.

in der anfangs nichts gelöst war. Es ist also eine indirekte Beeinflussung der Diffusion möglich. Sie wird dann eintreten, wenn die konzentrierte Flüssigkeit stark netzt und Lösungsaffinitäten zu der zweiten Phase hat, jedoch wird die Diffusion nicht etwa nach dem der Konzentration in der Grenzfläche entsprechenden Partialdruck erfolgen.

Es treten also da, wo bestimmte Grenzflächen auftreten, auch flächenhaft ausgedehnte Verschiebungen in den Lösungsbedingungen auf.¹⁾

Evidente physikalische Notwendigkeit ist, dass diese Konzentration an der Grenze auch einem Konzentrationspotential in die andere Masse hinein entspricht. Ein Umstand, der natürlich dann in Betracht kommt, wenn die Substanz beeinflussbar ist durch höhere Konzentrationen (wie es häufig bei Löslichkeiten etc. der Fall ist). Harnstoffe etc.

Die Dicken- und Tiefenausdehnung dieser Wirkung beschränkt sich aber auf eine äusserst schmale Zone (dünne Schicht), so dass die Gesamtverschiebung der Massen in bezug auf die Konzentration in der Innenflüssigkeit in Lösungen für gewöhnlich eine sehr geringe, meist nicht messbare Abnahme zeigt.

Als rein physikalische Zustände, die bedeutungsvoll sind für die Biologie, kommen zwei in Betracht, wenn nämlich die Oberflächenausdehnung sehr gross wird und die Krümmungsradien der Grenzflächen sehr klein; erstens werden dann die Grenzkonzentrationen die Binnenkonzentrationen ganz beherrschen, so dass wir aus der Binnenkonzentration kaum mehr auf die wirksamen Konzentrationen im Anfangszustande schliessen können.

Die Konzentrationen an den Grenzflächen werden dann immer mehr, d. h. relativ grössere Massen an sich ziehen, je kleiner der Radius der absorbierenden Grenzfläche, je feiner verteilt die Masse.

Wenn diese Grenzflächen immer kleinere, unter sich unabhängige korpuskuläre Elemente umschliessen, wird die Ausdehnung der Oberfläche in bezug auf die Masse immer grösser (wie die Oberflächenberechnung bei Emulsionen, Blutkörperchen und colloidalen Metallen zeigen). Die Gesamtoberfläche ist der Dimension der Einzelteile verkehrt proportional, wie leicht zu berechnen ist.

¹⁾ Maxwell u. Kelvin. Es ist sehr merkwürdig, dass diese wichtigen Faktoren schon über 30 Jahre experimentell und theoretisch bearbeitet sind, dass sie aber spez. den Biologen eigentlich kein Bedürfnis schienen und fast unbeachtet blieben. Es scheint auch betonenswert, dass Maxwell und Kelvin die grosse Bedeutung der Arbeiten von Gibbs sofort erkannten und in den wissenschaftlichen Gesellschaften ihrer Städte sogleich Vorträge über das Problem hielten.

Dazu steigert sich, resp. multipliziert sich die Wirkung der Oberflächenspannung noch weiter bei der Kleinheit der Krümmungsradien und daraus folgender grösserer molekularen Wirkungssphäre in das umgebende Medium bis zur Grösse $\frac{\gamma}{2}$ (Kelvin).

Wenn wir jetzt schon durch diese Steigerung der Oberflächenwirkung diese ungemein erhöhen durch die feine Verteilung der Massen, kommt noch weiter dazu, dass an solchen Oberflächen sich bestimmte, hoch konzentrierte Substanzen dem festen Zustand nähern und durch Entstehung neuer Oberflächenkräfte noch weitere Substanz konzentrieren. Diese Konzentrierung ausschliesslich in den Grenzflächen lässt sich quantitativ experimentell nachweisen (Milner, Lewis, ferner Gibbs und Zawidsky, Ramsden).

Aus den Gibbsschen Ableitungen geht hervor, dass (Scientific papers I, pag. 219) "It is only within very small distances of such a surface that any mass is sensibly affected by its vicinity — a natural consequence of the exceedingly small sphere of sensible molecular action."

Aus seinen Voraussetzungen berechnen sich die Konzentrationsverschiebungen nach der Formel $\Gamma = -\frac{c}{RT} \cdot \frac{d\sigma}{dc}$. Hierbei ist Γ die in der Einheit der Oberfläche adsorbierte Stoffmenge, σ die Oberflächenspannung an der Grenze, c die Konzentration der Lösung, T die absolute Temperatur, R die Gaskonstante. Diese Formel berücksichtigt die Grösse der Oberfläche und die Erhöhung der Gesamtoberflächenspannung durch die Verkleinerung der Krümmungsradien; sie gibt aber nach den experimentellen Resultaten nach Milner und Lewis bis zu 100- und mehrfach zu kleine quantitative Werte. Alle diese Verhältnisse haben mit dem Verteilungssatz nichts zu tun. Der Verteilungssatz würde gerade diese Punkte sogar ausschliessen. Die Verkleinerung des Krümmungsradius hat nun in bezug auf die Erhöhung der Summe der Oberflächenkräfte eine untere Grenze, die aber weit unter der mikroskopischen Grössenordnung liegt. Diese Faktoren sind von Arrhenius in keiner Weise berücksichtigt worden.

Wir haben bis jetzt den erwähnten zweiten Faktor noch gar nicht berücksichtigt, nämlich die Wirkung dieser Konzentrationen auf die Verteilung der Substanz innerhalb der durch die stark gekrümmten Oberflächen begrenzten Masse, sobald sie in derselben löslich ist; bis jetzt betrachteten wir theoretisch wie experimentell nur solche Systeme, wo die sich konzentrierende Substanz nur in dem einen Medium löslich war, also an den Oberflächen blieb und festgehalten war.

Kauffer¹⁾ hat vor mehreren Jahren rechnerisch nachgewiesen, dass die Konzentration im Innern von durch stark gekrümmte Oberflächen begrenzten Massen stark zunehmen muss, und zwar aus der Wirkung der Oberflächenspannung allein. Die Berechtigung dieser Ableitungen wurde von den verschiedensten Seiten anerkannt. Wir hätten also hier eine zweite Folge der stark gekrümmten Oberflächen oder, anders ausgedrückt, der feinen Verteilung des Materials. Die Wirkung der Verschiebung hat dieselbe Tendenz, wie die Konzentrationserhöhung an den Oberflächen. Diese Tendenz wird wirksam, sobald die verschiedenen Substanzen ineinander löslich sind, resp. sobald der sich konzentrierende Körper in der gekrümmten Phase löslich ist.

Es bestehen also zwei im Verteilungssatz über die Löslichkeiten nicht berücksichtigte Faktoren, die eine Erhöhung der Konzentration in den mit krummen Flächen begrenzten Medien bewirken und zwar graduell äusserst verschieden. Die beiden Faktorengruppen sind direkte Folgen einer bestimmten, Flächen bildenden, strukturellen Anordnung eines der Komponenten.

Inwieweit diese Faktoren Gelegenheit zur Betätigung haben, hängt also von der Flächenausbildung des Systems ab.

Selbstredend verlieren die gewöhnlichen Lösungsbeziehungen, wie sie im Verteilungssatz, osmotischen Druck etc., ausgedrückt sind, hier nicht plötzlich ihre Richtigkeit, sondern parallel mit dem Auftreten der Strukturierung; ebenso tritt die Wirkung strukturierter Molekülkomplexe erst langsam als Oberflächenwirkungen und Grenzflächenwirkungen in Erscheinung, wenn diese die entsprechende Grössenordnung erreicht und eine Inhomogenität des ganzen Systems bedingt haben. Gerade diese Faktoren treten in jenen Systemen auf, die aus oben besprochenen Gründen als speziell physikalischer Zustand schon längst charakterisiert wurden und deren hervorragende Eigenschaften gerade in den Abweichungen von den Lösungsgesetzen und in der Annäherung an Aggregat und Flächenwirkung bestehen, in den colloidalen Lösungen.

Wenn Arrhenius, nachdem er in der letzten Arbeit 1908 hauptsächlich die Erhöhung und Veränderung der Löslichkeit durch kleinste Zusätze als einen Hauptfaktor speziell der komplexen Hämolyse hinstellt, auch noch die Bedeutung der oben geschilderten neuen, von den gewöhnlichen Lösungsgesetzen abweichenden, physikalisch aber gut erklärbaren Faktoren, als für die Immunitätsreaktionen ent-

¹⁾ Kauffer, F. Über die Verschiebung des osmotischen Gleichgewichtes durch Oberflächenkräfte. — Sitzungsber. Akad. Wiss., Wien. Math.-natur. Klasse CXI. II. a. Juni 1902.

scheidend und wichtig anerkennt, dann würde sich die Auffassung Arrhenius mit der unsrigen treffen.

Was für Entdeckungen und welche Erklärungen von Zusammenhängen sind direkt oder indirekt auf die Colloidtheorie der Immunität zurückzuführen?

Eine Tendenz nach neuen Begriffen macht sich geltend, speziell für die Immunität, für die lokale Unempfindlichkeit auf Bakterien wie Toxine eine umfassende Analogie zu finden, die das Wesen dieses Zustandes erklären soll — Metschnikoff nennt es lokale Immunität. — Calmette, Délearde, Citron u. a. gehen einen Schritt weiter in der Lokalisation ihrer „histogenen Immunität“; Sauerbeck und Eisenberg sprechen von strukturellen Anpassungen und Adaptations-Immunität. Alles drängt strukturellen Erklärungen, Variationen zu, die mehr abstufbar sind. Es braucht kaum darauf hingewiesen zu werden, dass der einzige, alle diese Vorgänge umfassende Begriff in bestimmten Formen des Colloidzustandes zu suchen ist.

Die Colloid-Theorie der Immunität verbindet und umfasst die phänomenologisch so differenten Vorgänge im Immunitätsgebiet, von der Toxin-Antitoxinreaktion bis zur Fällung, Agglutination, Phagocytose, Opsonisierung, Lyse. Das gemeinsam Verbindende, von der Bedeutung des Auftretens einer Substanz in colloidalen Form im Lösungsmittel Wasser an, bis zur Bedeutung der **Strukturierung** colloidalen Substanzen für diese Vorgänge, ist der Geltungsbereich der Colloidtheorie.

Diese physikalische Theorie ist nicht eine Umschreibung oder ein Versuch des mathematischen Ausdruckes der Verlaufsgesetze; sie konnte sich bis jetzt nur sehr wenig mit diesen Fragen befassen. Die Haupteigenart liegt im Stattfinden gleichzeitiger Reaktionen, weil die sich superponierenden, in sehr vielen Fällen den Colloidvorgängen folgenden Nebenreaktionen, nicht isoliert gefasst werden konnten, die Reagenzien zum Teil selbst dem Reaktionsverlauf einen bestimmten Charakter aufzwingen mussten, der also nicht auf die Hauptreaktion bezogen werden darf. Denn wenn eine einzige Reaktion bei einer zusammengesetzten Folge-Reaktion (mit oder ohne Inkubation) zeitlich erst schnell, dann langsam verläuft, hat die Gesamtkurve oder die gemessene Endresultante den Charakter einer logarithmischen Kurve, oder wohl besser asymptotisch verlaufenden Kurve. Das System als Ganzes scheint also so zu verlaufen.

Alle uns hier interessierenden Prozesse stammen in ihren wesentlichen Komponenten von lebenden Wesen ab und bringen also col-

loidale neben struktur-chemischen Eigenarten mit sich; ihr Zustand und ihre Reaktionsfähigkeit ist eine Funktion des Milieu im weitgehendsten Sinn. Diese Beziehungen vom Milieu und den reagierenden Stoffen brauchen im Einzelfall wenig am „Gleichgewicht“ zu ändern, aber sie leiten die Konkurrenz der verschiedenen Prozesse. Sie sind der innere Grund des in jedem Moment vorliegenden quantitativen Verhältnisses, durch ihre Beeinflussung lässt sich der ganze Verlauf verschieben.

Über die Entwicklung der Immunitäts-Theorien und ihre bestimmenden Faktoren.

Nachdem ich vor mehr als sechs Jahren auf den Colloidalzustand aller bis jetzt bekannten Antikörper hingewiesen und dessen Bedeutung für die Funktion hervorgehoben habe (quantitativen Verlauf der Vorgänge, Einfluss der Fraktionierung, der Zeit, und dass nur colloide Körper Antikörper erzeugen, des elektrischen Zustandes des Milieu) kommen nun alle Tatsachen, speziell auch der neuen Oponinforschung, Fällungen, Komplements-Eigenschaften, Wirkung beigemischter Colloide etc., als eine geradezu unerwartete Bestätigung.

Keine Tatsache, die mit andern Gesichtspunkten gefunden, widerspricht der Auffassung, dass die Colloidstruktur der Bakterien und Antikörper die Vorgänge in erster Linie beherrschen.

Wenn 1895, ja 1902 so viel bekannt gewesen wäre von den Colloiden, wie heute, würde die Colloidtheorie infolge des eingehenden Parallelismus der vielen identischen Erscheinungen in erster Linie zur theoretischen Zusammenfassung verwendet worden sein; dasselbe gilt wohl auch gerade von der Auffassung von Arrhenius, der selbst hervorhebt, dass die Masse Tatsachen, die die letzten Jahre brachten, den innern Zwang in sich tragen, Parallelen für jene Gesetzmässigkeiten zu suchen.

Die Frage ist nun, ob diese Vorgänge in ihren wichtigsten Abschnitten wesensidentisch und gleichartig beeinflussbar sind, was ja eben für die Biologie doch das Ziel ist.

Speziell kommt es auf die Frage an, was für praktisch leitende Vorstellungen ergeben sich aus den theoretischen Behandlungen. Vielleicht im vorliegenden Falle wesentlicher ausgedrückt: welche Stufen der Folgereaktion gibt uns die theoretische Auffassung am wesentlichsten an. Es ist natürlich, dass die anfänglich einleitenden die durch die Strukturen bedingten Reaktionen sind, die das für uns Biologen Wesentlichste sein müssen; je weiter wir aber von den

Strukturen weg zu den Lösungen kommen, den Zonen der sekundären typischen Destrukturierungen, desto weniger wesentlich für den Lebensprozess sind die Vorgänge (diese liegen jenseits des Lebendigen).

Wenn wir auch einen Auflösungsprozess durch chemische Reaktion mit gelösten Körpern begleiten, so wird uns das herrschende Lösungsgesetz durch den Einfluss der Struktur maskiert (d. h. geleitet), wenn es überhaupt erkennbar ist.

Man beobachtet demgemäss Abweichungen von den gewöhnlichen physikalisch-chemischen Gesetzen, Vorgänge, die sich durch diese bis heute nicht erklären lassen, eigenartige Verlaufsrichtungen, sowohl nach Zeit, als nach Konzentrationsverhältnissen, so zum Beispiel bei den Fermenten, den Membranfunktionen. So kam es zu einer Ausweitung der Fragen der Immunitätsforschung auf viele andere biologische Gebiete, speziell Physiologie, Pathologie, Pharmakologie etc.

Analoge und doch charakteristische Ausnahmefälle traf man überall in der Biologie.

In diesem Forschungsgebiet traten zuerst unabweisbar Tatsachenfolgen auf, die zur Hauptsache die Konsequenz eines bestimmten physikalischen Zustandes einerseits sein mussten, und andererseits Funktionen von Grenzflächen. Damit kam für die medizinische, speziell für die Immunitätsforschung die Notwendigkeit einer neuen Anschauung, und es traf sich, dass die hauptsächlichsten neuen Gesetzmässigkeiten, die sich durch ein Prävalieren der Zeitfunktionen charakterisierten, sich auf dem bis dahin relativ wenig untersuchten Gebiet des Colloidzustandes wiederfanden.

Die Gesetzmässigkeiten auf beiden Gebieten sind nun so übereinstimmend gleich, dass man nicht mehr bloss von einer Analogie oder einem übertragenen Bild sprechen kann, sondern es handelt sich hier um Vorgangsidealitäten. Die Arbeitstechnik musste auf dem ganzen Colloidgebiet wie auf dem Gebiete der Immunität zuerst geschaffen werden, da es sich nicht mehr um eine weitere Übertragung guterforschter Gesetzmässigkeiten handeln konnte, wie die rein physikalisch-chemische Schule annahm. Es stellte sich nämlich heraus, dass auf beiden Gebieten viel mehr Faktoren ziemlich gleichwertig den Reaktionsverlauf und die Abhängigkeit von der Zeit bedingen als bei den chemisch-physikalisch fast ausschliesslich untersuchten Lösungen, vor allem, dass die Zeitfunktionen eine ganz hervorragende charakteristische Rolle spielen; eine Übertragung der Lösungsgesetze, soweit sie eben Gesetze der Lösungen sind, wie Teilungskoeffizient, Massenwirkungsgesetz und Phasenregel, deren mathematische Gültigkeit für die Lösungen an Gleichgewichten und nur an Gleichgewichten entdeckt, gefasst und bewiesen worden sind,

muss in Gebieten, wo wir nie wirklich relative Gleichgewichte haben, wo die Zeit unter allen Umständen eine bestimmte Funktion hat, wie bei den Colloiden, zu im Prinzip falschen, tatsacheverdeckenden, also irreleitenden Analogien führen.

Die prinzipielle Gegensatzstellung unserer physikalischen Theorie, der Colloidtheorie in der Immunitätsforschung (Zangger 1902, Landsteiner 1903, Henri 1904) gegenüber der Übertragung der Lösungsgesetze des reversiblen Gleichgewichtes, des Verteilungssatzes (Arrhenius 1902) und der durch die Fortschritte der konstitutiven Chemie und zum Teil deren stereochemischen theoretischen Erweiterung bedingten bildlichen Analogisierung der Immunitätsvorgänge (Ehrlich 1895) ist nur zu wenig Immunitätsforschern genügend bewusst.

Speziell herrscht gegenwärtig die Tendenz, die physikalisch-chemische Theorie von Arrhenius und die Colloidtheorie, wie ich sie zuerst in meiner Antrittsvorlesung ausgesprochen, zu identifizieren, indem die Lösungsgesetze ohne Beachtung der Zeitfunktion, speziell Phasenregel und Massenwirkungsgesetz unter Begehung eines prinzipiellen Fehlers in die Immunitätsauffassung hineingetragen werden.

Psychologisch ist diese bis heute zu wenig erkannte Verwirrung und Verwechslung der Begriffe wohl erklärlich.

Schon der Gegensatz, der rein chemischen Auffassung: aktive Seitenketten und Atomgruppen, zu den physikalisch-chemischen Anschauungen im allgemeinen, also speziell der Beachtung der Milieuverhältnisse und der Massen kann natürlich nur denjenigen vollbewusst klar werden, die in ihrem Studiengang und experimentellen Tätigkeit Gelegenheit hatten, sich in die in den letzten 30 bis 40 Jahren geschaffenen chemischen Vorstellungen einzuleben und die deren Erweiterung in physikalisch-mathematischer Hinsicht der letzten 20 Jahre haben entstehen sehen.

Viel schwieriger muss nun aus verschiedenen Gründen ein prinzipielles Auseinanderhalten dieser physikalisch-chemischen Theorie, die sich nur auf die Lösungsgesetze und die dafür ausgearbeiteten Methoden stützt, gegenüber der Colloidtheorie sein, zumal diese beiden Theorien gleichzeitig aufgestellt wurden, die eine unter dem allgemein bekannten und gefeierten Namen von Arrhenius und der physikalisch-chemischen Schule, die Colloidtheorie bis heute ausschliesslich von jungen Autoren.¹⁾

¹⁾ 1902 Zangger;

1903 Landsteiner, Jagic, V. Henri, Lalou, A. Mayer, Stodel, W. Biltz;

1904 Biltz, Much, Siebert, Nernst, Girard-Mangin, Henri und Cernovadeanu, Malloizel, z. T. Oppenheimer;

1905 W. Pauli, Gengou, Malfitano, Duclaux, z. T. Bechhold, Michaelis;

1906 Porges, Friedemann, Manwaring, z. T. Neisser u. Friedemann, Buxton;

1907 Bürgi, Pribram, Teague und Buxton, Manwaring, Nicolle, Hirschfeld, L.

Viel wesentlicher als diese äusseren Momente war der Umstand, dass zu der Zeit, wo ich und bald darauf Landsteiner, Biltz, Henri, Pauli u. a. die Identität der Vorgänge bei den Immunitäts-Reaktionen und den Colloid-Reaktionen aufstellten, die Colloide im allgemeinen sehr wenig bekannt waren. Die wenigsten physikalischen Lehrbücher verloren ein Wort über die Colloide, die Vorstellungen waren die naiven Erfahrungstatsachen des gewöhnlichen Lebens und der Technik, ohne die fassbaren Gesetzmässigkeiten, die erst im Lauf der letzten sechs Jahre durch eine sehr grosse Zahl von Untersuchungen festgelegt wurden; erst später wurde das allgemeine wissenschaftliche Interesse erregt und es erschien eine Reihe von Lehrbüchern.

Unterdessen absorbierte die physikalische Chemie mit den gerade durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigten Lösungsgesetzen, Verteilungssatz etc., die auch auf biologischen Gebieten wie Offenbarungen wirkten, das Interesse aller Biologen, so dass sie notgedrungen in einer anfänglichen Überschätzung der Gültigkeitsgebiete auf alle mit Flüssigkeiten ein flüssiges, bewegliches System bildenden Körperarten übertragen wurden.

So scheint auch heute noch in vielen Publikationen die physikalisch-chemische Auffassung der Immunitätsreaktionen, die Colloidtheorie und die chemische Theorie nach den Gleichgewichtsgesetzen irrtümlicherweise als identisch.

Wer aber versucht, die physikalisch-chemischen Methoden der Lösung auf die biologischen Flüssigkeiten anzuwenden, oder auf Colloidgemische und Diffusionssysteme mit Membranen etc., der wird auf eine grosse Reihe von sogenannten „Störungen“ treffen, die er bei gewöhnlichen Lösungen nicht findet, wie ich schon 1902 betonte.

Anmerkung. Die Inkonstanz der Resultate bei der Anwendung der sogen. physikalisch-chemischen Methoden und einiger rein physikalischer Methoden sind im allgemeinen sukzessive Veränderungen in der Zeit und erweisen sich bei den verschiedenen Methoden als ganz verschieden wirksam. Veränderungen, die auf die Leitfähigkeit, chemische Reaktionen keinen merklichen Einfluss haben, haben auf die optischen Eigenschaften, auf die Eigenschaften der Grenzflächen, der Viscosität, Absorption unter Umständen grossen Einfluss. Da nun diese sogen. „Störungen“ sich als wesentlich und allen dem Leben zukommenden Flüssigkeitssystemen eigentümlich erweisen, so war es eine innere Notwendigkeit, dass diese Eigentümlichkeiten von Biologen auf ihr inneres Wesen untersucht wurden, d. h. deren Stellung zu den physikalischen Gesetzen. Unendlich viele Erfahrungs- und Beobachtungstatsachen liegen in den früheren Versuchen vor, aber keine gut definierten quantitativen Reihen; zu solchen Untersuchungen braucht es gut eingerichtete Institute.

Wir Biologen müssen uns besonders hüten, physikalisch-chemische Gesetze zu verallgemeinern. Wir müssen uns bewusst immer wieder

sagen, dass wir in den natürlich aktiven Stoffen, besonders in den Immunkörpern, auf alle Fälle auch strukturchemisch sehr komplexe Verbindungen vor uns haben, dass diese Substanzen aber als Colloide doch etwas ganz besonderes sind; dass diese Substanzen unter allen Bedingungen als Colloid auftreten und dass sie als Colloide nur mit der Flüssigkeit zusammen die sie charakterisierenden Eigenschaften haben.

Anmerkung. Neuberg und v. Weinmann stellten fest, dass fast alle Körper, wenn sie nur unter bedingten Bedingungen entstehen, im Colloidzustand erhalten werden können. *Biochem. Zeitschr.* 1907; *Zeitschr. für chem. Ind. der Colloide* 1908.

Ich habe bei der Colloidtheorie immer vermieden, bestimmte Vorstellungen und Bilder einzuführen, weil kein Bild vorläufig die Colloid-Variationen erschöpfend darstellen kann, und also leicht die Anpassung der Vorstellung an neue Daten eher hemmt als fördert, wie jede zu spezifiziertheoretische Vorstellung.

Hier will ich doch ein Bild anführen, aber nur um zu zeigen, wie unmöglich es ist, anzuerkennen, dass alle in Betracht kommenden Stoffe (selbst die Toxine) Colloide seien und dabei bei den alten Vorstellungen über die Vorgänge zu bleiben, denn die Tatsache, dass etwas colloid ist, verschiebt die Reaktionen alle in ein eigenartiges, bestimmtes Gebiet, denn eine Erkenntnis und Anerkennung des Colloidcharakters ist unter Beibehalten der alten Vorstellungen unmöglich. Was colloid ist, setzt sich aus Teilen zusammen, die periphere und zentrale, differente Abschnitte haben, die unter sich identisch sein können, aber physikalisch unter ganz andern Bedingungen stehen. Centrale und periphere, sonst identische Teile in den Colloidkomplexen verhalten sich also sogar dem Lösungsmittel und den molekular gelösten Stoffen gegenüber verschieden. Es gilt also zum Beispiel das Verteilungsgesetz nicht, ebensowenig die übrigen Begriffe der Reaktionsgeschwindigkeiten.

Wie müssen nun erst die Verhältnisse liegen, wenn auch die zweite Reaktionskomponente im colloidalen Zustand vorliegt?

Schon dieses einfache Zusammenhalten einer Tatsachenreihe beweist, dass die Erkenntnis des Colloidzustandes aller Komponenten die Reaktionsart, vor allem den zeitlichen Verlauf (Kurve) beherrschen muss.

Die Gleichungen der Reaktion brauchen nicht ein Abbild des Wesens der Reaktion zu sein¹⁾: das Beispiel der bekannten monomolekularen Reaktion des Zerfalles des AsH_3 hat sich als Zufall herausgestellt, denn die Reaktion verläuft nicht homogen im System, sie ist nicht nur von der reagierenden Substanz abhängig, sondern zur Hauptsache bedingt durch die Eigenart der Gefäßwände, die Verhältnisse an den festen, strukturierten Körpern der Umgebung (Bodenstein und Fink).

¹⁾ Larmor. The physical aspect of the atomical theory. Mem. Manchester 1908. Duhem. Les théories physiques 1907. Poincaré. Science et Hypothèse 1908.

Wenn wir auch alle Zeitgesetze hätten, so müssen wir doch speziell einen Umstand im Auge haben: den typischen Ausgangspunkt, vor allem desjenigen Colloidzustandes, der die normalen Prozesse leitet. Die Natur bietet uns diese bestimmte Art Struktur immer und immer wieder und zwar als konstante Eigentümlichkeit, deren Verschiebung (Pathologie) und Wiederherstellung (Heilung) unser Hauptproblem bildet.

Mit einer Vereinfachung des Problems, wo es nicht einfach liegt, tut man, glaube ich, der Entwicklung keinen Dienst. Wenn man jetzt von Löslichkeitsfragen, Löslichkeitserhöhung spricht unter Umgehung der Struktur-, Colloid- und damit Absorptionsfragen, so gibt man indirekt die Wichtigkeit des Ungelösten und dessen Form zu, aber man schiebt zugleich das wesentlichste Problem auf die Seite; die Ungleichheit der Reaktionen liegt zu einem Hauptteil in dieser Form.

Anmerkung. Ich habe nie gehofft und erwartet, dass die Auffassung der Immunitätsreaktionen als Colloidvorgänge alles erklären werde; ich sagte im Vortrag¹⁾ über die Funktionen der Membranen in Physiologie und Pathologie, dass das Denken mit den Struktur-Eigentümlichkeiten der nächste Schritt sei, auf dem die Immunitätsforschung dem Wichtigsten näher kommen könne: einmal der Struktur, und dann auch einer gesetzmässigen Fassung der bekannten Tatsachen, die praktisch ausserordentlich viel voraussehen lassen.

Was die synthetischen Versuche, die Wiederholung und Reproduktion derselben Reaktionseigentümlichkeiten, die Trennung der Seren und Synthese aus den Komponenten, der Vergleich der verschiedensten Colloide, der Ersatz der Serumkomponenten durch andere Colloide für die Spezifitätslehre bringen wird, weiss ich nicht und ist bei der Kompliziertheit der Verhältnisse nicht voraus zu sehen, aber eines müssen wir dankbar anerkennen: die Versuche in den komplexen Verhältnissen mit den Gesichtspunkten der Colloide haben überall dieselben Gesetzmässigkeiten aufgedeckt und vor falschen Fragestellungen bewahrt.

Weit über diesen Erfolg möchte ich aber stellen, dass die Arbeiten mit den komplexen Systemen sehr viele neue Tatsachen eröffnet haben aus dem Colloidgebiet, in dem Gebiet, wo jede unerklärte Tatsachenreihe ein neues Gesetz zu offenbaren verspricht.

Sobald Colloide vorhanden, haben wir auch das Recht nicht mehr, unter irgend welchen Umständen (bei irgend welchen dynamischen, resp. Transportvorgängen) nur mit dem osmotischen Druck zu rechnen; elektrische Phänomene, Kontakt-Phänomene müssen sofort dabei sein und müssen mitberücksichtigt werden, sie hemmen oder begünstigen die Annäherung der Komplexe und damit die sekundären Reaktionen.

Der Colloidzustand bringt weiterhin eine graduelle Abstufbarkeit der Eigenschaften mit sich, die nach mehreren Richtungen möglich ist; von diesen ist bisher die Absorptionswirkung durch Oberflächen und die elektrischen Ladungen, die im animalen Säftemilieu immer vorhanden sind, als die nächstliegenden untersucht worden.

¹⁾ Naturforscher-Ges. Zürich, 14. Jan. 1907, B. 52.

Nachdem die chemische Theorie sich nicht als begründbar erwiesen, da über die Chemie der Immunkörper nichts bekannt ist und sie auch in ihren Konsequenzen nicht zu halten ist, weil die rein chemischen Vorstellungen heute zu starr erscheinen, um sich trotz aller Hilfhypothesen der Vielfältigkeit der Erscheinung anzupassen und Verhältnisse voraussehen zu lassen, wie sie in der letzten Zeit durch die Immunisierungspraxis gefunden wurden, so war es infolgedessen notwendig, nach andern Vorstellungen zu suchen, die eine gedankliche Beherrschung des Gesamttatsachengebietes ermöglichen soll, und die Lücken aufzudecken und Misserfolge zu erklären imstande ist.

Diese Vorstellungen sind gegeben in dem grossen Erscheinungsgebiet der Colloide.

Dass sich auf Grund der Colloidvorstellungen neue Tatsachen im Serumgebiet finden lassen, haben die mit diesen Vorstellungen vorgenommenen Experimente in den letzten Jahren bewiesen.

Es ist eine Tatsache, dass die Reaktionsverläufe und ihre Kurven, resp. Gleichungen in einem relativ grossen Gebiet bestimmten Gesetzen folgen, die typisch sind für die verschiedenartigen Vorgänge, die einem Ausgleich zustreben oder einem Endzustand oder Stillstand oder auch Gleichgewicht. Die Reaktionskurve ist aber überall eine Funktion der Ausgleichstendenzen und des Weges und dessen speziellen Hemmungen; bei gleichartigen Hemmungen gibt die Kurve ein Bild der Konzentration und Affinitäten (und nichts mehr). Treten aber zur Zeit der Reaktion (durch die Reaktion) Verschiebungen in den Hemmungen und in den Widerständen auf durch die Reaktion selbst, so ist die Kurve eben dadurch mitbedingt; dass sich bei biologischen Reaktionen und Colloidreaktionen sekundäre Vorgänge (Lösungen, Fällungen, Verdichtungen, chemische Reaktionen) superponieren, habe ich längst betont (vgl. auch Diss. W. Frei); dass jedoch bei mehreren Unbekannten eine mathematische Behandlung für die biologischen Vorstellungen klärend wirkt, ist fast ausgeschlossen, so interessant, verblüffend es auch ist und beachtenswert, dass viele Vorgänge denselben Gleichungen folgen (Arrhenius). Vergl. Larmor, the physical aspect of the atomical theory. I. c.

Doch müssen wir uns auch vorstellen, was die mathematische Behandlung supponiert und fordert. Wir wissen, dass fast alle Reaktionen hier anfangs schnell, dann langsam verlaufen, eben weil sie einem Ende zugehen. Die Kurve stellt sich also als eine nach oben von der Geraden abweichende Kurve dar. Die Kurven sind nun durchaus nicht identisch, obschon sie alle der Gleichung folgen, denn die Konstante der Gleichung variiert ja eben und die Expo-

nennten ebenfalls, also kann eine recht grosse Strecke der Kurven, wenn noch einige Prozent Versuchsfehler mitwirken, in der Gegend über der Geraden asymptotisch verlaufen, ja es könnten eventuell fast alle einfachen Kurven, die so einen Verlauf haben, durch eine solche Gleichung dargestellt werden.

So instruktiv überzeugend für durchsichtige, einfache Systeme die Reaktionsgleichung ist, so kann sie für die Weiterbildung unserer Immunitätsvorstellung (wo die Vorstellungen sicher noch lange nicht alle einzelnen Faktoren umfassen), nicht sehr viel mehr leisten, als ein interessantes Bild des Verlaufes zu sein. Genaue Kurven müssen wir selbstverständlich immer uns konstruieren, weil nur sie das Mittel sind, die neuen interkurrierenden z. T. unbekanntem Faktoren zu präzisieren oder zu eliminieren.

Wir wurden gegen alles Streben der Zeit, gegen die eigene Tendenz, struktur-chemische Erklärungen zu finden, gegen eigenen Willen 1902 zu der Auffassung gedrängt, dass physikalische Momente bei den Immunitätsreaktionen die ausschlaggebende Rolle spielen, und dass, wenn auch chemische Vorgänge wie Gruppen-, resp. Ersatzreaktionen vor sich gehen, diese überhaupt erst sekundär erfolgen können und vor allem erst Folgen der physikalischen, den Zeitverlauf entscheidenden Reaktionen sein können, die an sich allein schon meist das biologische Resultat erklären.

Eine Theorie misst ihren Wert an Tatsachen, die nach ihrer Entstehung gefunden wurden und daran, was sie an den unerklärten Erfahrungen klärt und ob sie in neuen Gebieten Wege zu weisen vermag.

Dass die Colloidtheorie der Immunität nicht gleich für jedes Immunitätsphänomen eine identische-synthetische Kombination vorbringen konnte, liegt in dem Stand der Colloidforschung, denn wir dürfen ruhig behaupten, dass erst durch die Anhänger der Colloidtheorie der Immunität mit ein wesentlicher Teil der allgemeinen Colloidmethodik ausgearbeitet wurde, und erst in der letzten Zeit treffen sich die Interessen der verschiedensten Interessenten an der Erkenntnis der Colloide (von der Physiologie, der Histologie bis zur Färberei, Gerberei, photographischen Technik, Kautschuk, Porzellan etc.), so dass die empirischen Tatsachen zu einer Übersicht über das Gebiet zusammengeschlossen werden können; aber an Systematik liegen heute gegenüber der Struktur-Chemie mit ihren 160 000 systematisch miteinander verbundenen, bekannten Körpern nur kleine Richtlinien vor.

Was hat aber schon jetzt im Anfang der Entwicklung die Colloidtheorie für durchgreifende Wirkungen auf die Immunitätslehre und deren Entwicklung gehabt!

Die Colloidtheorie hat also vor allem erklärt, warum die Reaktionskomponenten sich verändern und unter was für Einflüssen; sie hat erklärt, was für Bedingungen wesentlich sind, warum die Reaktionen nicht nach multiplen Proportionen verlaufen, warum Fraktionen, ungleichzeitige Mischungen, Änderung der Reihenfolge, das Endresultat verändern, also Zeitfunktionen eine charakteristische Rolle spielen.

Aber ausser den theoretischen Erklärungen der Erfolge hat die Colloidtheorie viele Misserfolge der Praxis verständlicher gemacht, den Verlust der Wirksamkeit der Seren, die Variation der verschiedenen Eigenschaften der Immunkörper, die ganz unabhängig voneinander sich verändern können (Aviditätsfragen, Konservierungsfragen etc.).

Ferner hat die Colloidtheorie sicher mit die Wirkung gehabt, dass die Praktiker sich freier ihre experimentellen Pläne schufen, als zur Zeit der ausschliesslichen Herrschaft der rein chemischen Theorien und dass sie Colloide mit in Verwendung ziehen.

Wir müssen als Gegenstück dazu betonen, dass gerade die Immunitätsforschung durch die komplexen Vorgänge, die aber die Natur uns relativ konstant bietet, viel Anregung und erst manche der komplizierten Problemstellungen für die Colloiduntersuchungen gebracht.

Sobald man nun mit genauen quantitativen Methoden an die Experimente heranging und sich zugleich bewusst wurde, dass bei allen Vorgängen, wo Colloide eine entscheidende Rolle spielen, viele Momente, die wir bei chemischen Arbeiten nicht zu beachten gewohnt sind, resp. wenn wir nur chemisch denken, den Reaktionsmechanismus sehr wesentlich beeinflussen, wurde notgedrungen die Anlage der Experimente auf breite Basis gestellt.

Diese befreiende Wirkung der Colloidtheorie spürt man überall; die Experimente werden so angelegt, dass sich Colloidfunktionen verraten, resp. nachweisen lassen, während ohne diese breite Anlage des Experimentes mit nur rein chemischen Gesichtspunkten nur eben ein Ausschnitt aus der Wirklichkeit sich zeigt.
