

Ueber die osmotischen Eigenschaften der Zelle  
in ihrer Bedeutung für die Toxikologie und Pharmakologie

(mit besonderer Berücksichtigung der Ammoniake und Alkaloide).

Von

**Ernst Overton.**

---

Wenn man einen Rückblick auf die Entwicklung der Toxikologie und Pharmakologie während der letzten 50—60 Jahre wirft, so werden zwei Forschungs-Ergebnisse einer allgemeineren Natur ganz besonders in die Augen springen. Das erste dieser Resultate lautet dahin, dass die resorptiven oder entfernten Wirkungen der salzartigen Verbindungen sich rein additiv aus zwei Komponenten zusammensetzen, nämlich aus den specifischen Wirkungen der besonderen Basis und der besonderen Säure, durch deren Wechselwirkung das Salz entstanden ist, wobei es sich allerdings häufig ereignet, dass die Wirkung des einen Komponenten so sehr überwiegt, dass die Wirkung des andern Bestandtheils daneben praktisch nicht in Betracht kommt. Letzteres muss indessen trotz der Häufigkeit seines Vorkommens doch nur als specieller Fall der allgemeinen Regel angesehen werden.

Das andere allgemeine Ergebnis dieser Forschungen drückt sich in der Lehre der sog. Wahlwirkung der Gifte und Arzneimittel aus. Diese Lehre sagt uns, dass ein jedes Gift oder Arzneimittel in den Körper eingeführt, wenigstens in mässigen Gaben nur auf eine einzige oder nur auf einige wenige Gattungen von Zellen einen merklichen Einfluss ausübt, oder gar nur auf einen bestimmten Bezirk der betreffenden Zellen wirkt, während die übrigen Zellgattungen des Körpers im wesentlichen intakt bleiben oder nur indirekt in Mitleidenschaft gezogen werden.

Einige wenige Beispiele werden genügen, um diese beiden Gesetze zu illustrieren.

Man wird allgemein zugeben, dass die resorptiven Wirkungen

des Chinins völlig übereinstimmen, gleichgültig, ob dasselbe in der Form des Sulfats, des Chlorids, des Nitrats oder des Valerianats eingegeben wird. Wenn man das salicylsaure Chinin anwendet, so addieren sich einfach die Wirkungen der Salicylsäure zu denjenigen des Chinins. Ganz ähnlich verhält es sich bei den Salzen der übrigen Alkaloide und bei den Metallsalzen. Ebenso wirken die Cyanide oder die Oxalate völlig gleich, nachdem sie resorbiert worden sind, gleichviel ob sie als Kalium, Natrium oder Ammoniumsalze in den Organismus gebracht worden sind.

Wenn in den verschiedenen Pharmakopöen dennoch häufig mehrere Salze der wirksamen organischen Base oder eines Metalles aufgenommen worden sind, so ist das hauptsächlich deswegen geschehen, weil die verschiedenen Salze mit gemeinschaftlicher Base, oder gemeinschaftlicher Säure, auch dann, wenn nur der eine Komponent für die resorptiven Wirkungen in Betracht kommt, in ihren lokalen Wirkungen häufig ungleich sind. Aus diesem Grunde kann sich, je nach der zu wählenden Art der Einverleibung des Medikaments, bisweilen das eine, bisweilen das andere Salz besser eignen. Will man z. B. ein Arzneimittel durch subkutane oder durch intravenöse Injektion in den Körper einführen, so ist es notwendig, dass das betreffende Salz neutral reagiere und leicht löslich sei; während bei der Einführung in den Verdauungskanal diese Faktoren weniger in Betracht kommen, dafür aber die leichtere oder schwerere Resorbierbarkeit massgebend sein müssen. Andere Salze werden wiederum nur aus einem Zugeständnis zum Hergebrachten aufgenommen, wie das z. B. wohl bei der Aufnahme des Chininsulfats der Fall ist.

Um noch einige Beispiele für das zweite Gesetz anzuführen, so ist es bekannt, dass, wenn man die Wirkung des Curarins auf die einzelnen Gewebe und Gewebelemente untersucht, es sich herausstellt, dass nur die Enden der motorischen Nerven, namentlich diejenigen der willkürlichen Muskeln in ihren Funktionen merklich gestört sind. Bei der Vergiftung mit Barium- oder Kaliumsalzen, mit Antiarin, Strophantin oder den wirksamen Bestandteilen der Digitalisblätter sind die quergestreiften Muskeln, namentlich diejenigen des Herzens, der hauptsächlichste Sitz der Affektion. Bei der Einwirkung von Strychnin sind es gewisse Elemente des Rückenmarks, vielleicht die Ganglienzellen seiner Vorderhörner,

welche vornehmlich ergriffen werden. Das Chloroform wirkt in erster Linie auf das Grosshirn; das Kohlenoxyd auf die roten Blutkörperchen u. s. f.

Wenn nun die Gültigkeit dieser beiden Gesetze wohl allgemein anerkannt wird, so sind mir doch keine ernstlichen Versuche bekannt, dieselben näher aufzuklären. Wohl hat man, was das erste Gesetz anbetrifft, bei Besprechung specieller Fälle gelegentlich auf die Anschauungen hingewiesen, welche Berthollet in seinem bekannten Werk, „Essai de statique chimique“ entwickelt hat, über die Verhältnisse, welche auftreten, wenn mehrere Salze zugleich in einer Lösung aufgelöst werden; aber über solche Hindeutungen hinaus ist man nicht geschritten, und in der That haben erst die Forschungen der allerletzten Zeit Gebiete erobert, von welchen aus ein erfolgreicher Angriff auf diese Probleme möglich erscheint.

Wer die Entwicklung unserer Kenntnisse über die Natur der Lösungen, speciell der Salzlösungen, während der letzten zehn Jahre verfolgt hat, wird es begreiflich finden, dass es gleichgültig sein könne, ob eine wirksame Base in der Form des Chlorids, des Sulfats oder des Nitrats u. s. f. eingegeben wird, da, um ihre resorptive Wirkung zu entfalten, es notwendig ist, dass die betreffende Verbindung zunächst in die Blutbahn gelange. In dem Blutplasma aber sind ausser einer geringen Menge Phosphate, Carbonate etc. bedeutende Mengen Chloride von vornherein vorhanden. Nun lehrt uns die neuere theoretische Chemie, dass in einer verdünnten Salzlösung die Moleküle zum grossen Teil in die Ionen gespalten sind, welche in hohem Grade von einander unabhängig sind. Wenn wir z. B. Kochsalz in einer grösseren Menge Wasser auflösen, so enthält die Lösung ausser wenigen unzersetzten NaCl Molekülen zahlreiche freie Chlor und Natrium-Ionen; und bei der Auflösung eines Gemisches von Natriumchlorid und Kaliumnitrat finden sich in der Lösung neben wenigen unzersetzten NaCl und  $\text{KNO}_3$  Molekülen zahlreiche freie K, Na, Cl und  $\text{NO}_3 =$  Ionen und ausserdem noch einige  $\text{NaNO}_3$  und  $\text{KCl}$  Moleküle. Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich bei den im Blutplasma und in der intercellularen Lymphe gelösten Salzen, nur dass dieselben noch verwickelter sind, indem eine grössere Anzahl von Säuren und Basen beteiligt sind. Wenn nun ein fremdes Salz, z. B. Ba-

riumnitrat in die Blutbahn gelangt, so wird auch hier wieder das Bariumnitrat zum grossen Teil in die freien Ionen  $Ba$  und  $2NO_3$  zerfallen, es werden aber auch einzelne  $Ba(NO_3)_2$  Moleküle unzersetzt bleiben und ausserdem eine gewisse Anzahl Moleküle von  $BaCl_2$ ,  $BaHPO_4$  u. s. f. sich bilden.

Wenn aber durch solche Erwägungen es uns verständlich erscheint, dass die beiden Komponenten eines Salzes von einander unabhängig und unter Umständen auf ganz verschiedene und weit auseinander gelegene Gewebelemente ihre Wirkungen ausüben können, so lehren sie uns nichts über die thatsächliche Form, in welcher die wirksamen Bestandteile aus dem Blute in diejenigen Zellen, wo sie ihre Wirksamkeit entfalten, eindringen. Die Untersuchung dieser Frage muss von einem ganz anderen Gebiete aus angegriffen werden. Bevor wir dieselbe aber weiter verfolgen, wird es zweckmässig sein, jenes zweite allgemeine Ergebnis der toxikologischen und pharmakologischen Forschung, die Wahlwirkung der Gifte und Medikamente, einer Betrachtung zu unterziehen. Wir werden dadurch einige neue Gesichtspunkte gewinnen, welche uns die Wege zeigen werden, die wenigstens zu einer teilweisen Aufklärung beider Gesetze zugleich führen müssen.

Wenn wir uns fragen, warum ein Gift oder Arzneimittel — in den Körper eingeführt — zunächst nur auf eine einzige oder auf einige wenige Arten von Zellen einen merklichen Einfluss ausübt, so könnte man eine Erklärung nach einigen ganz verschiedenen Richtungen hin suchen. Wir wissen, dass die lebenden Zellen für viele gelöste Verbindungen, z. B. für manche in Lösung befindliche Farbstoffe impermeabel sind; nun wäre die Vermutung sehr nahe liegend, dass eine Zellart für die Lösung dieses, eine andere Zellart für die Lösung jenes Körpers durchlässig sei, während alle übrigen Zellarten für den betreffenden Körper undurchlässig bleiben; indessen wäre es ebenso möglich, dass zwar die verschiedenen Zellarten dieselben Permeabilitätsverhältnisse besitzen, dass aber je nach der speciellen Natur der einzelnen Zellarten einerseits, des Giftes resp. Medikaments andererseits, eine grössere oder geringere Veränderung in den Zellen stattfindet.

Aber es ist noch eine andere Möglichkeit im Auge zu behalten. Wir kennen viele Beispiele dafür, dass Zellen bei der Aufnahme und Abgabe von gelösten Verbindungen sich nicht rein

passiv verhalten, sondern vielmehr bei diesen Vorgängen sich aktiv beteiligen. Besonders lehrreiche Fälle dieser Art bieten sich bei den verschiedenen Drüsenzellen. So ist bekannt, dass der Harn der Diabetiker 6—8, ja in seltenen Fällen gar 12 ‰ Traubenzucker enthalten kann, während ihr Blut selten mehr als 5—7 wohl nie mehr als 10 ‰ Traubenzucker aufweist. Es muss also bei dem Uebergang des Traubenzuckers aus dem Blute in den Harn — ein Vorgang, der sich wahrscheinlich in dem Malpighischen Knäuel abspielt — der Traubenzucker bei seinem Durchgang durch die Zellen von einem Orte niederer Konzentration nach einem andern höherer Konzentration sich bewegen, was durch Filtration oder durch osmotische Triebkräfte unmöglich geschehen könnte; wir sind vielmehr zu der Annahme gezwungen, dass dieser Uebergang des Zuckers in den Harn durch einen besonderen Mechanismus der Epithelzellen bewerkstelligt wird, ohne dass wir zur Zeit einen Einblick in die Natur dieses Mechanismus erlangt haben. Wir können nur so viel sagen, dass die Betriebskräfte für den Gang dieses Mechanismus durch die Stoffwechselvorgänge in den Zellen selbst geliefert werden müssen.

Auch bei dem Uebergang von Harnstoff aus dem Blute, welches nur ca.  $\frac{1}{2}$  ‰ aufweist, in den Harn, welcher im Mittel 2—3 ‰<sup>1)</sup> enthält, müssen entweder die Endothelien der Capillaren oder die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, oder, was vielleicht am wahrscheinlichsten ist, beide Zellarten zugleich durch ihre eigene Thätigkeit diesen Vorgang ermöglichen. — Andere Drüsenzellen würden uns noch weitere Beispiele für Vorgänge analoger Art liefern.

In einer durch ihre Klarheit wie durch ihre Vielseitigkeit gleich ausgezeichneten Abhandlung hat Haidenhain<sup>2)</sup> vor vier Jahren gezeigt, dass auch bei der Lymphbildung die Endothelien der Blutgefäße durch ihre eigene Lebensthätigkeit Stoffe aus dem Blute in die Lymphräume überführen können.

Man kann indessen noch weiter gehen und die Behauptung aufstellen, dass dieses eigentümliche Vermögen, aus Lösungen un-

---

<sup>1)</sup> Nach Hoppe-Seyler kann der Harn des Hundes bis zu 10 ‰ Harnstoff enthalten.

<sup>2)</sup> Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, Pflg. Arch. Bd. 49, S. 204—301; 1891.

abhängig von den Diffusionsvorgängen Stoffe aufzunehmen und eventuell weiter zu befördern, welches uns in den Drüsenzellen und Gefässendothelien in besonders auffälliger Weise entgegentritt, eine ganz allgemeine Eigenschaft sämtlicher lebender Pflanzen- und Tierzellen ist, obgleich die Wirkungssphäre jenes Vermögens bei den verschiedenen Zellen eine sehr ungleiche ist. Die Berechtigung dieser Behauptung wird aus wenigen Beispielen deutlich genug erhellen: Die Muskulatur des neugeborenen Kindes wiegt im Mittel 0.625 Kilo, die des ausgewachsenen Mannes 29.88 Kilo. Der Prozent-Gehalt beider an Kaliumphosphat resp. dessen Ionen ist annähernd gleich, aber viel höher als der des Blutplasmas resp. der Lymphe; es müssen also während des Wachstums der Muskulatur grosse Mengen von K und  $\text{PO}_4\text{H}$  Ionen aus der Lymphe in die Muskelfasern übertreten, obgleich die Lymphe an diesen beiden Ionen viel ärmer ist als die Muskelfasern selbst. Im Uebrigen machen es mir zahlreiche Erfahrungen höchst wahrscheinlich, dass auch der von den Muskelfasern zersetzte Traubenzucker sowie das Eiweiss in dieselben nicht durch reine Diffusion aus der Lymphe gelangen, sondern dass die Muskelfasern vielmehr an dieser Aufnahme aktiv beteiligt sind und dieselbe regulieren.

Bei den Pflanzenzellen ergibt sich die Notwendigkeit der Annahme desselben Vermögens nicht minder. Das Protoplasma der Pflanzenzellen zeigt unter normalen Verhältnissen eine alkalische, deren Zellsaft dagegen gewöhnlich, wenn auch nicht immer, eine saure Reaktion. Diese saure Reaktion des Zellsaftes ist häufig eine sehr intensive. Nun ist nichts gewisser, als dass die in dem Zellsaft befindlichen Säuren nicht hier (im Zellsaft) gebildet werden; wir müssen vielmehr annehmen, dass dieselben in dem Protoplasma sich bilden und durch dessen innere Grenzschicht (die sog. Vacuolenhaut) in den Zellsaftraum secerniert werden. — Der Vorgang ist ganz analog dem, was bei dem Fleischfresser in gewissen Zellen<sup>1)</sup> der Niere geschieht. Wie hier die Gefahr, welche die abnehmende Alkaleszenz des Blutes und der Lymphe durch Bildung von Schwefelsäure aus den zersetzten Eiweissstoffen dem Organismus bereiten würde, dadurch abgewendet wird, dass fort-

---

<sup>1)</sup> Welche Zellen der Niere mit der Regulierung der Alkaleszenz des Blutes betraut sind, ist meines Wissens noch nicht festgestellt worden.

während Säure und Alkali in anderen Verhältnissen in den Harn secerniert werden, als sie in dem Blut und Lymphe vorkommen, wird bei den Pflanzenzellen die Alkalescenz des Protoplasmas dadurch bewahrt, dass mehr Säure als Alkali in den Zellsaft übergeführt wird. Dass in dem einen Fall das Sekret ein extrazelluläres, in dem andern ein intracelluläres und noch im Dienste des Organismus stehendes ist, ändert nichts an dem Wesen der Sache; im übrigen wird z. B. in dem Bojanus'schen Organ der Schnecke die Harnsäure ebenfalls zunächst in Zellenvacuolen abgesondert.

Diese Beispiele werden wohl zur Genüge zeigen, dass die Aufnahme und Abgabe von gelösten Verbindungen seitens der Zelle nicht immer durch rein osmotische Vorgänge bedingt werden, dass vielmehr bei allen lebenden Zellen eine Stoffaufnahme und Stoffabgabe noch durch einen andern Mechanismus bewirkt werden kann, welcher — durch die Lebensthätigkeit der Zelle in Bewegung gesetzt und geregelt — unter Umständen gelöste Stoffe in eine Richtung befördern kann, welche derjenigen genau entgegengesetzt ist, welche sie durch alleinige Wirkung der Diffusion einschlagen mussten.

Nach diesen Auseinandersetzungen haben wir also folgende Punkte bezüglich der Aufnahme und Wirkungsweise der Gifte und Arzneimittel festzustellen.

1. Ob die Wahlwirkung dadurch bedingt wird, dass das Gift resp. Medikament allein oder vorwiegend nur von derjenigen Zellart aufgenommen werden kann, welche in ihren Funktionen verändert wird, oder ob die betreffende Verbindung zwar gleich leicht von den verschiedensten Zellarten aufgenommen wird, aber auf gewisse Zellarten dank spezifischer Eigentümlichkeiten eine intensivere Wirkung ausübt.

2. Ob die Aufnahme durch einen rein osmotischen Vorgang bewirkt wird, oder ob dieselbe durch ein aktives Eingreifen der Zelle geschieht.

3. In dem Falle von Salzen, die Form in welcher die Aufnahme stattfindet.

Um diese Fragen beantworten zu können, ist vor allen Dingen eine gründliche Kenntnis der osmotischen Eigenschaften der Zelle erforderlich.

Da die osmotischen Eigenschaften der Pflanzenzellen im allgemeinen genauer und in viel grösserem Umfange studiert werden können als diejenigen der tierischen Zellen, so eignen sie sich am besten zum Ausgangspunkte der Untersuchung, wobei es sich natürlich nur um die Feststellung der osmotischen Eigenschaften ihres lebenden Protoplasmas, resp. dessen Grenzsichten, nicht um diejenigen der Zellmembran handelt.

Was die Methode der Untersuchung anbetrifft, so ist die all-gemeinste obgleich nicht immer anwendbare Methode, diejenige, welche man als die osmotometrische bezeichnen kann: Ihr Prinzip erhellt aus dem nachstehenden Beispiel.

Gesetzt, wir wollen ermitteln, ob ein gelöster Körper A auf diosmotischem Wege in eine beliebige Pflanzenzelle oder vielmehr in dessen Protoplast (wenn im folgenden blos von dem Eindringen in die Zelle die Rede ist, so ist stets darunter zu verstehen, dass die betreffende Verbindung auch durch das Protoplasma hindurch in den Zellsaft gelangt) eindringe oder nicht, so bringen wir die betreffende Zelle zunächst in die Lösung einer Verbindung B, deren Molekulargewicht wir kennen und von der wir wissen, dass sie weder durch den Protoplast eindringt noch auf denselben schädlich wirkt. Es ist zweckmässig, einen Nichtleiter, etwa Rohrzucker zu wählen. Wir bestimmen nun, bei welcher Konzentration von B eine eben merkliche Abhebung des Protoplasts von irgend einer Stelle der Cellulosemembran bewirkt, d. h. eine beginnende Plasmolyse eingeleitet wird. Wir wollen diese Konzentration die plasmolytische Grenzlösung (De Vries) von B nennen und mit  $B_g$  bezeichnen.

Wir wollen nun zunächst annehmen, dass die Verbindung A ebenfalls ein Nichtleiter ist, ferner dass sie leicht löslich und noch bei relativ hoher Konzentration für die Zelle unschädlich sei. Wir bereiten in diesem Fall eine Lösung von A, deren Konzentration  $A_g$  sich so verhält zu der Konzentration  $B_g$ , wie das Molekulargewicht des Körpers A zu dem des Körpers B. Es muss dann nach den Gesetzen des osmotischen Druckes, wenn der Körper A nicht in die Zelle dringt, auch diese Lösung eine eben merkliche und dauernde Plasmolyse der Zelle bewirken. Dringt der Körper A dagegen ein, so wird entweder gar keine Plasmolyse der Zelle



oder nur eine vorübergehende eintreten. Es müssen in diesem Falle noch eine Reihe von Versuchen ausgeführt werden, um die Schnelligkeit des Eindringens zu bestimmen. — Ist die zu prüfende Verbindung ein Elektrolyt, so muss die Konzentration eine entsprechende Korrektur erfahren, welche aus kryoskopischen Untersuchungen, Bestimmungen der elektrischen Leitfähigkeit etc. berechnet werden kann.

Ist die Verbindung A nur wenig löslich in Wasser, oder wirkt dieselbe schon bei relativ niedriger Konzentration auf die Zelle schädlich ein, so machen wir Anwendung von dem Gesetz, dass wenn zwei Verbindungen, welche nicht chemisch auf einander einwirken, in einer und derselben Lösung sich befinden, der osmotische Druck dieser gemischten Lösung gleich ist der Summe der osmotischen Drucke beider Körper zusammengenommen. Wir lösen also eine kleine Menge des Körpers A, welche noch nicht schädlich wirkt, in der Lösung  $B_g$  auf und untersuchen darauf, ob die Plasmolyse zunimmt oder nicht und im ersten Fall, ob die Zunahme der Plasmolyse eine dauernde oder nur vorübergehende ist. Findet überhaupt keine Zunahme der Plasmolyse statt, so dringt der Körper ebenso schnell durch den Protoplast wie durch die Zellmembran ein; findet nur eine vorübergehende Zunahme der Plasmolyse statt, so dringt die Verbindung allmählich in den Protoplast ein. Das Eindringen ist ein um so schnelleres, je rascher die Plasmolyse auf den ursprünglichen Grad zurückgeht. Stellt sich eine dauernde Zunahme der Plasmolyse ein, so dringt der Körper A nicht merklich in den Protoplast ein. Auch diese letztere Methode ist selbst bei den günstigsten Zellen nur dann anwendbar, wenn eine solche Konzentration der zu prüfenden Verbindung zulässig ist, die einem partiellen osmotischen Druck entspricht, der mindestens einer 50—100 mm hohen Quecksilbersäule das Gleichgewicht hält.

Um ferner, im Falle ein gelöster Körper in den Protoplast übergeht, völlig sicher zu sein, dass die Aufnahme durch einen rein osmotischen Vorgang bewirkt wird, muss gezeigt werden, dass der betreffende Körper ebenso leicht aus der Zelle exosmiert, wie derselbe eingedrungen ist, und dass die Aufnahme und Abgabe auch bei Sauerstoffmangel und während der Narkose ungefähr gleich schnell wie bei der lebensthätigen Zelle geschieht.

Eine sehr ausgedehnte Untersuchung<sup>1)</sup> nach diesen Methoden hat zunächst gezeigt, dass die verschiedensten Pflanzenzellen (mit möglicher Ausnahme der Pilze, welche sich zu genauen Untersuchungen wenig eignen) im wesentlichen in ihren osmotischen Eigenschaften übereinstimmen und dass die Fähigkeit einer gelösten Verbindung, in den Protoplast einzudringen, von der chemischen Konstitution derselben abhängt. So hat sich ergeben, dass alle Verbindungen, welche schon in mässig verdünnter Lösung zum grössten Teil in die Ionen zerfallen sind, nicht merklich in den Protoplast eindringen, so lange die Grenzschichten des Protoplasts unbeschädigt sind.<sup>2)</sup>

Unter den Nichtleitern resp. schlechten Leitern zeigte sich ferner, dass bei organischen Verbindungen nur die Anwesenheit bestimmter Atomgruppen im Molekul für die Aufhebung, resp. Herabsetzung der Fähigkeit der betreffenden Verbindung in den Protoplast einzudringen massgebend ist, während andere Atomgruppen keinen merklichen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Eindringens ausüben. Bei den O-haltigen organischen Verbindungen kommt vor allen Dingen die Bindungsweise des O in Betracht.

Nach der Grösse des verzögernden Einflusses, den sie ausüben, kann man für die wichtigsten der wirksamen Atomgruppen nachstehende Reihenfolge aufstellen:

- 1) Die Amidosäuregruppe.
- 2) (Die Carboxylgruppe).
- 3) Die Säureamidgruppe.
- 4) Die alkoholische Hydroxylgruppe.
- 5) Die Aldehydgruppe.

Sind in einer Verbindung mehrere verzögernde Atomgruppen

---

<sup>1)</sup> Die in den nachstehenden Zeilen gegebene sehr gedrängte Zusammenfassung der Resultate dieser Untersuchungen beruhen auf mehreren tausend Versuchen, welche der Verf. in den letzten 6 Jahren bei den verschiedensten pflanzlichen und tierischen Zellen ausgeführt hat. Die Details der Versuche werden in einer späteren umfangreichen Arbeit unter dem Titel „Beiträge zur Physiologie der pflanzlichen und tierischen Zelle“ veröffentlicht werden.

<sup>2)</sup> Es sei ausdrücklich betont, dass hier und später stets nur von den „statischen osmotischen Eigenschaften“ (Pfeffer) der Zelle, also von den rein passiven Permeabilitätsverhältnissen die Rede ist; durch eine „aktive“ Resorption können auch diese Substanzen unter gewissen, von der Lebensthätigkeit der Zelle abhängigen Umständen von der Zelle aufgenommen werden.

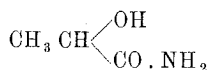
vorhanden, so nimmt die Grösse der verzögernden Wirkung mit der Anzahl dieser Gruppen in einer raschen geometrischen Progression zu.

Schon eine einzige Amidosäuregruppe in einem Molekul, auch ohne Anwesenheit anderer wirksamer Gruppen, hebt die Fähigkeit der Verbindung auf rein osmotischem Wege in die Zelle einzudringen fast völlig auf. So dringen z. B. Glycocoll, Alanin, Leucin, Taurin etc. fast gar nicht merklich ein.

Der Einfluss der Carboxylgruppe (von den Amidosäuren abgesehen) scheint in verschiedenen Verbindungen ein veränderlicher zu sein; wegen der schädlichen Wirkung der Säuren auf die meisten Zellen schon in niedrigen Konzentrationen ist es sehr schwer, genauere Untersuchungen über den Einfluss dieser Gruppe auszuführen.

Die Säureamidgruppe übt eine viel geringere retardierende Wirkung aus als eine Amidosäuregruppe, doch genügt schon eine einzige solche Gruppe, um in den nötigen Konzentrationen der betreffenden Verbindung eine allerdings rasch vorübergehende Plasmolyse zu erzeugen. Bei Anwesenheit zweier solcher Gruppen im Molekul ist der Uebergang der Verbindung in die Zelle schon ein recht langsamer.

Ist in einer Verbindung bloss eine einzige alkoholische Hydroxylgruppe vorhanden und keine andere wirksame Atomgruppe im Molekul vertreten, so ist der verzögernde Einfluss dieser Gruppe zu klein, um auf osmotometrischem Wege überhaupt nachweisbar zu sein. Alle einwertigen Alkohole  $C_n H_{2n+1} \cdot OH$ ,  $C_n H_{n-1} \cdot OH$  etc. diosmieren so schnell in den Protoplast, dass sie unter keinen Umständen eine Plasmolyse hervorrufen, resp. vermehren können. Enthält aber eine Verbindung ausser der Hydroxylgruppe noch eine andere wirksame Gruppe, so vermehrt die Hydroxylgruppe den verzögernden Einfluss der anderen wirksamen Gruppe; so dringt z. B. Lactamid



langsamer in die Zelle ein als Acetamid oder Propionamid.

Enthält eine Verbindung zwei alkoholische Hydroxyle, so ist die retardierende Wirkung der Hydroxylgruppe sehr deutlich; solche Verbindungen z. B. Aethylenglycol, Propylenglycol, Butylen-

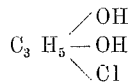
glycol etc. können eine Plasmolyse bewirken, doch geht dieselbe ziemlich schnell zurück. Zwei Hydroxyle üben eine etwas stärker verzögernde Wirkung aus als eine einzige Säureamidgruppe.

Bei Vorhandensein von drei alkoholischen Hydroxylgruppen ist die Verzögerung schon sehr bedeutend, und eine Verbindung mit vier solchen Gruppen, z. B. Erythrit, dringt nur noch sehr langsam in eine Zelle ein. — Enthält endlich ein Körper fünf oder mehr Hydroxylgruppen, so tritt derselbe überhaupt nicht mehr nachweisbar in den Protoplast ein.

Eine noch etwas geringere verzögernde Wirkung als die alkoholische Hydroxylgruppe scheint die Aldehydgruppe zu haben, wie der Vergleich von Glyoxal (welches Doppelmoleküle bildet) mit Erythrit, oder von Arabinose mit Quercit zeigt.

Die Ketogruppe, die Dialkyloxyde (wahre Aetherarten), die Nitrilgruppe, die Lactonbindung u. s. f. üben, wenn überhaupt, ebenfalls nur einen sehr geringen retardierenden Einfluss aus.

Ueberhaupt keine verzögernde Wirkung in den organischen Verbindungen scheinen die Halogene zu besitzen. Ersetzt man z. B. in Glycerin eine Hydroxylgruppe durch ein Chloratom, so dringt das entstehende Monochlorhydrin



ebenso schnell in den Protoplast ein, wie ein einfacher zweiwertiger Alkohol. Werden in Glycerin zwei Hydroxyle durch Chloratome ersetzt, so zeigen sich die Protoplasten für die dadurch erhaltenen Dichlorhydrine ebenso leicht permeabel wie für einen nicht substituierten einwertigen Alkohol. — Auch die Verbindungen von der Form  $\text{C}_n \text{H}_{2n+1} \text{X}$ ,  $\text{C}_n \text{H}_{2n} \text{X}_2$ ,  $\text{C}_n \text{H}_{2n-1} \text{X}_3$  etc., wo X ein Halogenatom bedeutet, scheinen sämtlich äusserst schnell die lebenden Protoplasten zu durchsetzen.

Aehnlich wie die Ersetzung einer Hydroxylgruppe durch ein Halogenatom, wirkt auch die Ersetzung durch eine Methoxygruppe.

Ebensowenig wie die Halogenatome, üben Estergruppen irgend welchen verzögernden Einfluss auf das Eindringen der Verbindung aus. So gehen z. B. der Triäthylester der Phosphorsäure  $\text{PO}(\text{O} \cdot \text{C}_2 \text{H}_5)_3$  und der neutrale Äthylester der Citronensäure

$C_3 H_4 (OH) (CO_2 \cdot C_2 H_5)_3$  ebenso schnell durch die Protoplasten wie ein einwertiger Alkohol. Dagegen sind die Protoplasten für den Methylester der Gallussäure  $C_6 H_2 (OH)_3 \cdot CO_2 \cdot CH_3$  nur ungefähr ebenso permeabel<sup>1)</sup> wie für das Glycerin.

Unter Verbindungen, deren Verhalten aus den vorstehenden allgemeinen Regeln sich nicht ableiten lässt, möge noch angeführt werden, dass Blausäure und Kohlensäure die Protoplasten sofort durchdringen (Blausäure ist für Pflanzenzellen und viele undifferenzierten Tierzellen keineswegs ein sehr heftiges Gift). Borsäure diosmiert ebenfalls rasch in die Zelle ein (ungefähr so schnell wie ein zweiwertiger Alkohol).

Die vorstehenden Resultate über die osmotischen Eigenschaften der Pflanzenzelle wurden alle durch die osmotometrische Methode erhalten. Wir werden später sehen, dass es bei vielen Pflanzenzellen noch eine andere Untersuchungsmethode giebt, welche uns über das osmotische Verhalten der Zellen gegen einige pharmakologisch und toxikologisch höchst wichtige Gruppen von Verbindungen Aufschluss liefert, bei welchen uns die osmotometrische Methode meist im Stich lässt. Wir wollen aber vorher zur Besprechung der osmotischen Eigenschaften der tierischen Zellen übergehen.

Auf die Methoden, welche bei der Untersuchung der osmotischen Eigenschaften der tierischen Zellen in Anwendung kommen, soll an dieser Stelle des Raumes wegen nicht näher eingetreten werden; nur soviel möge hervorgehoben werden, dass eine der allgemeinsten Untersuchungsmethoden im Prinzip darauf hinausläuft zu entscheiden, erstens ob in einer Lösung der auf ihr Eindringen zu prüfenden Verbindung, deren osmotischer Druck gleich dem des Blutes ist, eine Wasseraufnahme von Seiten der untersuchten Zellen, Gewebe, Organe etc. stattfindet oder nicht, und zweitens, ob in einer Lösung, deren osmotischer Druck grösser als der des Blutes ist, eine Wasserabgabe der Gewebe etc. bewirkt wird. Im Einzelnen aber gestalten sich die Methoden bei der Unter-

---

<sup>1)</sup> Wie so viele aromatische Verbindungen sind auch die Ester der Gallussäure schon in ziemlich geringen Konzentrationen giftig, so dass es sehr schwierig ist, ganz genaue Resultate zu erhalten; wahrscheinlich sind die Ester der Chinasäure als hydrische Verbindungen weniger giftig; ich konnte sie aber bis jetzt nicht untersuchen.

suchung der einzelnen Zell- und Gewebearten sehr verschieden. Die Genauigkeit und der Umfang der Anwendbarkeit der verschiedenen Methoden ist eine ebenfalls ungleiche.

Als allgemeinstes Resultat hat sich ergeben, dass die osmotischen Eigenschaften der verschiedenen tierischen Zellarten, soweit dieselben bis jetzt untersucht werden konnten (was wenigstens für einige Zellarten in sehr ausgedehntem Umfang geschah) sowohl unter sich, wie mit den osmotischen Eigenschaften der Pflanzenzellen so ausserordentlich grosse Uebereinstimmung zeigen, dass nicht allein die verschiedensten Pflanzen- und Tierzellen im Grossen und Ganzen für dieselben Verbindungen permeabel sind, sondern, dass, wenn man eine Anzahl von Verbindungen nach der Geschwindigkeit, mit welcher sie durch die Protoplasten der Pflanzenzellen diosmieren, anordnet, man wieder bei allen denjenigen tierischen Zellarten, welche sich zu einer exakteren Bestimmung der Schnelligkeit des Eindringens eignen, genau dieselbe Reihenfolge wieder findet. — In allen Fällen dürfen die für die Protoplasten der Pflanzenzellen gefundenen Permeabilitätsverhältnisse auch als Norm für die tierischen Zellen gelten, wenngleich es möglich erscheint, dass einzelne tierische Zellen von dieser Norm mehr oder weniger abweichen.

Ehe wir die bis jetzt erlangten Resultate auf die Beantwortung der uns interessierenden toxikologischen und pharmakologischen Fragen anwenden, wollen wir die Permeabilitätsverhältnisse der Zellen gegenüber einigen Gruppen von Verbindungen besprechen, von welchen im Vorhergehenden noch nicht die Rede gewesen ist.

Es wurde bereits erwähnt, dass man bei gewissen Pflanzenzellen auch dann über das Eindringen oder Nichteindringen einer Verbindung in vielen Fällen Aufschluss erhalten kann, wo die osmotometrische Methode den Dienst versagt. Es beruht diese Möglichkeit auf dem Gerbstoffgehalt des Zellsaftes vieler Pflanzenzellen. Gerbstoff bildet bekanntlich mit sehr zahlreichen Körpern schwer lösliche Niederschläge, und es kann daher das Entstehen oder das Ausbleiben eines Niederschlags in gerbstoffhaltigen Zellen, nachdem sie in die Lösung einer geeigneten Verbindung gebracht worden sind, als Kriterium für das Eindringen oder Nichteindringen der betreffenden Verbindung in die Zelle benutzt werden. Die Bestimmung der Schnelligkeit, mit welcher der Niederschlag entsteht,

kann ferner nach vielfach variierten Versuchen zu einer annähernden Schätzung der Geschwindigkeit des Eindringens dienen, um so mehr, als es eine Anzahl Verbindungen giebt, deren Eindringen sowohl auf diesem Wege, als auch mittelst der osmotometrischen Methode verfolgt werden kann und durch Anwendung der letzteren Methode die Geschwindigkeit des Eindringens genau bestimmt werden kann. Diese Verbindungen dienen dann zum weiteren Vergleich.

Ich will zunächst für einen Körper eine etwas genauere Beschreibung und Interpretation der Erscheinungen geben, welche sich bei Anwendung von gerbstoffhaltigen Zellen beobachten lassen. Coffein und Antipyrin wären für diesen Zweck fast gleich geeignet, da sie alle beide sehr wenig giftig sind und daher leicht auch auf osmotometrischem Wege untersucht werden können. Beide dringen sofort durch die Protoplasten, so dass die Konzentration von Zellsaft und Aussenflüssigkeit in kürzester Zeit ausgeglichen wird. — Ich wähle das Coffein.

Bringt man lebende gerbstoffhaltige Zellen, etwa die Fäden einer geeigneten Spirogyra-Art, in eine circa  $\frac{1}{2}$  p. m. Lösung von Coffein, so entsteht sofort ein Niederschlag im Zellsaft in der Form von kleinsten Tröpfchen. Nach kurzer Zeit vermehrt sich der Niederschlag nicht mehr; lässt man aber die Zellen in der Lösung bleiben, so verschmelzen die kleinen Tröpfchen zu immer grösser werdenden Tropfen. Wenn man darauf die Zellen aus der  $\frac{1}{2}$  p. m. Lösung in eine 1 p. m. bringt, so entsteht ein erneuter Niederschlag, der wieder zunächst in der Form kleinster Tröpfchen auftritt und daher von dem zuerst gebildeten Niederschlag sehr deutlich zu unterscheiden ist. Auch dieser sammelt sich mit der Zeit zu grossen Tropfen. Ueberführt man dann die Zellen nach gewissen Intervallen in immer konzentriertere Lösungen von Coffein, so wiederholt sich das gleiche Spiel immer aufs Neue. — Bringt man aber die Zellen umgekehrt in immer verdünntere Lösungen, so wird der Niederschlag kleiner und immer kleiner, bis bei einer Konzentration von circa 1 : 20 000, derselbe vollkommen verschwindet, um bei Erhöhung der Konzentration des Coffeins wieder aufzutreten. Der Niederschlag verschwindet zuerst bei den gerbstoffärmeren Zellen, erst bei etwas verdünnteren Coffeinlösungen bei den gerbstoffreicheren Zellen.

Die Erklärung für diese Erscheinungen fällt nicht schwer. Wir haben es mit einer im Zustande der hydrolytischen Dissociation befindlichen Gerbstoff-Coffein-Verbindung zu thun. Um die Einzelheiten der Erscheinungen zu erklären, wollen wir von dem Gleichgewichtszustande in einer 1 p. m. Coffeinlösung ausgehen.

Es befinden sich dann im Zellsaft.<sup>1)</sup>

1) Ein Niederschlag von gerbsaurem Coffein;

2) Gelöstes gerbsaures Coffein;

3) Hydrolytisch abgespaltenes Coffein und freie Gerbsäure.

Das gelöste gerbsaure Coffein befindet sich theils in der Form von elektrisch neutralen Molekulan, theils in der Form von freien Jonen. Da die elektrolytische Spaltung aber in diesem Falle für die uns hier interessierenden Erscheinungen ziemlich gleichgültig ist, wollen wir davon bei den weiteren Auseinandersetzungen abstrahieren.

Für alle diese verschiedenen gelösten Bestandteile ist die innere Grenzschicht des Protoplasmas (die Vakuolenhaut) mit einziger Ausnahme des freien Coffeins (und zwar des nicht jonisierten Coffeins) undurchlässig. Die Konzentration des hydrolytisch abgespaltenen Coffeins im Zellsaft muss, da nach Annahme Gleichgewicht herrscht, die der Aussenflüssigkeit sein; die Konzentration der hydrolytisch abgespaltenen Gerbsäure muss die Konzentration der ursprünglich vorhandenen Gerbsäure im Zellsaft minus der im Niederschlag befindlichen Gerbsäure haben.

Wird nun die Konzentration des Coffeins in der Aussenflüssigkeit erhöht, so vermehrt sich auch der Gehalt desselben im Zellsaft, und es kommt die Wahrung des allgemeinen Dissociationsgesetzes zur Geltung, wonach Zusatz von einem der Zersetzungsprodukte bei konstant bleibendem Volumen (dem Zellsaftraum) den Dissociationszustand zurückdrängt. Durch diesen Vorgang aber wird die Lösung des (hydrolytisch) nicht zersetzten gerbsauren Coffeins übersättigt; es scheidet sich aufs Neue ein Niederschlag aus, was so lange andauert, bis die durch die grössere Konzentration

---

<sup>1)</sup> Thatsächlich sind im Zellsaft gerbstoffhaltiger Zellen immer noch andere Verbindungen vorhanden, wie z. B. Salze und verschiedene Säuren; die faktischen Vorgänge bei der Dissociation werden dadurch wohl kompliziert aber im Prinzip nicht wesentlich geändert.



des Coffeins herabgesetzte Tendenz zu hydrolytischer Spaltung durch die entgegengesetzte Tendenz aufgehoben wird, welche durch die allmähliche Verarmung des Zellsaftes an freier Gerbsäure eingeleitet wird.

Wird dagegen die Konzentration des Coffeins in der Aussenflüssigkeit erniedrigt, so finden genau entgegengesetzte Vorgänge statt. Coffein tritt aus dem Zellsaft aus, die hydrolytische Spaltung wird dadurch vermehrt, die Lösung des gerbsauren Coffeins wird ungesättigt, es löst sich ein Teil des Niederschlags auf, die Konzentration der gelösten Gerbsäure im Zellsaft nimmt zu, was wieder zur Herabsetzung der Tendenz zur hydrolytischen Spaltung führt, und es tritt wieder ein Gleichgewichtszustand ein. Sinkt aber die Konzentration des Coffeins in der Aussenflüssigkeit unter ein gewisses Minimum, so bleibt die ganze Menge des gebildeten gerbsauren Coffeins in Lösung und die Reaktion entzieht sich der Wahrnehmung.

Genau entsprechende Resultate werden erhalten, wenn man gerbstoffhaltige Zellen in schwache Lösungen von freiem Ammoniak und von freien aliphatischen primären, sekundären und tertiären Aminen bringt; nur dass in diesen Lösungen der Niederschlag dauernd feinkörnig bleibt und das Ausbleiben resp. vollständige Wiederauflösen des Niederschlags erst bei Verdünnungen von ca. 1:1000000 stattfindet. Das rasche Eindringen des freien Ammoniaks kann bei besonders günstigen Objekten auch auf osmotometrischem Wege nachgewiesen werden. — Alle diese Basen sind selbst in recht verdünnten Lösungen nur sehr wenig elektrolytisch gespalten, wie die geringe Leitfähigkeit und die niedrigen Verseifungszahlen beweisen.

Bei der Untersuchung der Salze des Ammoniaks und der primären, sekundären und tertiären Amine liess sich auf osmotometrischem Wege keine Diosmose durch die noch gesunden Proto-plasten nachweisen; dennoch entstand in gerbstoffhaltigen Zellen stets ein geringerer oder grösserer Niederschlag, wenigstens wenn die Lösungen der Salze nicht zu verdünnt waren. Da die Niederschläge bei den Salzen mit schwächeren Säuren immer ausgiebiger waren als bei den Salzen mit stärkeren Säuren, wurde ich auf die Vermutung geführt, dass hydrolytische Spaltung der Salze an der Entstehung des Niederschlags die Schuld trug. Die Richtigkeit

dieser Vermutung konnte streng bewiesen werden durch die Anwendung des bereits angeführten Dissociationsgesetzes. Als ich zu den Lösungen der Salze Spuren der zugehörigen freien Säuren zusetzte, blieb eine Niederschlagsbildung (ausser bei den Salzen mit ganz schwachen Säuren) vollständig aus, indem dadurch die hydrolytische Spaltung soweit zurückgedrängt wurde, dass die Konzentrationen der abgespaltenen Basen nicht mehr ausreichten, um eine gesättigte Lösung der Gerbstoff-Verbindung im Zellsaft zu erzeugen. Mit der Entscheidung dieses Punktes gewinnt man zugleich eine Methode, um den Betrag der hydrolytischen Spaltung der Ammoniaksalze, der Salze der Amine und der später zu besprechenden Alkaloidsalze zu bestimmen. (Dies gilt nur für die Salze mit stärkeren und mittelstarken Säuren, da die hydrolytisch abgespaltenen schwächeren Säuren ebenfalls mehr oder weniger in die Protoplasten eindringen.) So fand ich durch Bestimmung der Verdünnungen der Lösungen des freien Ammoniaks einerseits, des Salmiaks andererseits, welche bei Zellen von demselben Gerbstoffgehalt eben noch hinreichen, um einen deutlichen Niederschlag zu erzeugen, dass, wenn (bei Zimmertemperatur) in 1 000 000 Gewichtsteilen Lösung 2000 Teile Ammoniumchlorid aufgelöst sind, circa ein Teil freies Ammoniak in der Lösung enthalten ist. Durch die Gegenwart von geringen Spuren Calciumcarbonat etc. in dem Lösungswasser wird natürlich die Menge des freien Ammoniaks stark vermehrt. In Blutserum aufgelöst ist die abgespaltene Menge freien Ammoniaks (ähnliches gilt von den Salzen der Amine und Alkaloide) recht beträchtlich.

Alles ändert sich, wenn man von den tertiären Aminen und ihren Salzen zu der Untersuchung der quaternären Stickstoffbasen (der sog. Ammoniumbasen) und ihrer Salze übergeht. Es dringen bei diesen die freien Basen gar nicht durch die unbeschädigten Protoplasten, ebensowenig wie verdünnte Lösungen von Kalilauge, Natronlauge etc. Erst in Konzentrationen, wo die Zellen bereits abzusterben beginnen (die Schädigung muss dem Hydroxyljon zu Lasten gelegt werden, wie vergleichende Untersuchungen zeigen), werden sowohl durch die freien Ammoniumbasen, wie durch Kalilauge und Natronlauge Niederschläge erzeugt, die dann sehr stark werden können, indem die Protoplasten durchlässiger werden. Die Salze der Ammoniumbasen (mit nicht allzu schwachen Säuren) sind

praktisch (hydrolytisch) unzerlegt, würden aber auch eine Zerlegung nicht erkennen lassen.

Wir gehen über zu der Besprechung der Durchlässigkeitsverhältnisse der Protoplasten für die Alkaloide und ihre Stammsubstanzen, wobei wir wieder von den gerbstoffhaltigen Zellen Gebrauch machen.

Da die meisten Alkaloide von hydrierten, teilweise hydrierten oder nicht hydrierten Pyridin- und Chinolin-Basen sich ableiten, wollen wir zunächst das Verhalten der Zellen gegen diese Basen selbst angeben.

Das Pyridin dringt ausserordentlich schnell in die Protoplasten ein, wie man dank seiner geringen Giftigkeit schon auf osmometrischem Wege leicht und sicher bestimmen kann; dasselbe gilt für das allerdings giftigere Chinolin. Die wässerigen Lösungen ihrer Salze (namentlich des Pyridins) sind stark hydrolytisch zer setzt und können deswegen bedeutende Niederschläge in gerbstoffhaltigen Zellen bewirken.

Das Piperidin (das Hexahydropyridin) ist mehr als hundertmal giftiger als Pyridin; da aber gerbstoffhaltige Zellen noch in Lösungen von 1:2000000 Wasser Niederschläge in ihrem Zellsaft aufweisen, so ist es leicht zu zeigen, dass auch das Piperidin äusserst leicht durch die noch unbeschädigten Zellen eindringt. Die Lösungen seiner Salze sind nur mässig stark hydrolytisch zerlegt, jedoch stärker als die entsprechenden Ammoniaksalze.

Zu den eigentlichen Alkaloiden übergehend, wollen wir zunächst die O-freien absolvieren. Diese gehen alle (z. B. Coniin, Nicotin, Spartein etc.) in freiem Zustande äusserst schnell durch die noch gesunden Protoplasten hindurch und bewirken schon in sehr verdünnten Lösungen (von der Ordnung 1:1000000) noch deutliche Niederschläge, welche sich im Uebrigen den durch Coffein, Ammoniak etc. bewirkten Niederschlägen völlig ähnlich verhalten; die gerbsauren Alkaloide befinden sich also ebenfalls im Zustande der Dissociation.

Ihre Salze sind alle mehr oder weniger hydrolytisch gespalten, deswegen bedingen auch sie in mässigen Konzentrationen (so lange die Lösung nicht wie z. B. bei Nicotinchlorid  $C_{10}H_{14}N_2(HCl)_2$ )<sup>1)</sup>

---

1) Die hydrolytische Spaltung bleibt hier im wesentlichen bei der Umwandlung des zweiwertigen Jones in ein einwertiges stehen.

stark sauer reagiert) Niederschläge, welche aber ausbleiben, wenn man die hydrolytische Zerlegung durch Zusatz von einer Spur freier Säure zurückdrängt.

Die Schnelligkeit, mit welcher die freien sauerstoffhaltigen Alkaloide eindringen, ist verschieden je nach der Bindung der O-Atome. Wir treffen auch hier wieder dieselben Verhältnisse, die wir bei den früher besprochenen Verbindungen auf osmotometrischem Wege fanden, wie einige Beispiele zeigen werden.

Das Morphin  $C_{17} H_{19} NO_3 + H_2 O$  von dem Morpholinern abstammend, und mit zwei alkoholischen Hydroxylen, diosmiert ziemlich langsam in die Zellen ein, während das Codein  $C_{18} H_{21} NO_3$ , wo eines der Hydroxyle des Morphins durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist, sehr viel schneller in die Zellen eindringt und das Thebain  $C_{19} H_{23} NO_3$ , in welchem beide Hydroxyle durch Methoxyle ersetzt sind, äusserst schnell die Protoplasten durchsetzt.

Das Ecgonin  $C_9 H_{15} NO_3 + H_2 O$ , welches eine Amidosäure darstellt und ausserdem eine alkoholische Hydroxylgruppe besitzt, geht so gut wie gar nicht in die Zellen über. Ecgonin ist dementsprechend fast völlig ungiftig (Zellen bleiben stundenlang selbst in 2 p. c. Lösungen lebend). Das Cocain  $C_{17} H_{21} NO_4$  dagegen, welches sich von dem Ecgonin durch Ersetzung des Carboxylwasserstoffs durch Methyl und des Hydroxyls durch eine Benzoylgruppe ableitet, dringt äusserst rasch in die Zelle ein.

Sehr rasch gehen auch Atropin  $C_{17} H_{23} NO_3$ , eine esterartige Verbindung des Tropins mit der Tropasäure, und ebenso das Tropin selbst  $C_8 H_{15} NO$  in den Protoplasten über.

Von den vielen anderen untersuchten Alkaloiden seien nur noch Strychnin  $C_{21} H_{22} N_2 O_2$  und Brucin  $C_{23} H_{26} N_2 O_4$ , letzteres mit zwei Methoxylgruppen erwähnt. Beide diosmieren rasch in die Zellen ein. Strychnin giebt eben noch wahrnehmbare Niederschläge selbst bei Verdünnungen von 1 : 10000000, ja in sehr gerbstoffreichen Zellen sogar in solchen von 1 : 20000000, wenn man genügende Mengen der Lösung anwendet. Bei dieser Gelegenheit möge hervorgehoben werden, dass die grösste Verdünnung, bei welcher die verschiedenen Alkaloide (genügende Mengen der Lösung immer vorausgesetzt) noch einen wahrnehmbaren Niederschlag im Zellsaft erzeugen, von zwei Faktoren abhängt, erstens von der Löslichkeit des gerbsauren Alkaloids, zweitens von der

Tendenz der Lösung zur hydrolytischen Spaltung; letztere ist (gleichartige Zellen vorausgesetzt) nur von der Stärke (Affinitätsgrösse) des Alkaloids abhängig.

Alle diese leicht eindringenden Alkaloide sind schon in grossen Verdünnungen (aber nur bei einer genügenden Menge der Lösung) innerhalb einiger Stunden bis Tage auch für Pflanzenzellen sehr giftig und zwar für Spirogyra-Arten<sup>1)</sup> z. B. meist noch in Verdünnungen zwischen 1:100 000 und 1:500 000, seltener noch bis 1:1 000 000 (so bei Strychnin). Bei grösseren Verdünnungen als 1:1 000 000, z. T. von bedeutend stärkeren Lösungen an, bleiben dagegen die Zellen Wochen und Monate lang gesund, trotz des häufig bedeutenden Niederschlags in ihrem Zellsaft (wenn die Algen gerbstoffhaltig waren). Der ganze Gang der Vergiftungs- und Entgiftungs-Erscheinungen (nach Ueberführung in reines Wasser) spricht dafür, dass: ganz ähnlich wie im Zellsaft eine unvollständige verlaufende Reaktion zwischen Gerbstoff und Alkaloid vor sich geht, die bei Erhöhung der Konzentration der Lösung fortschreitet, bei Erniedrigung derselben rückwärts geht, so stellt sich auch im Protoplasma eine ganz analoge Reaktion ein zwischen dem Alkaloid und einem Bestandteil des Protoplasmas (wahrscheinlich irgend einem oder mehreren Eiweisskörpern), einer Anschauung, zu welcher ich ganz unwillkürlich immer aufs Neue gedrängt wurde.

Die Salze der Alkaloide wirken auf Pflanzenzellen weit weniger giftig als die freien Alkaloide (die Alkaleszenz d. h. die Konzentration des OH Jones kommt dabei nicht in Betracht, wie der Vergleich mit verdünnten Lösungen von Kalilauge und Natronlauge auf das Ueberzeugendste darthut), und zwar wirken dieselben überhaupt nur deswegen, weil sie mehr oder weniger hydrolytisch zersetzt sind.<sup>2)</sup> Ein geringer Zusatz von freier Säure, welche die hydrolytische Zerlegung zurückdrängt, hebt ihre Giftigkeit fast völlig auf.

---

<sup>1)</sup> Die grosse Mehrzahl der Pflanzen- und Tierzellen wird erst durch bedeutend höhere Konzentrationen der Alkaloide getötet als zur Tötung der Spirogyra-Zellen ausreichen.

<sup>2)</sup> Auch bei der Aufnahme von basischen Anilinfarben durch lebende Zellen aus sehr verdünnten wässrigen Lösungen spielen hydrolytische Zerlegungen eine grosse Rolle.

Wenden wir alle diese Ergebnisse über die osmotischen Eigenschaften der Zelle auf die pharmakologischen und toxikologischen Fragen an, welche wir früher aufgeworfen haben, so ergibt sich etwa Folgendes:

Für eine sehr grosse Anzahl von Giften und Arzneimitteln (darunter fast alle bekannten allgemeinen Anaesthetica und die meisten Hypnotica und Antipyretica) sind alle darauf untersuchten pflanzlichen und tierischen Zellen äusserst leicht durchlässig; es kann also in diesen Fällen die Wahlwirkung der Substanzen nicht darauf beruhen, dass dieselben nur, oder leichter in die Zellen eindringen, welche den hauptsächlichsten Sitz der Affektion darstellen; vielmehr wird die Konzentration der betreffenden Substanzen (resp. die Konzentration des noch nicht von der Zelle gebundenen Bruchteils derselben) in der Imbibitionsflüssigkeit des Protoplasmas der verschiedensten Zellen eine ungefähr gleiche sein und die Wahlwirkung darauf beruhen, dass in gewissen Zellarten schon eine bedeutend geringere Konzentration des einen Körpers in ihrer Imbibitionsflüssigkeit, in anderen Zellarten die eines anderen Körpers genügen, um die Funktionen der bezüglichen Zellarten merklich zu beeinflussen, als bei den übrigen Zellarten der Fall ist.

Die Ammoniaksalze, die Salze der primären, sekundären und tertiären Amine, ebenso die Alkaloidsalze sind schon in rein wässriger Lösung mehr oder weniger, aber immer nachweisbar in freie Säure und freie Base hydrolytisch zerlegt; durch das alkalische Blutplasma und durch die Lymphe werden diese Salze in noch viel höherem Grade zersetzt; das freie Ammoniak, die freien Amine (ausgenommen die Ammoniumbasen) und die Mehrzahl der freien Alkaloide diosmieren äusserst leicht in die Zellen ein, ihre Salze dagegen (in unzerlegtem Zustande) überhaupt nicht in merklichem Grade, was wenigstens für Pflanzenzellen streng nachgewiesen werden kann. Es ist also wahrscheinlich, dass diese Körper auch bei ihrer toxischen Wirkung in der Form von freien Basen auf rein diosmotischem Wege in die vorzüglich von ihnen afficierten Zellen eindringen. Es lässt sich mit bedeutender Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Alkaloide etc. eine chemische Verbindung mit gewissen Bestandteilen des Protoplasmas (vermutlich Eiweissarten) eingehen, welche Verbindungen sich in einem Dissociationszustande befinden; bei dem allmählichen Verschwinden des Alkaloids

aus dem Blute und der intercellularen Lymphe wird die Dissoziation schliesslich eine vollständige. Dass die einen Zellarten, resp. dass gewisse Teile einer Zelle schon bei viel geringerer Konzentration des Alkaloids Störungen aufweisen als bei den übrigen Zellarten der Fall ist, würde sich ungezwungen durch die Annahme erklären lassen, dass in den verschiedenen Zellarten die entstehenden Verbindungen eine ungleiche Löslichkeit und ungleiche Dissoziationstendenz besitzen.

Wenn nun aber die Resultate der Untersuchungen über die osmotischen Eigenschaften der Zellen es unzweifelhaft erscheinen lassen, dass sehr zahlreiche Gifte und Arzneimittel auf rein diosmotischen Wege in die Zellen gelangen, so bleiben doch eine nicht geringe Anzahl dieser Substanzen übrig, für welche dies sehr problematisch erscheint. So geben Untersuchungen über das Diosmieren von Kaliumsalzen in die Zellen nur negative Resultate, und berücksichtigt man das Faktum, dass Kalisalze, direkt in das Blut eingeführt, auf die Herzmuskulatur und auf die übrigen quergestreiften Muskeln eine giftige Wirkung ausüben schon bei Konzentrationen des Kali, welche weit unterhalb der Konzentration des Kalis in der normalen Muskelfaser liegt, so wird man die Möglichkeit — wie mir scheint sogar die Wahrscheinlichkeit — zugeben müssen, dass bei der Giftwirkung dieser Salze die Aufnahme des Kalis seitens der Muskelzellen überhaupt kein rein diosmotischer Vorgang sei, dass vielmehr die Aufnahme durch eine besondere Thätigkeit der Muskelzellen bewirkt wird. Aehnliches wäre auch bei der Vergiftung durch Bariumsalze in Erwägung zu bringen.

Um diese Frage ihrer Lösung näher zu bringen, musste zunächst entschieden werden, in welcher Form das Kalium (resp. das Barium) von den Muskelzellen aufgenommen wird; ob z. B. bei der Vergiftung bloss Kaliumjonen in die Muskelsubstanz übergehen, oder ob gleichzeitig noch Anionen mitaufgenommen werden und in letzterem Falle was für Anionen. Ein Uebertritt von Kaliumjonen ohne gleichzeitigen Uebergang von Anionen wäre nur möglich, (wegen der sonst auftretenden bedeutenden elektrischen Spannungen) wenn entweder für ein jedes Kaliumjon, welches in die Muskelzelle übergeht, ein anderes Kation aus der Muskelzelle austritt, oder durch Ableitung der freien Elektrizitäten, welche bei jeder ungleichmässigen Verteilung von Kationen und Anionen entstehen.

Die ersten Schritte zur Entscheidung der Frage, in welcher Form das Kalium z. B. in die Herzmuskelzellen übertritt, könnten so ausgeführt werden, dass man das Herz so lange mit der Lösung eines physiologisch möglichst indifferenten Nichtleiters durchspülen würde, bis jede Spur der Blutsalze verschwunden und dass man darauf in einer grösseren Anzahl Versuche, der Lösung des Nichtleiters der Reihe nach verschiedene Kaliumsalze (darunter das Hydroxyd) zusetzen und die Resultate der verschiedenen Versuche mit einander vergleichen würde.

Nicht minder als für die Kalium- und Bariumsalze scheint es mir auch für die Salze der Ammoniumbasen ( $\text{NR}_4 \cdot \text{OH}$ ) und für einige andere Verbindungen (darunter die verschiedenen wirksamen Glucoside) sehr zweifelhaft, ob dieselben durch einen rein diosmotischen Vorgang ihren Weg in die von ihnen afficierten Gewebs-elemente finden. Doch muss ich mich mit der Aufstellung dieser Fragen begnügen.

Zum Schlusse möchte ich hervorheben, dass eine Kenntnis der osmotischen Eigenschaften der Zelle ausser für die hier in gedrängter Kürze behandelten Fragen auch für viele andere toxikologischen und pharmakologischen Probleme von Bedeutung zu werden verspricht, deren Besprechung indessen, des Raumes wegen, ich auf eine spätere Gelegenheit verschieben muss.

Zürich, 1. Februar 1896.

---