

Über Membranen II.¹⁾

Die Bedeutung der Membranen und Membranfunktionen in Physiologie
und Pathologie.

VON HEINRICH ZANGGER.

Unter Membranen verstehen wir im allgemeinen bekanntlich dünne Häutchen, die zwischen zwei Flüssigkeiten gebracht, diese mechanisch trennen, so dass Strömungen gröberer Art verhindert werden, währenddem Austausch von Flüssigkeit und gelösten Stoffen in verschiedener Richtung möglich sind. Die Bedingungen dieses Austausches sollen hier untersucht werden.

Die Bedeutung aller Komponenten, der vielen Parallelvorgänge, die bei der Durchströmung von Membranen eine Rolle spielen, wird viel zu wenig betont. In den Lehrbüchern sind die Funktionen der Membranen unter „Diffusion und osmotischer Druck“ abgehandelt und alles scheint klar zu sein. Nirgends ist der Membranbegriff ins Zentrum der Betrachtung gerückt.

Sobald man aber in die komplizierteren Verhältnisse kommt, wie sie sich in der Physiologie und Pathologie unabweisbar ergeben, tauchen einem Rätsel auf, vor allem bei der Resorption und Sekretion; noch unabweisbarer drängen sich diese Probleme in der Pathologie vor, weil sie bei allen Krankheitsprozessen eine Rolle spielen und weil wir bei fast allen therapeutischen Eingriffen von diesen Funktionen und, vor allem deren Variationen abhängig sind, speziell auch bei den Fragen nach Giftwirkung einerseits, andererseits bei den Heilungsprozessen von Infektionskrankheiten und der Zerstörung der Bakterien im Körper etc.

Diese gut untersuchten Gebiete, das grosse Tatsachenmaterial brachten mich vor Jahren darauf, die physikalische Seite der Vorgänge in einzelne Faktoren zu zerlegen. Als prinzipiell wichtiges

¹⁾ Nach dem Vortrag vom 14. Januar 1907 in der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich. Der erste Teil befindet sich Jahrgang 1906, S. 432.

Ergebnis hat sich damals die Bedeutung des neuerdings eingehend charakterisierten colloidalen Zustandes der reagierenden Körper, speziell derjenigen im flüssigen Zustand (flüssige Colloide) herausgestellt (vergleiche folgende Arbeit).

Die heutige physikalische Chemie hat sich die letzten 20 Jahre fast nur mit den homogenen Lösungen befasst und die verblüffenden Erfolge auch für die Biologie mussten die Forscher auf dem Gebiet gefangen halten. Alle andern Gebiete sind kaum erst angebrochen, wie der komplexe Begriff des heterogenen Systems.

Die Lösungstheorien etc. sprechen nur von Zahl der Moleküle und deren dynamischen Funktionen bis zu einem Endstadium (Gleichgewicht); der Raum, resp. die Zwischenmasse, das flüssige Milieu ist belanglos (mindestens wurden noch sehr wenige Untersuchungen auf dem Gebiet gemacht). Das stimmt nun gerade nicht für die Biologie und deren Colloidmilieu, wo alle Veränderungen der Einzelsubstanz das Gesamtmilieu beeinflussen.

Es treten Verschiebungen, Absorptionen, Verfestigungen, Ausdehnungen auf, die von den Biologen, speziell den Pflanzenphysiologen immer beachtet wurden, aber die Verhältnisse liegen komplexer als die physikalischen Chemiker sich denken. Es ist auch analytisch viel mehr gearbeitet von physiologisch-pathologischer Seite, als man gewöhnlich annimmt, aber die Einzelbeobachtungen sind nicht unter einem Gesichtspunkt vereinigt und manchmal für eine theoretische Verwendung unvollständig.

Wir stehen in einer Zeit, in der es den Biologen und Medizinern bewusst wird, dass der zeitliche und quantitative Verlauf von physikalisch-chemischen Gesetzen beherrscht wird und es wird immer klarer, dass die physikalische Chemie sich mit der Ausarbeitung der Methodik auf diesem Gebiet beschäftigen muss.

Die physikalische Chemie wird heute von einer grossen Zahl Medizinern beachtet und überall der Versuch gemacht, die physikalisch-chemischen Gesetze meist *tel quel* in die Biologie zu übertragen. Ich möchte jetzt schon davor warnen, die immer auf ein bestimmtes Ziel orientierten physikalisch-chemischen Versuche und deren mathematische Behandlung auf die Biologie ohne weiteres anwenden zu wollen, denn es existieren viele bedeutsame Faktoren in dem biologischen Geschehen, von denen die Physiko-Chemiker, die nicht mit dem Material arbeiten, keine Vorstellung haben können, während der Biologe gerade sie spüren und aufsuchen soll und muss: Faktoren, die der Chemiker und Physiko-Chemiker mit allen Mitteln eliminiert, die aber dem biologischen Geschehen gerade auch das Charakteristische, die Verlaufsrichtung, aufzwingen.

Ausser den flüssigen Milieux kommt in der Biologie häufig ein Experimentalmittel in Betracht: die festen Schichten, die die mechanische Vermengung hemmen, die die Struktur, das Bestehen des Systems garantieren und charakterisieren, die Membran. Die Eigenschaft der Membran als Experimentalmittel bestrebt man sich möglichst konstant zu erhalten, die immer beobachtete Veränderung wurde nicht auf ihre Gesetzmässigkeit untersucht, sondern als eine nicht zu vermeidende Störung des Experimentes betrachtet. Was aber gerade den Mediziner interessiert, weil in dem Gebiet die Hauptursache der pathologischen Stoffwechselverschiebung und der Heilungsvorgänge liegt, das sind die Veränderlichkeiten des zeitlichen Ablaufes, deren Ursachen erklären auch wieder die Ursache der Restitution. Alle diese Vorgänge entsprechen nicht der heutigen Annahme und den erwähnten Vorstellungen von den Membranen, denn:

1. Ist die Membran nicht eine konstante Funktion des sie von Anfang an aufbauenden Materials, sondern sie ist eine variable: je nach den Flüssigkeiten, mit denen sie in Berührung steht, den gelösten und absorbierbaren Substanzen, speziell Colloiden, ferner der Reihenfolge der Einwirkung und alles das zusammen ist wieder abhängig von Temperaturen und vor allem von der Zeit (also sind da keine Gleichgewichte, keine Gesetze des Gleichgewichtes verwendbar, weil sie ja gerade das Charakteristische vernachlässigen: die Variabilität in der Zeit durch im System vorhandene Tendenzen).

2. Die Membran selbst absorbiert und stört dadurch das Gleichgewicht im System, wenn auch sehr verschiedenartig.

In diesen Eigenarten der Colloid-Membranen: der Absorption, Quellung, Intussusception, Erstarrung etc. liegen nun gerade eine grosse Zahl biologischer Rätsel, von diesen sind einige in der Pathologie und der Immunitätslehre früher und leichter zu fassen als in der Physiologie.

Die Beziehungen der Lösungen von kristallisierten Substanzen und gelösten Colloiden zu den verschiedenen Eigenschaften der Membranen setzen sich naturgemäss aus den Eigenschaften sowohl der Membran, wie der Lösungen zusammen, so dass die Vorstellungen über die Dynamik der Lösungen allein, die heute bei diesen Problemen fast ausschliesslich berücksichtigt werden, die ausserordentlich wichtigen Verschiedenheiten der Beziehungen durch die Membran hindurch und der verschiedenen Substanzen zur Membran nicht erklären können.

1. Die Lösungen haben ihre bestimmten Eigenschaften. Bei gegebenen Substanzen und einfachen gleichbleibenden Verhältnissen gehen eine ganze Reihe von Funktionen der Konzentration und der

Temperatur parallel, so zum Beispiel der osmotische Druck und auch die Oberflächenspannung.

Diese Funktionen wären ausschlaggebend für die Gesetze des Austauschtes durch ein Septum hindurch, wenn dieses Septum (capillare) Öffnungen hätte und seine Substanz in keiner Weise, oder mindestens in sehr vorübergehender und reversibler Weise die Beziehungen der Lösungsmittel zu den gelösten Stoffen ändern würde.

2. Nun ist aber Voraussetzung jedes Durchtrittes von Substanzen durch eine Membran, dass mindestens eine der Flüssigkeiten netzt und in innigere Beziehungen zur Membran tritt (Brücke, Ludwig, Cloetta, Liebig, später Lhermite, Nernst, Tammann, Flusin).

Die Membranen entziehen aber den Lösungen Lösungsmittel (Ludwig, Cloetta, Brücke), zum Teil aber auch gelöste Stoffe (Meerburg, Tammann, Walden, Spiro, Malfittano), aber in ganz ungleicher Art, so dass von vorneherein durch das Eintreten einer Membran in das System, auch ohne Osmose, die Beziehungen in der Lösung geändert werden müssen, besonders in Verhältnissen, wo die Masse der Membran im Verhältnis zur Flüssigkeit gross ist, wie überall bei Prozessen im Körperinnern. (Auch Kapillaren ziehen die verschiedenen Komponenten ungleich an, Absorption sogar unter Wärmeentwicklung, aber nicht so elektiv und halten, solange keine typischen Colloide dabei beteiligt sind, die Stoffe nicht in dem Grad zurück, d. h. trennen, wenn nicht Colloide vorlagen, sie nicht dauernd von der Flüssigkeit ab).

Diffusion durch Kapillaren endet immer mit absolut identischen Flüssigkeiten beiderseits, sobald sie überhaupt netzen. Membran-Osmose endet vielleicht in den wenigsten Fällen so, sondern das Endziel hier ist immer eine Art Spannungszustand¹⁾ in der Membran, die eben die eine oder andere Komponente ungleich und oft fast gar nicht durchtreten lässt; auf alle Fälle ist der Verkehr durch die Membran hindurch absolut charakterisiert durch die Membraneigenschaft, durch die in Bezug auf die einzelnen Komponenten äusserst verschiedene Beeinflussung der Diffusion.

So wird also jede Differenz in der Membran, wie Dicke, Konzentration, resp. Quellungsgrad die durchtretende Flüssigkeit (Gemisch) modifizieren und die Zeitfunktionen beim osmotischen Austausch beherrschen und also in der Biologie, wo die Konzentrationen durch Strömungen ständig sich ändern, den zeitweiligen Zustand und das Gesamtergebnis des Austauschtes durch Membranfunktionen bedingen.

¹⁾ Amar. Schmidt, Violle, Lehrbuch der Physik 1889. Dieser ausserordentlich wichtige Punkt muss quantitativ genauer untersucht werden, diese Art Elastizität gegen Osmot-Druck würde sehr viel physikalisch klarer machen. (Event. vorübergehende Anpassungsfähigkeit an chemische Konstitutionen).

(Brücke, Ludwig, Cloetta, Liebig, Tammann, Lhermite, Nernst, Flusin, Amar, *Compte rend. sc.* 142. 1906 p. 872. Thèse de Paris 1906/07, Meerburg, *Zeitschr. f. physik. Chemie* XI. 1893 p. 446, Walden, *Zeitschrift f. physik. Chemie* X. 1892. p. 699.)

Als Membran(system) muss also zum Beispiel das gesamte nicht bewegliche Plasma einer Pflanzenzelle (das Ectoplasma) betrachtet werden. Die (gequollene) Hülle eines Milzbrandbazillus im Tier etc.

Als Membran wirkt jedes Colloid, das so konzentriert und strukturiert ist, dass es nicht zerfliesst, das heisst sich nicht merkbar verschiebt.¹⁾

Ein solches System aus festem Colloid wird Substanzen absorbieren, absorbiert aber nicht gleich wie scharfe konstante Oberflächen (ich halte das nach den Färbeversuchen für erwiesen). Hydrophile Colloide haben keine scharfen mathematisch definierten Übergänge, keine Grenzflächen.

Einen Überblick über die Bedeutung der Membranfunktionen in der Biologie kann man heute nur geben, wenn man die Existenzbedingungen der Membran, ihre Entstehungsarten und ihre Gesetzmässigkeiten kennt, ferner die Beeinflussbarkeit des Stoffaustausches durch die Membran, die Diffusion und die Eigentümlichkeiten der durch die Membran veränderten Diffusion.

Die Membran ist keine Konstante:

Wovon sind ihre Veränderungen abhängig?

Inwiefern sind sie reversibel, nicht reversibel?

Inwiefern verhalten sich feste Colloide anders als flüssige Colloide in bezug auf Beeinflussbarkeit, Absorption etc.?

Inwiefern lassen sich die allgemeinen Colloidgesetze auf die festen, flächenförmigen Membran-Colloide ausdehnen?

¹⁾ Dass Colloide auch schon in Lösungen in leicht beweglichem aber geruhtem Zustand, als Sole, die Eigenschaften haben, auf Substanzen, die durch sie hindurch getrieben werden sollen, einen Einfluss ausüben, der analog ist dem Einfluss der Membranen, gibt Hardy an. Von der successiven Konzentrierung des Colloides ausgehend, können nach meiner Ansicht wahrscheinlich diese für Membranen charakteristischen Einflüsse untersucht werden, indem die Membraneigenschaften langsam nach irgend einer Gesetzmässigkeit sich steigern und in den Vordergrund treten. Auch hier schon möchte ich darauf hinweisen, dass konzentrierte, feste Colloide, wie sie in den Membranen vorliegen, in festen trennenden Schichten, auf Salze anders (meist weniger) empfindlich sind als die Sole, resp. jene Einflüsse infolge ihrer festeren Struktur mehr widerstehen, elastischer sind, weniger leicht sich anpassen. Spring, *Bull. science Belge* 1900, Le trouble de mastic fait en apparence le même office d'un parois perméable en ce sens qu'il retient pour se précipiter avec elles (Jons polyvalens) analog van Bemmelen. Hardy, *Zeitschrift für physikalische Chemie* 33, p. 326. Dass Colloide die Beziehungen der Ionen zum Lösungsmittel ändern, geht aus der veränderten Leitfähigkeit hervor, die nach Dumanski viel intensiver ist als die Herabsetzung des Gefrierpunktes.

Über primäre und sekundäre Folgen des Eintrittes der Membranen in ein Flüssigkeitssystem.

Eine Membran führt zwischen das System zweier sich berührender und diffusionsfähiger Flüssigkeiten drei neue Momente ein:

1. Die eigene (elektive) Absorption, die eine Quantität des Stoffes unwirksam macht.

2. Die mindestens quantitative ungleiche Durchlässigkeit für die einzelnen Komponenten.

3. Eine die Strömung beeinflussende Potenzial-Differenz spez. bei Salzen, die ihrerseits bedingt ist

A. durch Strömungen (Quincke),

B. durch Diffusion bei Konzentrationsdifferenzen (Helmholtz, Becquerel, Jahn),

C. durch ungleiche Hemmung der Ionenwanderung resp. ungleiche Absorption (Ostwald, Nernst, Willi Bein, Tower, Chanoz etc.).

Dazu kommt als äusserst wichtiger Punkt noch die Permeabilitätsänderungen reversibler und irreversibler Art, die in ihrer Resultante immer abhängig ist von den drei eben erwähnten Punkten. Der wesentliche Grund liegt immer wieder in der Tatsache der Colloidal-Strukturen der Membran.

Die Membranen wurden bis heute hauptsächlich als Mittel zu einem Zweck betrachtet und nur eine allgemeine Eigenschaft fast aller Membranen in den Vordergrund gestellt: die Durchlässigkeit für Kristalloide in netzenden Flüssigkeiten und eine Undurchlässigkeit resp. geringere Durchlässigkeit für Colloide und zwar wurden sie hauptsächlich verwendet als Mittel zur Erforschung der Theorie der Lösung.

Über Durchlässigkeit und Konstanz der Membran.

Die zwei wesentlichsten Merkmale der Membran, die bis heute fast nur beachtet wurden, fast Dogmen waren, sind also:

Die ungleiche Permeabilität der Membranen für verschiedene Kristalloide- und Colloide-Substanzen, die schon von dem ersten Beobachter industriell verwendet wurden (Dutrochet), die dann auf die Spitze getrieben wurde durch Graham, der den Satz aufstellte: dass es zweierlei Substanzen gebe: durch Membranen durchgehende Kristalloide und durch Membranen nicht durchgehende: Colloide. Erst in den letzten Jahren wurde darauf hingewiesen, dass einerseits auch die Colloide spurweise passieren würden und dass verschiedene Gruppen von Membranen unterschieden werden müssen, je nach ihrer Benetzbarkeit durch Lösungsmittel.

Angenommen wird ferner eine Konstanz der Membraneigenschaften, die nur abhängen würden von der Eigenschaft der Grundsubstanz der Membran, ferner von Dicke und Dichte.

Dass die verschiedenen Membranen, wenn sie in ihren Lösungsverhältnissen gegenüber den Lösungsmitteln sich ganz verschieden verhalten, den Diffusionsvorgang in absolut charakteristischer Weise beeinflussen, betont schon Dutrochet 1827, *Ann. de chim. et phys.*, 35, p. 393. Brücke, 1843, *Pogg. Ann. der Physik* 28, p. 77. Mousson, 1871, *Physik I*, p. 310. Tammann 1892—97, *Zeitschr. f. physik. Chemie*. Raoult 1895, *Compt. rend. Ac. sc.*, p. 121—187, *Zeitschr. f. phys. Chem.* XVII, 895, p. 737. Flusin, *Compt. 1898 rend. Ac. sc.*, 126 p. 1497, und 131 p. 1308.

Das Wesentliche und Neue, was ich in den Vordergrund aller Membraninteressen stellen muss, sind:

I. Funktionsänderungen der Membran, spez. durch die Gegenwart von Körpern und Körpergemischen, die sich gegenseitig beeinflussen, so dass die Durchlässigkeit der Membranen, resp. fester Colloidschichten, nicht mehr eine konstante Funktion der Membranart ist und des Konzentrationsgefälles, sondern dass gerade die Membranart temporär ihre Permeabilitätseigenschaften sehr weitgehend verändern können. Beispiele:

Es ist schon längst bekannt, dass Fette durch eine von Wasser benetzte Membran nicht durchgehen, dagegen wenn Natrium Taurocholat und Öl gemischt werden, gehen beide durch dieselbe nasse Membran durch (Wistinghaus 1851). Diffusion mit blossem Wasser entfernt Na Taurocholat und damit die Durchlässigkeit der Membran für Fette. (Cit. nach Buchheim, *Arch. f. physiol. Heilkunde* 1853).

Ein anderes anschaulicheres Beispiel: Eine tierische Haut bekommt durch Fettimprägnation ganz andere Diffusionseigenschaften, Entfernung des Fettes stellt die früheren Eigenschaften zur Hauptsache wieder her.

2. Muss ich als eine fast ganz übersehene Tatsache betonen, dass die Membranen, also feste Colloide, für andere Colloide nicht undurchgängig sind, oder nur spurweise durchgängig, wie der allgemeine Lehrsatz lautet, sondern sie sind verschieden durchgängig, je nach dem Charakter der beiden Colloide (Membran und flüssiges Colloid) und anderen Umständen: spez. Elektrolytart, Reaktion und Quellungsgrad. Die Durchlässigkeit ist also keine konstante, sondern auch hier wie bei flüssigen Colloiden eine abhängige, durch viele äussere Umstände bedingte Funktion und zwar:

A. Von den entstehenden elektrischen Potenzialen, durch differente Ladung des Membrancolloides und des flüssigen Colloids gegenüber

der Flüssigkeit; deshalb auch vom Elektrolytgehalt und der Elektrolytart in der Flüssigkeit.

B. Von der Oberflächenspannung und Quellungstendenz des neuen Colloidkomplexes (flüssiges Colloid und Membrancolloid) gegenüber der Flüssigkeit der andern Seite, denn das heraustretende Colloid und das Membrancolloid bilden einen neuen eigenartigen Komplex.

C. Von der Löslichkeit (Quellbarkeit) des neu entstandenen Colloidkomplexes durch vorhandene Substanzen, speziell Nicht-Elektrolyte. Diese beeinflussen viel mehr als man beachtet die Durchlässigkeit für noch restierendes (also noch nicht an die Membran gebundenes flüssiges Colloid), durch Imprägnation der Membran mit Alkohol, Äther, Aldehyden, Fetten, Zucker, Glycerin etc.

So kann ein Komplex, der im Wasser colloidal ist, z. B. durch Fett gelöst werden.

Wir können also allgemein den Satz aufstellen, dass mit der Konzentration des Colloides die ursprüngliche Eigenschaft der Flüssigkeit zurückgedrängt wird. Es diffundieren zwar die in der Flüssigkeit löslichen Substanzen in konzentrierte Colloide hinein; aber es treten nach und nach sehr grosse Differenzen in Zeit und Konzentration auf, so dass man von einer Selektion sprechen muss, indem die Eigenschaften des Colloides immer mehr in den Vordergrund treten neben den Eigenschaften der das Colloid durchtränkenden Flüssigkeit, die immer mehr zurückgehen.¹⁾

Anmerkung. Die Beziehungen der Flüssigkeit zur Membran und die gegenseitige Veränderung ist nicht sicher bekannt, ob Hydratation, blosse Absorption und Kontaktwirkung oder sogar auch Veränderung des Aggregatzustandes. Vergleiche Diskussion und ferner Ponsot und Guillemin, *Compt. rend. sc.* 138, 1904, p. 356. Wasser gehe als Gas durch die Membran.

Das Wesen der Membranfunktion, speziell eben deren Durchlässigkeit elektiver Art ist Voraussetzung für das Verständnis einer sehr grossen Zahl physikalischer und physiologischer und speziell auch pathologischer Prozesse. Die Erklärungsversuche der verschiedenen Zeiten waren ausserordentlich verschieden, Dutrochet, Graham etc. und alle stützten sich auf eine Erklärung einzelner Beobachtungen. (Raoult, *Compt. rend. science* 121—187; Raoult, *Zeitschr. f. physik. Chemie*, 17, 1895, p. 737; Tammann, *Zeitschr. f. physik. Chemie*, 1892, Bd. 22, 1897 (Absorptionsschnelligkeit); Lhermite, *Compt. rend. sciences* 39, 1854, p. 1177; Flusin, l. c., Graham, Thomas, *Compt. r. Ac. scienc.*, 63, p. 973. *Sur l'endosmose et la dialyse.*

¹⁾ Steinbrink, Untersuchungen über die Kohäsion strömender Flüssigkeiten. *Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik* 1904, 42, p. 579.

Anmerkung: Die Theorien des Durchtrittes des Wassers durch die Membran waren sehr verschieden: Reuss, Porret, Wollastone nahmen elektrische Kräfte als treibende Ursachen an, andere. Veränderung der Membran durch das Wasser (Dutrochet, Graham), vergl. L'hermite: „La force motrice de l'endosmose est l'attraction de la membrane pour l'eau“.

Vor allem dachte man an eine chemische Vereinigung zwischen Flüssigkeit und Membran. Chevreul nahm chemisch und daneben kapillar gebundenes Wasser an, weil es so ungleich schwer entfernt werden könne. Quincke und Lütkeking nehmen eine Art Affinität an, weil die Quellung anfangs mit Wärmeproduktion erfolgt, die maximale Quellung und Lösung unter Wärmeabsorption, während Pickering (1891) die „chemische Residualaffinität“ als Erklärung für die physikalische Natur der Lösung annimmt und auch als Grund für die Absorption.

Voraussetzung jedes Transportes ist eine treibende Kraft und dass die Teile, die bewegt werden sollen, in einer Form vorliegen, die ihnen den Durchtritt erlaubt, also nicht zurückgehalten werden, absorbiert werden etc.

So kommt bei der Diffusion der osmotische Druck nur dann als bewegende Kraft zur Geltung, wenn die Lösungsmittel oder eine der Substanzen im System durch die Membran durchtreten kann — von ihr nicht zurückgehalten wird.

Wenn Substanzen nur in mit Flüssigkeit getränkten Membranen löslich sind, können sie selbstverständlich nur dann durchtreten, wenn diese Flüssigkeit ein kontinuierliches System durch die Membran hindurch und in die andere Flüssigkeit hineinbildet.

Beeinflussung des Gleichgewichtes durch die Membranen vor der Diffusion.

Wenn die gelösten Stoffe durch den Vorgang des Gelöstwerdens mit ihren Molekülen und dem Lösungsmittel infolge irgend einer Form von Anziehungskraft Komplexe bilden und andererseits die quellbaren, kohärenten, membranbildenden Colloide in ganz verschiedener Abstufung sich mit Wasser verbinden¹⁾, so muss notwendigerweise an einer bestimmten Konzentrationsgrenze eine Konkurrenz um das Lösungsmittel zustande kommen, resp. eine Art Gleichgewicht²⁾.

¹⁾ Van Bemmelen.

²⁾ Cloetta 1851, Diffusionsversuche durch Membranen, 1851, Zürich, u. Ludwig haben dieses Gleichgewicht bewiesen dadurch, dass sie zeigten, dass konzentrierte Colloide und speziell ausgetrocknete Membranen — z. B. Wasser aus gesättigten Lösungen — absorbieren und Salz zum Ausfallen bringen. In allen Fällen wurde von den festen colloidalen Massen Salz aus der Flüssigkeit weggedrängt, sie imbibierten sich mit einem viel geringeren Prozentgehalt der Salzlösung. Nach eigenen Experimenten variiert der Salzgehalt der absorbierten Flüssigkeit mit dem Quellungsgrad. Vergl. Buchheim, Arch. f. physiol. Heilkunde 12, 1853, p. 217; Olechnowicz, Experim. quaedam de endosmosi Dorpat 1851. Aber notwendigerweise wird sich nach dem Vorhergehenden zuerst ein Gleichgewicht in der Membran einstellen zwischen Flüssigkeit einerseits und gelöstem Stoff und Membran andererseits und erst dann wird ein Austausch, eine Diffusion eintreten — diese wird abhängig sein von Konzentration, Temperatur, Diffusionsweg (gleich Dicke der Membran).

Oker-Blum, Zeitschrift f. physik. Chemie, 1901. Wenn man auf die eine Seite einer senkrechten Ferrocyankupfermembran eine starke Kochsalzlösung bringt und auf die andere Seite eine starke Kupfersulfatlösung, so fällt zuerst das Niveau der CuSO_4 -Lösung, geht durch ein Minimum und steigt nachher wieder an, bis Kochsalzgleichgewicht auf beiden Seiten erreicht ist. Vergl. die Resultate von Kahlenberg: On

(auch wenn die Natur der Kräfte ganz verschieden angenommen werden muss).

Die notwendige Folge wird also sein, dass eine sehr starke Konzentrierung von netzbaren Colloiden, wie sie in Membranen vorliegen, eine Verschiebung der Beziehungen Lösungsmittel — gelöster Stoff zur Folge haben muss und damit auch eine Verschiebung der Austauschverhältnisse: die Membranfunktion tritt auf.

Soll das Lösungsmittel diffundieren können, so muss es in der Membran löslich sein, die Membran netzen. (Brücke, Liebig, Nollet, cit Dastre, Lhermite, Flusin, auch Amar, Cohnstein etc.)

Wenn wir die komplizierten physiologischen und pathologischen Vorgänge nachher in ihren Beziehungen zu Membranfunktionen betrachten wollen, müssen wir jetzt schon im Auge haben, dass dort sowohl die Membranen nach Komponenten (colloider und nicht colloider Art) und nach Schichtung kompliziert sind und variieren, ferner dass in den in Betracht kommenden Lösungen immer Gemische vorliegen von Colloiden, Kristalloiden, Elektrolyten und dass die Möglichkeit des Durchtrittes einer Substanz oft an das Vorhandensein einer andern Substanz gebunden ist, also sehr komplexe Vorgänge vorstellen, deren Gesamtvariation später diskutiert werden soll. Nur eine systematische, experimentelle Synthese der verschiedenen Möglichkeiten der Variationen der Membranfunktion lässt überhaupt die Pathologie verstehen.

Beeinflussung des Stoffaustausches durch eine Membran, durch die Konzentration eines trennenden Colloides.

Die wichtigste und bis heute in ihren Ursachen und Bedeutung nur äusserst selten beachtete Eigenschaft der Membran ist die Veränderlichkeit der Permeabilitätseigenschaften, die, wie ich nun systematisch durchführen möchte, als Hauptthema dieser Arbeit, auf Colloideigenschaften beruht.

Die Annahme konstanter Eigenschaften von Membranen ist heute eigentlich noch die allgemein herrschende (vergl. Overton), wenigstens sind es nur sehr wenige Autoren, die sich bis heute mit dieser Frage beschäftigt, trotzdem es ja eine sehr auffällige Tatsache ist, dass in

the nature of the process of osmosis and osmotic pressure with observations concerning dialysis. Transact. Wisconsin Acad. XV. 1904/05, p. 209.

Durch den Umstand, dass in das System mit der Membran ein festes Colloid eingetreten ist, das mit allen Diffusionsvorgängen in Beziehung tritt, müssen wir die verschiedenen Möglichkeiten analysieren, die auftreten durch den verschiedenen Charakter des Lösungsmittels, des Membrancolloides und vor allem des gelösten Stoffes.

der Physiologie und speziell in einer äusserst grossen Zahl pathologischer Prozesse Veränderungen von Membraneigenschaften reversibler und irreversibler Art die Hauptrolle spielen und erst die Möglichkeit schaffen, uns eine genaue Vorstellung zu machen von den pathologischen Prozessen, natürlich zusammen mit den durch die Morphologie gegebenen Werten (Dicke, Verteilungs-, Fällungs- und Entmischungsformen durch Fixation und Färbung).

Die reversiblen Veränderungen der Membraneigenschaften, die die wesentlichen Erscheinungsformen des Lebens bedingen, sind zu unterscheiden von der nicht reversiblen Veränderung, die sich nach sehr verschiedenen Richtungen erstrecken kann, durch Aufnahme fremder Körper und Fixation (Jonen und Colloide) durch Schichtbildung, durch Auflösung und Flüssigwerden (Aufhebung der Strukturen durch fermentative und bakterielle Prozesse).

Die Diffusion von Kristalloiden in Flüssigkeiten hinein, in denen andere Substanzen, mit denen sie nicht chemisch reagieren, gelöst sind, ist der allgemeinste Fall, von dem wir zur Untersuchung der Membrandiffusion ausgehen müssen.

Graham hat die ersten Versuche gemacht, die Substanzen in gequollene Colloide hinein diffundieren zu lassen. Er kam zu dem Schluss, dass ein wesentlicher Unterschied der Diffusion in Colloide hinein nicht vorhanden sei gegenüber von Diffusion in Flüssigkeit. Zu demselben Schluss kamen noch Brown und Escombe.¹⁾

Stefan wies aber nach den Zahlen von Graham schon 1879 nach, dass eine Verlangsamung des Diffusionsstromes durch Colloide bedingt sei.

Für das Verständnis der Membraneigenschaften und speziell deren Variationsfähigkeit ist es zweckmässig, zu untersuchen, wie die charakteristischen Membraneigenschaften successive bei Variation einer Komponente sich zeigen.

Machen wir den Versuch, zu einem Flüssigkeitsmilieu Colloid zuzusetzen und beobachten den Diffusionsvorgang, dann sehen wir zuerst fast gar keine Veränderungen (Graham, Reformatzky, Voigtländer, Levy, Brown und Escombe).

Erst bei hohen Konzentrationen wird der Einfluss merklich und zuletzt treten die Eigentümlichkeiten der Membran ausserordentlich stark in den Vordergrund; die Diffusion wird vor allem in bezug auf die einzelnen Anteile zeitlich sehr stark verschoben. Erhöhung des Flüssigkeitsgehaltes der Membranen bringt die früheren Diffusionseigenschaften der ursprünglichen Flüssigkeit wieder zur Geltung.

¹⁾ Brown und Escombe, Trans. roy. soc. 193, Bd. 1900, p. 223. De Vries recueil de travaux chim. Pays-Bas 3, 1884, p. 375.

In diesem Beispiel tritt etwas typisch vor uns, was wir festhalten müssen: Zusatz von H_2O drängt die Membraneigenschaften zurück, Entzug stellt sie wieder her; also: das Vorhandensein eines Körpers in der Membran ändert die Permeabilitätsverhältnisse parallel der Konzentration kontinuierlich, successiv und reversibel.

Über die Entstehungsbedingungen der Membranen.

Spezialstellung der Grenzflächen.

Bis jetzt haben wir die Colloidschicht, die als Membran funktionieren soll, als bestehend vorausgesetzt, aber betont, dass sie ein instabiles Gebilde sei, das variere, sich verfestige etc., aber auch sich lösen und seine Struktur aufgeben könne und damit die mechanische Voraussetzung der Membraneigentümlichkeiten.

Wann treten bei Stoffverschiebungen in flüssigen Systemen Schichten von Membrancharakter auf?

In der Theorie der Lösung, speziell der verdünnten Lösungen, wird eigentlich nur mit der Zahl der Moleküle und der Ionen gerechnet, währenddem alles was dazwischen ist (das Lösungsmittel) als eine leere Raumfunktion betrachtet wird, ohne durch den gelösten Stoff veränderliche Eigenschaften.

Gerade diese Hypothese an der Theorie der Lösung wird dann verhängnisvoll, wenn das Lösungsmittel durch Zusätze (und uns interessieren speziell die Colloide) so verändert wird, dass es in gesetzmässiger Weise die Beziehungen vom gelösten Stoff zum Lösungsmittel, die die Theorie der Lösung als nicht bestehend voraussetzt, beeinflusst.

Man kann nicht genug betonen, dass die Membranen variable, oft passagere Gebilde sind, die verschiedene Arten der Entstehung haben (mit und ohne gleichzeitige chemische Reaktionen), verschiedene Resistenz und Existenzbedingungen und dass vor allem die Funktionen der Membran abhängig sind von deren Vergangenheit.

Die Grenzflächen zwischen zwei Medien haben andere Eigenschaften als das Innere der Massen und diese Spezialstellung der Grenzonen schaffen wichtige Veränderungen. Diese Veränderungen in der Oberflächenzone sind:

1. Die Oberflächen haben gegenüber der Innenmasse eine bestimmte Elastizität durch die Oberflächenspannung, die sich normalerweise parallel der Temperatur verändert ¹⁾,

¹⁾ Monti, Nuovo Cim (4) 5, 1899, p. 186. Ramsay, Shield. Kein krit. Punkt bei 4^o z. B. bei Wasser. Jäger, Wien, Ber. 1897. u. 1891, No. 100 etc.

2. ferner scheint die Oberfläche eine grössere Lösungsgeschwindigkeit zu haben oder mindestens einen schnellen Wegtransport der gelösten Substanzen, so dass ein in die Flüssigkeit getauchter Stab in der Höhe der Oberflächenzone viel schneller durchgefressen wird, als in der Tiefe des Lösungsmittels selber (Spring),

3. variiert die Oberflächenspannung durch elektrische Beeinflussung (Lippmann-Phänomen und dessen Beeinflussung).

Diese Spezial Eigenschaften der Oberfläche haben nun verschiedene Folgen, indem sie verschiedene Veränderungen bedingen, die speziell bei einzelnen Lösungen ihrerseits die Oberflächeneigenschaften verändern.

Die biologisch wichtigste Veränderung der Grenzschichten, die diese Spezialstellung der Oberflächen schafft, ist eine Konzentrierung von Substanzen in der Grenzfläche, wenn damit eine Herabsetzung der Oberflächenspannung einhergeht.¹⁾ Der Schaum mit vielen Oberflächen enthält mehr gelöste Substanz als die Flüssigkeit.

Diese Konzentrierung geht soweit, bis die Oberflächenspannung bis zu dem Punkte heruntersetzt ist, dass die Lösungsdifferenz in der Oberfläche und in der Masse durch ungleiche Verteilung ausgeglichen.

Diese Konzentrierung muss abhängig sein von der Tiefenausdehnung, in der die Oberflächenkräfte wirken. Mit dem Moment, wo die Oberfläche in der Schichtdicke, die dieser Kraftzone entspricht, gesättigt ist, wird eine Konzentrierung aufhören. Es entsteht also eine bestimmte Schichtdicke,²⁾ als primäre Folge der Oberflächenkräfte.

Dieses Gleichgewicht stellt sich nun bei verschiedenen gelösten Substanzen und bei Gemischen ungleich schnell ein. Bei Kristalloiden im allgemeinen viel schneller als bei Colloiden. Bei Colloiden kommt nun die neue und äusserst wichtige Funktion des Colloidalzustandes zur Geltung, dass Colloide, speziell quellbare hydrophile Colloide sich verändern, verfestigen und successive ohne kritischen Punkt dem festen Zustand nähern.³⁾

¹⁾ Vergl. ausser 1. Teil Melsens, Sur les Modifications apportées à l'albumine etc. Compt. rend. sc. 33, 1851, p. 247. Harting, Nederlandsch. Lancet I, 1851, M. 4. Marangoni, Nuovo Cim. Avrile 1872. Gibbs, Trans Connecticut Acad. III, 1874, p. 343 u. 380. Die übrige Literatur Metcalf u. Freundlich, Absorption in Lösungen und Zangger, Ergebnisse der Physiologie 1907.

²⁾ Alte Beobachtungen: Schon Melsens beobachtete die Entstehung von Oberflächenhäutchen und bezog sie auf eine Wirkung der Oberflächenkräfte, auch er schon suchte mit allen Mitteln chemische Veränderung und Austrocknung etc. auszuschliessen, so dass eigentlich nur noch die Oberflächenspannung übrig blieb. Vergleiche Harting l. c.

³⁾ Hierher gehören die ersten Erscheinungen der Wundheilung, des automatischen Abschlusses nach aussen (speziell in der in den Ergebnissen der Physiologie).

Wenn diese Verfestigung an den in der Oberfläche konzentrierten Colloiden eintritt, werden wir eine zusammenhängende, feste Schicht bekommen, die, sobald sie kontinuierlich und eine bestimmte Dicke erreicht, eine Membran bildet, also ein Häutchen, eine mechanische Trennung erzeugt.¹⁾

Diese Membran wird nun die Vorgänge in der Grenzfläche in einer bestimmten Weise beeinflussen.

Die Stoffe, die wir als physiologische Membranbildner betrachten wollen, sind hydrophile Colloide von elektrisch indifferentem Charakter, weniger elektrolytempfindlich und in vielen Beziehungen reversibel.

Die Veränderung der Beziehung zwischen zwei Medien durch eine Einlagerung in die Grenzfläche ist natürlich abhängig von der Kohärenz und Kontinuität. Vor allem aber ist eine bestimmte minimale Schichtdicke notwendig, bis diese Beziehungen in einer für diese Membran charakteristischen Weise verändert werden. Speziell Devaux und andere haben für Colloide bestimmt, dass eine Schichtdicke von 0,000006 mm z. B. die Oberflächenspannung sprunghaft heruntersetzt. (Ich habe im ersten Teil darauf hingewiesen, dass diese Grössenordnung in auffallender Weise in der Physik häufig wiederkehrt.²⁾ Diese Schichtdicke ist Voraussetzung für das Zustandekommen der Membraneigenschaften, die für eine bestimmte Substanz charakteristisch sind (vergl. Anm.).

Wie weit sich eine solche Membran nun sekundär noch in der Dicke ausdehnt, muss abhängig sein von der Oberflächenspannung, die durch das Festwerden des Colloides wieder auftreten kann, oder aber die Oberflächenkräfte wirken, sich langsam verlierend weiter in die Tiefe, so dass ein allmählicher Übergang von der konzentrierten Colloidenschicht zur Lösung zustande kommt, dass also diese Konzentrations-

logie 1907 zitierte Literatur), ferner Prowaceck, *Biolog. Zentrbl.*, Nov. 1907. Verschaffelt, *Réaction cicatricielle chez les Amaryllidées*. *Rec. bot. Neerland.* 4, 1907. Abscheidung von Suberinen, also hoher 8 C-Ketten, die sich zu Colloiden polymerisieren. Marcus, Har., *Aggregatzustand der Keimmembran*. *Sitzungsber. morpholog.-physiolog. Gesellschaft München* 23 (1907), p. 61.

¹⁾ Milner, *On surface concentration and the formation of liquid films*. *Phil. mag.* (6), Vol. 73, p. 96, 1907. *Shorter*, *London. phil. mag.* (7) Vol 11, No. 62. 1906, p. 317. Rhode, *Ann. der Physik* (4), XIX, 1906, p. 935. Forch, *Drude Ann. der Physik* 17, 1905, p. 744 (Oberflächenspannung in Salzlösungen). Metcalf, *Zeitschrift f. phys. Chem.* 52 (1), 1905, p. 1 (Peptonhäutchen auf Wasserlösung). Devaux, *Proc. Verb. Bordeaux* 1903—04. Zawidsky, *Zeitschr. f. phys. Chem.* XLIII, 1903, p. 612. Über die Absorption und deren Bedeutung für die Veränderung der Grenzflächen vergl. auch Gouy, *Sur la Fonction electro-capillaire*, *Ann. d. Chimie et de Phys.* 7, t. 29, 1903, p. 145 und folgende Bände. Freundlich l. c.

²⁾ Müller-Erbach, *Über das Wesen und über Unterschiede der Adsorption* *Wien. Sitz.-Ber. d. math. naturwiss. Klasse* 111. IIa. 1902, p. 654, und *Wirkungsweise der Molekularkräfte*. *Wied. Ann.* 67, 1899, p. 899 gibt grössere Schichtdicken an.

membran ein asymmetrisches Gebilde ist mit zwei ganz verschiedenen Seiten, dessen dem Colloid inhaerente successive Veränderungstendenz die Ursachen immer weiterer Veränderungen ist, die nicht auf beiden Seiten gleiche Funktion zu haben braucht. Die Ungleichheit der beiden Seiten kann eine Ungleichheit der Funktion bedingen.

Die Membranen entstehen in der Natur zwischen zwei ungleichen Medien, also in Trennungsflächen. Der Charakter dieser Trennungsflächen und der darin entstehenden und durch die Funktion der Trennungsfläche lokalisierten Grenzzone (Schichten) ist nun sicher sehr verschieden und hat vor allem eine bestimmte Dickenausdehnung, die den zeitlichen Verlauf aller Vorgänge beeinflusst (meist verzögert).

Solche Schichten entstehen durch blosse Oberflächenkonzentration, speziell colloidalen Substanzen, die sich nach und nach verfestigen, 1. entweder direkt infolge der Konzentration oder 2. infolge von Oxydation oder chemischen Einwirkungen anderer Art (Niederschlagsmembranen, ebenfalls Colloide).

Konzentrationsveränderungen kommen fast in allen Grenzflächen vor, (Konzentrationsveränderungen die natürlich positiv oder negativ sein können), die aber, wenn keine Colloide vorhanden sind, oder entstehen, im allgemeinen keine typischen Membranen bilden, wie sie speziell in Lebewesen vorkommen. — Sobald sich aber solche Substanzen mit schon bestehenden Membranen verbinden, so haben wir mit durch die Einlagerung bedingten Veränderungen der Permeabilitätseigenschaften zu rechnen.

Alle Substanzen, die die Oberflächenspannung heruntersetzen, haben die gemeinsame Eigenschaft kompressibel zu sein, das gibt Anhaltspunkte für die Deutung der Art des Oberflächendruckes.

Alle Stoffe, deren Wirkung auf die Oberflächenspannung sich durch Temperaturerhöhung nicht gleichmässig (geradelinig) verändern, liegen nach aller Wahrscheinlichkeit bei den betreffenden Temperaturen in der Oberfläche in Komplexen vor; das deutet darauf hin, dass sie unter der Wirkung der Oberflächenspannung andere Formen und Beziehungen haben als im Milieu, also strukturiert sein müssen (Humphrey und Gouy).

Unter den Colloiden gibt es nun auch eine Gruppe, die leicht in die Oberflächen geht und dabei die speziellen Colloideigenschaften mitnimmt, nämlich: durch Konzentration sich zu verändern, verfestigen, elastisch oder viskös zu werden und damit werden neue Eigenschaften gerufen.

Anmerkung: Dass zu diesen Vorgängen und Verschiebungen Lösungseigenschaften gehören, die durch bestimmte Atomgruppen bestimmt sein können und verändert werden können, ist klar; gerade so wie durch gleichzeitig in der Lösung vorhandene weitere Körper.

Die Membranen haben also Colloideigenschaften: Infolge der Konzentration, der Zeit und unter dem konstanten Einfluss der Oberflächenwirkung entstehen Strukturen, die verändert werden können. Als Colloide können sie einerseits gelöst werden durch andere Colloide im Überschuss, durch kombinierte chemische Prozesse (Fermente und Oxydation und Salze), andererseits können sie verdichtet werden durch Anlagerungen, gegerbt durch Einlagerungen anderer Colloide und Ionen oder sich dehnen (wachsen) durch lokalisierte Intussuszeption anderer Colloide (folgende Kapitel).

Veränderungsmöglichkeiten der Membranen.

1. Permeabilitätsänderungen: durch Zusätze und Strukturveränderungen.

Das wesentlich Neue und der Grund, warum ich eine ausführliche Arbeit über das Membranproblem publizierte, liegt in der Erkenntnis, dass die für das Verständnis der pathologischen Vorgänge vielleicht wichtigste Vorstellung darin besteht, dass die Membraneigenschaften keine unveränderlichen Grössen, sondern dass sehr verschiedene Einwirkungen auf ein Membransystem den Austausch sehr weitgehend (ja sogar praktisch qualitativ) verändern können und zwar in einer Weise, dass die veränderte Eigenschaft bleibt, in anderen Fällen jedoch tritt die Veränderung nur für kurze Zeit auf.

Vorübergehende reversible Veränderungen in den Durchtrittsgesetzen können auf folgenden Wegen erreicht werden: Dadurch, dass man von aussen temporär eine treibende Kraft zuführt, die je nach Art verschiedene Substanzen fortbewegen kann: wie elektrische Ströme oder hydrostatischer Druck (Filtration) und zwar in befördernder oder hemmender Richtung oder aber durch Zusätze: Lösung einer weiteren Substanz bewirkt Erhöhung oder Herabsetzung der Durchlässigkeit durch ihre Gegenwart im System, resp. in der Membran. Durch Entfernung dieser Substanz treten die alten Permeabilitätseigenschaften wieder auf und zwar beziehen sich diese Permeabilitätsänderungen auf Kristalloide, aber auch sehr langsam durchtretende Colloide.

Von diesen Permeabilitätsveränderungen können wir aber nur dann als von reversiblen Zuständen sprechen, wenn die Einwirkung kurze Zeit dauert (je nach dem Grad und dem Verhalten, Minuten bis Tage), bei jahrelang dauernden Zustandsänderungen kehrt der ursprüngliche Zustand nie wieder.

Regelmässig ergeben aber Beeinflussung der Membranen durch entgegengesetzt geladene Colloide Dauerveränderungen, ebenso durch

Schwermetallsalze, mit mehrwertigen, der Membran entgegengesetzt geladenen Ionen.

Gleichsinnig geladene Colloide können Membranen verquellen und lösen; je länger die Membran besteht, desto weniger wird sie quellen (vergl. Kapitel: Über dauernde Veränderungen Colloidwirkungen).

Stoffel hat in meinem Institut im Lauf des letzten Jahres eine prinzipiell wichtige Tatsache für die Charakteristik der Membranfunktionen gefunden: nämlich, dass speziell bei reinen Colloiden (ohne Kristalloide) auch sehr geringe, bis jetzt ganz unbeachtete Einwirkungen, wie ungleich schnelles Erstarren, den Diffusionsweg beeinflussen können und zwar unter Umständen entgegengesetzt für Kristalloide und Colloide.

a) Zusätze, die die Membranen reversibel verändern können.

1. Variation durch Verschiebung der Konzentration der Bestandteile — denn zur Membranfunktion ist bei Flüssigkeitsdiffusion immer ein kompliziertes System (Colloid und Flüssigkeit oder andere Körper) notwendig, die alle verändert werden können.

Der Grad der Quellung, also die relative Masse des Wassers oder der Lösung in der Membran, bedingt die Durchlässigkeit.

Die Tatsache, dass in der Membran ein Teil des Wassers nicht frei, sondern in irgend einer Form gebunden sich befindet, verschiebt das Verhältnis von den drei Körpern (Colloide der Membran, Wasser und gelöstem Stoffe) zueinander.

2. Aber noch viel unerwartetere Folgen stellen sich oft bei Zusatz von mehreren neuen Körpern ein, da in einer Colloidmembran die Massen zu einem grossen Teil in einem Übergangszustande vorliegen, den Grenzschichten fest flüssig entsprechend und die Verteilung der Körper infolgedessen unter der Wirkung spezieller Kräfte steht, Kräfte von grosser Flächenausdehnung, aber geringer Tiefenwirkungen in die homogenen Massen hinein, so müssen flächenhafte Konzentrierungen entstehen. Dass ein solches neues spezifisches Substanznetz von grosser Flächenausdehnung für Transportverhältnisse durch die Membran hindurch von grösster Bedeutung sein wird, ist klar, da ja gerade ein Stoff, der in der Grenzzone sich anordnet, eine Verbindung spezifischer Art zwischen beiden Seiten der Membran herstellen kann.

Kann der Stoff entfernt werden, (herausgespült oder chemisch-physikalisch verändert), so bekommt die Membran andere Eigenschaften, zum Teil wieder die früheren.

Die Veränderungen der Permeabilität von Membranen für eine Substanz sind sicher ausserordentlich häufig, aber es existieren relativ

wenig experimentelle Untersuchungen darüber. Die Gesetze gehen natürlich im Sinn den so komplizierten Gesetzen der Lösungsbeeinflussung parallel.¹⁾

Die in der Membran vorhandenen oder in sie eintretenden Substanzen erleichtern den Durchtritt anderer Substanzen, die zu diesen in einer gewissen Beziehung, resp. Verwandtschaft stehen, je nach der Konzentration. Durchlassen spezieller Substanzen, z. B. der Fermente, ist sicher nicht sehr weitgehend spezifisch, aber unter den gegebenen Umständen eben doch nur auf eine Substanz passend, von einer der vorhandenen Substanzen spezifisch provoziert.

Es ist sehr auffällig, dass sogar bei den grossen industriellen Verwendungen der Membran, die Variationen der Membraneigenschaften nicht untersucht worden sind. So lässt Dutrochet das Wesen der Membran unbeachtet (Lhermite sagt: *il laissa toujours dans le vague l'action de la membrane*), während Graham selbst in der spätern Zeit der Ansicht ist, dass eine Veränderung der Membran die Voraussetzung der Osmose sei.

In dieser Beobachtung von Graham liegt schon die Erkenntnis, dass Membranen sich verändern.

Tatsächlich verändern die Membranen auch ihr Aussehen, je nach der Flüssigkeit und der durchtretenden Substanz; so kann man leicht sehen, dass Membranen bei einzelnen Flüssigkeiten quellen und dunkler oder durchsichtiger erscheinen, in andern Fällen weiss werden, uneben, in wieder andern Fällen sich färben, gefärbte Substanzen absorbieren.

Im ersten Teil wurde betont, dass die Veränderungen reversibel oder irreversibel sein können.

Reversibel besonders, wenn eine Verschiebung der Durchlässigkeit eintritt durch blosse Gegenwart bestimmter Substanzen, die die Durchlässigkeit für andere Substanzen (und deren Absorption) erhöhen oder bedingen.

Wir haben hervorgehoben, wie wir die Veränderung der Diffusion durch successive Konzentrierung des Colloides verfolgt haben (also bei successiver Steigerung der Annäherung an die Membranverhältnisse), dass die Gegenwart bestimmter Stoffe, wie z. B. Wasser, die Durchlässigkeit erhöhen, eventuell auch erniedrigen kann.

Die experimentelle Beweisführung, dass Gegenwart bestimmter Substanzen die Durchlässigkeit verändert, ist speziell von Bechhold

¹⁾ Die meisten früheren hierhergehörigen Beobachtungen, die diese Gesetze verfolgen, sind auf pflanzenphysiologischem Gebiet gemacht, Anpassungen, Regulationen etc. Die neuere Zeit bringt uns Probleme (Bakt. Anpassung, Erhöhung der Giftwirkungen und Virulenz etc.), die vorläufig in der Variation der Permeabilität die erste vergleichbare Parallele haben.

und Ziegler geführt worden. Der Ausgangspunkt für die Wahl der Zusätze war, dass die Diffusion wohl der Festigkeit, resp. Viscosität parallel gehen dürfte, oder dass Substanzen, die den Schmelzpunkt heruntersetzen, wohl auch die Diffusion erleichtern würden.¹⁾

Bei organischen Substanzen zeigte sich eine Art Parallelismus in einer andern Richtung, wenn auch nicht durchgehend, dass eine Substanz den Durchtritt der Verwandten in der Weise beeinflusst, dass gut Durchtretende allgemein den Durchtritt der Verwandten erleichtert.²⁾

Es drängt sich hier wieder die für die Colloide so typische und so verwickelte Eigenart in den Vordergrund, dass nebeneinander viele gleichwertigen Faktoren wirksam sind bei den gewöhnlichen Temperaturen etc.

So spielt hier nach allem neben der rein, resp. zu mechanisch aufgefassten Viscosität und Widerstand, die Lösungsbeeinflussung die grösste Rolle, wie Stoffel, von diesen Gesichtspunkten ausgehend, feststellen konnte.³⁾

Das für die Biologie Wesentlichste an den Permeabilitätsänderungen der Membran liegt in der Tatsache, dass Membranen unter bestimmten Umständen auch Colloide besser resp. leichter in grossen Quantitäten durchtreten lassen, und dass auf dieser Tatsache eine Reihe der wichtigsten biologischen Probleme beruht, z. B. die temporäre Absonderung der Fermente, wohl auch bestimmter Immunkörper etc.

Es liegen bereits einige Befunde vor in der Physik und in der physikalischen Chemie, vor allem aber eine grosse Reihe biologischer Tatsachen, die nur durch die Annahme einer Permeabilitätsänderung erklärt werden können.

Wir können die Befunde gruppieren in Beeinflussung von Colloid-durchtritt unter folgenden Bedingungsänderungen:

1. Begünstigung des Ausgleiches im System durch $\left\{ \begin{array}{l} \text{Kristalloide} \\ \text{Colloide,} \end{array} \right.$

¹⁾ Bechhold und Ziegler, Niederschlagsmembran in der Gallerte und die Konstitution der Gelatinegallerte. Ann. d. Physik (4) 20. p. 900 (1906). Zeitschrift f. physikal. Chemie 56, p. 105.

²⁾ Diskussion: Dr. Kaufler hebt hervor, dass diese Tatsachen über die Veränderung der Durchlässigkeit der Membranen auch erklären, warum der Geruch bestimmter Substanzen durch nicht riechende Zusätze sehr erhöht werden könne. Eine Erfahrung, von der in der Riechstofftechnik ausgiebig Gebrauch gemacht werde.

³⁾ Aus den Publikationen geht hervor, dass nicht jeder Stoff, der den Schmelzpunkt verändert, auch den Diffusionsweg für alle Stoffe verschiebt, sondern im Gegenteil, dass chemisch verschiedene Stoffe von analoger Wirkung auf den Schmelzpunkt, den Diffusionsweg ganz verschieden, ja entgegengesetzt beeinflussen können (wie wir auch bei andern Einflüssen fanden, vergleiche Stoffel).

2. durch von aussen zu-geführte Kräfte¹⁾ } Filtration (resp. spezifisches Gewicht, Hydrostatischer Druck), elektrischen Potentiale resp. Strom (Kataphorese).

3. Veränderung der Permeabilität durch Strukturdifferenzen fester Colloide (Stoffel), die sich nach und nach ausgleichen können.

Dem gegenüber stehen die dauernden Veränderungen in bezug auf Colloiddurchlässigkeit, die vor allem bedingt sind durch elektrische Eigenarten der einwirkenden Substanzen: spez. mehrwertiger Ionen. (Einzelne chemisch einfache organische Körper, die die Lösungsfähigkeit von organischen Substanzen beeinflussen, z. B. Aminosäure etc., erhöhen die Durchlässigkeit dauernd).

Harnstoff etc. bedingt Verquellungen, Lösungen von festen colloidalen Gelatinemassen, ebenso Überschuss des gleichartigen Colloides.

Entgegengesetzt geladene Colloide bedingen Verfestigung, selten Lösung. Es gibt Colloidkomplexe aus positiven und negativen Colloiden, die nicht ausfallen, noch festwerden. Gewöhnlich ist die typische Art der Präzipitatabildung bei Colloiden nur leicht möglich bei Gegenwart von Elektrolyten. Friedemann fand, dass die Fällungszone ohne Salze sehr eingengt wird. Larguier des Bancels hat Lösung von ausgefällten festen Colloidkomplexen durch Glycerin, Alkohol, Aceton nachgewiesen.

Dass einzelne Colloide überhaupt durch Membranen durchtreten, wenn auch sehr langsam und ungleich, wurde experimentell hauptsächlich von Tammann²⁾, Meerburg³⁾ untersucht.

Meerburg fand, dass Ferrocyanokupfermembranen Farbstoffe, wie Fuchsin, Ponceau lange Zeit zurückhalten, dass sich aber die Membranen successive in der ganzen Dicke durchfärben und dass sie dann den Farbstoff nachträglich auch durchtreten lassen.

Wenn man die Reihen von Untersuchungen, die Anhaltspunkte geben über Durchlässigkeit der verschiedenen künstlichen Membranen, überblickt, so kommt man hier zu dem Schluss, dass die Membranen für diejenigen Colloide durchlässig sind, die sie absorbieren.

Je nach der Dicke und der Quantität der Membransubstanz braucht es aber eine relativ grosse Menge Colloid zur Imprägnation dieser Membran und diese Menge ist für die Permeabilität verloren (be-

¹⁾ Wird hier nicht besprochen.

²⁾ Tammann, Über die Permeabilität der Niederschlagsmembranen, Zeitschrift f. phys. Chemie 10, 1892, p. 255.

³⁾ Meerburg. Zur Abhandlung Tammanns: Permeabilität der Niederschlagsmembranen, Zeitschr. f. phys. Chemie 11, 1893, p. 446. Walden, Über Diffusionserscheinungen an Niederschlagsmembranen, Zeitschr. f. phys. Chemie 10, 1892, p. 699.

sonders wenn sie erstarrt), denn nur nach Sättigung der Membran ist Durchtritt möglich, also tritt vor allem eine enorme Verzögerung auf.

Für die physikalischen Bedingungen des Colloiddurchtrittes durch feste Colloide haben folgende neuere Untersuchungen Bedeutung:

1. Hat Malfitano ¹⁾ gezeigt, dass positives $\text{Fe}(\text{OH})_3$ durch negative Collodiummembranen nur spurweise durchtritt, dass sich das positive Colloid in der negativen Membran niederschlägt und dass von einem bestimmten Punkt an keine Eisenhydrate durchtreten.

2. Hat Henri und Mitarbeiter ²⁾ darauf aufmerksam gemacht, dass Colloidgemische mit ausgesprochenen elektrischen Eigentümlichkeiten nur so lange Colloidmassen durchtreten lassen, bis der als Membran funktionierende Teil so imprägniert ist, dass er das der durchtretenden Masse entsprechende Zeichen angenommen. Ferner wird von Henri und Iscovesco betont, dass frisch entstehende Niederschläge, die als Membran funktionieren, sich nur anfangs in Colloiden leicht lösen lassen.

3. Bechhold ³⁾ hat gefunden, dass, je nach der Filterdicke, resp. Membrandicke, verschiedene Colloide durch Gelatinefilter unter Druck passieren.

Als Prinzip muss man hier beachten, dass:

1. Colloide elektrisch gleichen Zeichens und gleicher Ladung sich mischen, lösen, quellen können.

Also werden speziell Colloide elektrisch gleichen Zeichens andere imbibieren, durchtreten.

2. Ganz anders verhält es sich mit Colloiden ungleichen Zeichen: Sie werden sich bis zur Neutralisation verfestigen (verfolgt von Malfitano, Henri).

Nachdem wir gesehen, dass die Membranen aus Colloiden bestehen, die sich verändern, vor allem quellen können und dass sie für einzelne Colloide permeabel werden, für andere nicht, tritt sofort die Frage an einen heran, ob verschiedene Gruppen von Einwirkungen auf die Membranen diese soweit verändern, dass unter bestimmten Bedingungen sonst nicht durchtretende Colloide durchtreten können.

¹⁾ Malfitano, Compt. rend. sciences 143, No. 3, 1906, p. 172.

²⁾ Girard et Henri, Recherches sur l'électricité animale. Compt. rend. sciences 196, Nr. 26, p. 142, p. 1463. Variations de perméabilité des membranes pour les différents ions et formations de combinaisons d'absorptions entre les colloïdes des tissus et les ions des électrolytes qui les baignent.

³⁾ Bechhold, Verhandlungen der Naturforscher Versammlung, Stuttgart 1906, Zeitschr. f. Chemie und Industrie der Colloide, Über fraktionierte Filtration der Colloide I, Bd. 1, p. 107 (1907). Auffällig ist hier, dass Fermente und Toxine sehr intensiv absorbiert werden von den Filtern aus Gelatine, währenddem gewöhnliches Eiweiss und Eiweisskomplexe sich indifferent verhalten, resp. ohne stärkere Absorption durchtreten können.

Diese Veränderungen können natürlich erst dann die Permeabilität verschieben, wenn die ganze Schichtdicke der Membran beeinflusst wird, deshalb werden diese Veränderungen speziell bei den dünnen (Zell)membranen untersucht werden können.

Untersuchungen über vorübergehende, reversible Änderungen der Zellmembran liegen vor, speziell über Kohlenhydratfermente.

Sekretion von Invertin oder Invertase: Man kann den Versuch machen, sezernierende Zellen an der Sekretion zu verhindern oder Zellen zu Sekretion zu veranlassen, das heisst die Permeabilität zu erzeugen.

So haben Béchamp, Fernbach, O. Sullivan, Pantanelli für Hefe festgestellt, dass verschieden organische Kristalloide das Hefeferment aus den Zellen austreten lassen; einmal Alkohol selbst (deshalb Zunahme der Gärung in der ersten Zeit), dann aber auch Äther, Aldehyde, Aceton etc.

O. Sullivan hat nachgewiesen, dass aus Bierhefe Invertin austritt, das heisst die Membran für Colloide durchlässig wird unter Einwirkung von OH-Jonen und H-Jonen und Äther. Er betrachtet das als pathologisch und sagt nichts von Reversibilität.¹⁾

Bei Untersuchung von Austritt colloidalen Fermente aus lebenden Zellen muss die Innenkonzentration, das heisst die Produktion, mitbeobachtet werden. (Pantanelli).

Inwiefern die Entstehung der Immunkörper und der Toxine etc. nach den Gesetzen der transitorischen Permeabilitätsveränderung verlaufen, ist nicht festgestellt; weil die Verhältnisse äusserst kompliziert und speziell weil bei den Colloiden so unendliche Möglichkeiten vorliegen, darf man nicht verallgemeinern.

Bei der Agglutination der Hefe werden sicher Eiweiss ähnliche Substanzen aus der Zelle ausgeschieden. Ob eine transitorische Sekretion, angeregt durch entsprechende Stoffe, auch bei den bekannten Bakterien-Agglutinationsvorgängen eine Rolle spielen, ist eine mindestens noch nicht entschiedene Möglichkeit, die neben der Absorption bestehen könnte und die einen Teil der Anpassungserscheinung erklären könnte.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass Zusatz von durchdringenden Substanzen die Permeabilität auch für andere Substanzen erhöhen und dass schlecht durchtretende die Permeabilität häufig herabsetzen.

Strukturänderungen.

Stoffel hat in meinem Institut die Beobachtung gemacht, dass nicht allein Zusätze den Diffusionsweg verändern, sondern auch andere Umstände physikalischer Art und zwar für die als Bestandteile der Membran in Betracht kommenden chemischen Individuen indifferente Einwirkungen.

¹⁾ Austritt von Invertinferment. O. Sullivan, Transaction of the chemical society 61, 1892, p. 926, 593. Nathanson, Jahrbuch f. wiss. Bot. 38, 1902, p. 24; 39, 1903, p. 607; 50, 1904, p. 403. Ob die Membranen stereochemisches Wahlvermögen haben können, ist noch nicht erwiesen, aber wenn es Fermente haben, wenn sich Fermente anpassen, ist die Eigenschaft auch bei Membranen zu erwarten, denn daraus leiten sich ja im wesentlichen notwendigerweise die Anpassungen z. B. der Pilze her.

Wenn Gelatinröhren, von ganz gleicher Gelatine und gleicher Konzentration, bis zum Einfüllen in die Diffusionsröhren als eine Masse, also absolut gleich behandelt wurden und erst während des Erstarrens entweder in Eiswasser oder zum Teil in Watte gewickelt, bei Zimmertemperatur (20°) erstarren, dann zeigen die gleichen Substanzen grosse Differenzen im Diffusionsweg und zwar:

Colloidale Substanzen (speziell Farben, die bis jetzt allein untersucht wurden) zeigen eher eine Beschleunigung in den schnell gekühlten Zylindern, die Kristalloide eine Verlangsamung und zwar tritt in Gelatinezylindern von 10 cm Länge eine Niederschlagsbildung von Ag Cl aus Ag NO₃ und Na Cl mindestens einige Stunden später ein, aber an gleicher Stelle. Also hat der differente Strukturzustand der Gelatine auf beide Kristalloide einen analogen Einfluss.

Gegen Zusätze sind nun solche different behandelten abgekühlten festen Colloide eigenartig empfindlich: Es scheint aus allem das Gesetz sich abzuleiten, dass die Struktur-differenzen durch ungleich schnelles Erstarren um so deutlicher werden, je reiner die Gelatine, denn alle Zusätze, die wir versuchten, um den zeitlichen Verlauf der Diffusion durch Zusatz von Indikatoren verfolgen zu können, haben schon keine sehr deutlichen Differenzen mehr gegeben. Andere Zusätze, die wir versuchten, organische, speziell aromatische Körper, Phenol, Resorcin etc. haben noch ausgeprägtere Wirkung.

Mittel zum Nachweis auf spektroskopischem Weg oder durch Untersuchung der Brechungen standen nicht zur Verfügung, so beschränkten wir uns auf den Nachweis mit Niederschlägen und Farben.

Verschiedene Spannungszustände im Colloide als Ursache differenter Durchlässigkeit zu untersuchen, haben wir uns im Institut schon längere Zeit zur Aufgabe gestellt. Denn schon der Umstand, dass die organogenetisch wichtigen Colloide in festem Zustand durch Druck, Zug, das Licht polarisieren, also optisch aktiv werden, beweist eine bestimmte Strukturveränderung, die auch für Durchtritt von Einfluss sein kann und unter Umständen sein muss.

Beobachtungen: Bestimmte Salze, wie Silbernitrat, die man gegen Na Cl diffundieren liess in freien und lokal gepressten Gelatinezylindern zeigten eine auffällige Verlangsamung ihres Weges (Stoffel).

Es ist weiter noch ein Befund von Stoffel hervorzuheben, dass nämlich die sogenannten Liesegang'schen Schichtungen nicht auftreten in schnell gekühlten Gelatinen, während sie in derselben Gelatine bei langsamer Erstarrung sofort eintreten.

Es ist also hier eine weitere experimentell fixierte Bedingung, eine auf verschiedene Weise erreichbare Eigenart der Gelatine zu schaffen, die nichts weiteres sein kann, als die Folge einer im System

des festen Colloides bestehenden strukturellen Tendenz, dass nicht der Prozentsatz, nicht die Zusätze, resp. verschiedene Arten von Zerfallsprodukten (wie Liesegang annimmt) die einzige Ursache für die Schichtungen der Niederschläge bildet, dass es eine viel eigenartigere rein physikalische Ursache gibt.

Damit ist wohl auch der Ostwaldschen Erklärung, dass diese Liesegangsche Schichtung Folgen von lokaler Übersättigung sei, eine spezielle Fragestellung gegenüberzustellen; nämlich:

1. Inwiefern die Colloide die Sättigungsbeziehungen beeinflussen, da nur Strukturverschiedenheiten sie bedingen?

2. Wie soll man sich vorstellen, dass Übersättigungen in langsam gekühlten Massen besser entstehen und lokalisiert werden, wenn nicht die Schichtung zum Teil vorgebildet wäre? —

Die transitorischen Veränderungen von sehr dünnen festen Colloidschichten sind also experimentell noch sehr wenig untersucht, es existieren sicher noch eine grosse Zahl von gesetzmässigen, passageren Durchlässigkeiten, deren Bedingungen wir nicht definiert haben, speziell in der Pathologie und Pharmacologie.¹⁾

Aus dem Colloidcharakter, der speziellen Art der Membrancoiloide einerseits und vor allem auch den Erfahrungen der Pathologie andererseits können wir eine Reihe von Möglichkeiten ahnen und wohl auch die experimentellen physikalischen Bedingungen voraussehen, wenn wir die Tatsachen, speziell der experimentellen Pathologie etc. nach diesen Gesichtspunkten untersuchen.

Anmerkung: Bei der orthostatischen Albuminurie kommen wohl auch in erster Linie transitorische Colloidpermeabilitäten in Frage.

Die Aufhebung der Ventilwirkung der Nieren gegen den normalen Partialdruck des Zuckers durch CO (bei Vergiftung), wohl auch die gerichtlich-medizinisch längst bekannte Erhöhung von Giftwirkungen durch andere Substanzen (vergl. z. B. Lacasagne 1905), gehören zu Permeabilitäts erhöhungen durch andere Substanzen.

Das Auftreten von Amyloid bei Toxinwirkung, dessen Verfestigung, Hyalinwerden, die sekundäre Wiederauflösung, wenn der feste Zustand nicht zu lange bestehen blieb muss auch hierher gehören.

Ausspaltung von Colloiden aus Colloidkomplexen, leichteres sich Loslösen vom Lösungsmittel durch die Colloidreagentien scheint heute schon sicher für die Immunitätsfragen und die sekundären Infektionsfolgen von Bedeutung zu sein. (Leichte Fällbarkeit und Absorbierbarkeit bestimmter Komponenten.)

Die transitorische Änderung der Virulenz der Bakterien muss eine andere Ausscheidung und einen andern Stoffwechsel als Ursache haben und muss bedingt sein durch eine veränderte Diffusion und Permeabilität. Durch die Möglichkeit einer Permeabilitätsänderung ist eine Virulenzänderung möglich, so dass die Virulenz als neues Problem vor uns steht: die Permeabilitätsänderung der Pilz- und Bakterienhülle.

¹⁾ Literatur vergleiche: Stoffel, Dissertation 1907/08 aus meinem Institut. Über Diffusionshemmungen durch Colloide.

²⁾ Vergl. Straub, Pflügers Archiv 119 (1907) p. 127.

Inwieweit die Bakterien-Veränderungen, die wir Anpassung nennen, wie Kapselbildung bei Milzbrand, Verlust der Agglutinabilität im Tierkörper, der latente Mikrobismus, von diesen Gesetzmässigkeiten abhängig sein dürften, folgt in der nächsten Arbeit.

Die notwendige Voraussetzung vieler Latenzperioden ist eben die Notwendigkeit einer Imprägnation von Membranen durch die neu-eintretenden Stoffe, bevor die nötige Konzentration erreicht werden kann, resp. ehe eine wesentliche Verschiebung der Durchlässigkeit durch diesen Stoff erfolgt.

Die Übergänge von reversiblen (und irreversiblen) Verfestigungen colloidalen Substanzen, die transitorischen Permeabilitäten, sind ein Hauptgebiet der Pathologie, soweit sie ausser der morphologischen Empirie der „Diagnose aus der Regel des gleichzeitigen Auftretens“ auf die Feststellung der Ursachen und vor allem auf die Rückführung der morphologischen und chemischen Einzelphasen und die Ursachen des durch viele Folgereaktion bedingten Endzustandes ihr Augenmerk richtet und versuchen will, analytisch die einzelnen Komponenten herauszuheben; diese können eben allein diejenigen Vorgänge sein, die wir anfassen und modifizieren können.

b) Zusätze, die die Membran als Colloid dauernd verändern.

Hierher gehören zwei Gruppen von Beeinflussungen, die abhängig sind von Eigenschaften, die die Colloide, speziell die quellbaren, stabilen, chemisch komplizierten Colloide der Physiologie und Pathologie charakterisieren.

Bei den Membranen handelt es sich in erster Linie um Veränderungen der Durchlässigkeit, die bei den stark gequollenen Colloiden weniger in Betracht kommen in der Form, sondern eher als Komplexbildung und Ausfällung. —

Ich möchte die Beeinflussungen der Permeabilität in zwei Gruppen einteilen:

1. Die Beeinflussung des Quellungszustandes speziell durch Kristalloide. Elektrolyt-Wirkungen, speziell bei einwertigen Ionen sind zur Hauptsache reversibel, jedoch bei höherwertigen Kationen werden sie immer irreversibel (den elektrischen Eigenschaften parallel, Tendenz der Hydratbildung).
 - a) Verfestigung,
 - b) Lösungs- und Verquellungswirkung von Salzen und Abhängigkeit von Ionenwirkungen und Konzentration.
2. Colloidwirkungen:
 - a) durch leicht ausfallende, schlecht lösliche Salze und neue in der Membran entstehende Körper,

b) Lösungen, Verquellungen, Verlust der Struktur durch Colloide.

1. Die Beeinflussungen der Membranen durch Elektrolyte gehen parallel den Gesetzen der Beeinflussbarkeit der Colloide. Für die biologisch wichtigen Colloide hat Hofmeister festgestellt, dass die Anionen sich in einer Reihe ordnen, deren Glieder successive die Quellung begünstigen, währenddem die Kationen sich eigentlich mehr nach ihrer Wertigkeit in Gruppen teilen lassen. Diese Reihe der Anionen (CH_3COO , SO_4 , Cl, Br, J, SCN) kehrt nun merkwürdiger Weise häufig wieder.

a) Bei Begünstigung, resp. Zurückdrängung von Löslichkeiten,

b) Pauli u. a. haben dieselbe Reihe bei den verschiedensten Untersuchungen über Eiweissfällung wiedergefunden (ferner Höber, Neue Theorie der Narkose).

c) Für unsern Fall am wichtigsten sind die Untersuchungen von Mathew, Lillie, Fischer, Webster. So hat z. B. Lillie gefunden, dass die Schwimtblättchen in molekular gleichen Lösungen gegen Ende der Reihe schnell zum Stillstand kommen infolge Aufquellung der Häutchen.

d) Für die Membranen ist vielleicht auch die Beobachtung von Gouy von Bedeutung, der in den letzten Jahren in derselben Reihenfolge eine die Oberflächenspannung herabsetzende Wirkung der Anionen festgestellt hat.

Untersuchungen über die Viscositätsbeeinflussung dieser Reihen sind bei mir seit Frühjahr 1907 im Gang.

Bei der Diskussion dieser Punkte nach dem Vortrag vom 14. Januar 1907 in der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich:

Dr. Höber fragte Prof. Werner, ob er nicht der Ansicht sei, dass hier die Hydratbildungen in der Reihe der Anionen die eigentliche Ursache dieser Wirkung sei.

Prof. Werner ist der Ansicht, dass sich das jetzt nicht entscheiden lasse, zur Hydratbildung, Jonenhydraten, neigen sich mehr die Kationen, als die Anionen, die ja hier speziell die Reihe bedingen.

Dr. Berl macht auf Untersuchungen von Abegg aufmerksam, nach dem speziell Sulfate Selbstkomplexe bilden und dann sich eventuell Colloid nähern.

Physikalische Experimente mit Membranen wurden bis jetzt auf diesem Gebiet wenig ausgeführt. — Hier möchte ich auf Untersuchungen aus der photographischen Technik hinweisen, wie: Das Gerben der Platte durch Säuren (z. T. reversibel, Lüppo-Cramer).

Bekannt sind die verquellenden Säure und Alkaliwirkungen bestimmter Konzentration auf feste durch Membranen bedingte Strukturierungen. Das sind die Voraussetzungen bei Verätzungen und der Histologie verätzter Wunden.

Histologisch-technisch können solche Salze bei der Differenzierung von gefärbten Colloiden zur Verwendung kommen als Mittel, um

ein anderes Colloid (z. B. Farbe oder Beize) aus einem Komplex herauszulösen. Viele Analogien finden sich auch hier in der Behandlung der festen Colloidmembranen in der photographischen Technik.

Salze, speziell Schwermetallsalze, verändern die Membranen dauernd und zwar, indem sich die Metalle in der organischen Membran niederschlagen („fixieren“). Die Wirkung geht in vielem parallel der Ausfällung bei flüssigen Solen.¹⁾

Inwieweit die eigenartigen Jonenwirkungen, speziell der sogenannten Antagonismen (in denen einzelne Jonen allein giftig wirken), die durch andere aufgehoben werden können, auf die Colloide der Membran wirken und nicht auf die Colloide des Protoplasmas, ist bis heute noch wenig diskutiert worden.

Es ist nun von vorneherein einleuchtend, dass das erste, das äusserste Colloid, das heisst die Membran der lebenden Organismen, mindestens mit beeinflusst werden muss, ferner ist im Innern der Zelle eine Wirkung direkt nur möglich, wenn Substanz hineingeht.

Loeb nimmt ein Durchtreten der Salze, resp. Jonen durch die Membran an. Overtonsche und Höbersche Versuche sprechen nun dafür, dass die Diffusionsverhältnisse der Membranen geändert werden.

Höber fand, dass durch Eintauchen des Muskels in eine Sr-Salzlösung die spätere Beeinflussbarkeit herabgesetzt wurde.

Viele Experimente dieser Art, dass sie zur Diskussion dieser Frage angeführt werden können, haben Amerikaner gemacht (vergl. Zangger: Ergebnisse der Physiologie 1907).

Sie haben vor allem eine Regelmässigkeit gefunden, die auf die Membranen Bezug haben muss, die auch für Colloide schon lange gefunden worden ist: Nämlich, dass die Salze, resp. die Kationen und Anionen in ganz bestimmter Reihenfolge, je nach Art des Colloides verflüssigend (quellend), verfestigend (koagulierend) wirken auf Colloide (Hofmeister²⁾, Pauli) (allerdings fanden einzelne Autoren auch andere Reihenfolgen).

In der Pflanzenphysiologie liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, allerdings vereinzelt und wenig systematisch, die zeigen, dass Elektrolyte, Nicht-Elektrolyte und vor allem Veränderung der Reaktion, resp. der H- und OH-Jonenkonzentration, die Permeabilität verändern und zwar anfänglich reversibel, aber auch in engen

¹⁾ Die Daueränderungen der Membranen durch Dialyse von Cu-Salzen etc. war schon lange bekannt (Zott, Bein und andere). Praktisch von Bedeutung sind diese Kenntnisse für die Histologie, die ja so ausserordentlich häufig sich der Schwermetallsalze als Fixatoren der festen Colloidstrukturen bedient (vergl. pag. 532).

²⁾ Hofmeister. Gelatine absorbiert weniger Wasser, wenn sie Sulfate, Tatrata, und Acetate enthält, als Chloride, Nitrate, Bromide.

zeitlichen und Konzentrationsgrenzen (Wächter, Nathansonhs, Pantanelli).

Wenig bekannt ist die Tatsache, dass es konzentrierte Salzlösungen gibt, die z. B. feste Gelatineschichten zur Lösung bringen (konzentr. Rhodankalium-, K Br-Lösung etc., Lüppo-Cramer). Hierher gehören die schon früher erwähnten Lösungswirkungen der Rhodanate, zum Teil auch der Jodide auf Lecithin (Porges), der Säuren und Alkalien in bestimmten Konzentrationen. Viele Salzzusätze zu Colloidlösungen schaffen erst die Durchtrittsmöglichkeit. Leplay, W. Meyer.

Diese Vorgänge wurden eher zufällig gefunden und waren meist nur störend, deshalb liegt ein ausgedehnteres Material nicht vor, systematische Versuche sind relativ kostbar, weil sehr konzentrierte Salzlösungen aller Reihen nötig sind.

2. Colloid- und Fällungswirkungen.

a) Eine dauernde Veränderung der Permeabilität von konzentrierten Colloidschichten tritt in zweiter Linie dann ein, wenn sich während der Diffusion Salze bilden, die relativ leicht ausfallen, speziell in der betreffenden Colloidschicht, denn es ist eine beachtenswerte Tatsache, dass kristallinische Substanzen wie $BaSO_4$, $AgCl$ in konzentrierten Colloiden meist colloidal ausfallen, sie bilden also eine Colloidalmembran in einer andern (Traube, de Vries, Liesegang, Buscalioni und Purgotti, Bruni und Vanzetti). Aber es können auch kristallisierende Kräfte überwiegen, die die Struktur des Colloides umformen (Liesegang, Molisch, Ambronn).

Eine solche Schicht eines colloidal ausgefallenen Salzes kann nun die Durchlässigkeit eines Systems ausserordentlich weitgehend verändern. Ein Punkt, der speziell für die Pathologie sehr wichtig ist. Andererseits fallen Kristalloide nicht unter allen Bedingungen im Colloid-Medium colloidal aus, sondern hauptsächlich an den Stellen, wo colloidale Massen sind, die infolge irgend einer (häufig herdförmigen) Veränderung weniger Wasser anzuziehen vermögen als die Umgebung oder vielleicht ein besonderes elektrisches Zeichen erlangt haben.

Die Entstehung des Niederschlages eines unlöslichen Salzes in einer Colloidschicht hat ausserordentlich merkwürdige Veränderungen der Eigenschaften zur Folge. Bei gleichem osmotischem Druck beiderseits der Membran diffundieren von einer bestimmten sehr geringen Dicke an keine Ionen durch die Membran hindurch. Bei ungleichem osmotischem Druck diffundiert das konzentriertere Salz in seinen Komponenten durch, so dass sich der Niederschlag des neu gebildeten Salzes immer in die Zone der niedrigeren Konzentration hinein fort-

setzt (de Vries, Pringsheim). Inwieweit andere Salze durchtreten können, ist noch nicht systematisch untersucht, aber es scheint, dass eine solche doppelte Membran die Durchlässigkeit für Colloide komplett ausschaltet und für viele Kristalloide, speziell die membranogenen Elektrolyte gestattet. Jedoch lässt eine Ferrocyan-Kupfermembran kein Ferrocyan-Kali passieren.

Diese membranartigen Niederschläge in Membranen geben also der gesamten Schicht die Eigentümlichkeit, dass sie als Doppelschicht zusammen nicht durchtreten lassen, was die eine oder andere Membran allein infolge ihrer Eigentümlichkeit nicht durchtreten liesse. So wird also die Gesamtpерmeabilität in einer ausserordentlich weitgehenden und dauernden Weise eingeschränkt.

Ich habe Versuche gemacht, solche Niederschlagsmembran aus animalen Colloidschichten zu entfernen nach den Gesetzen der Massenwirkung und Umsetzung in leicht lösliche Salze, aber die Struktur der Schicht, in der die Salze lagen, blieb verändert. (Vergl. Befunde über Folgen vom Gefrierenlassen bei Ambronn, Molisch, Liesegang.)

Man konstatiert bleibende Veränderungen der Struktur durch das neue Colloid, das sich also nicht nur in Zwischenräume lagert in vielen Fällen, sondern durch eine formative Tendenz die Struktur des primären Colloides dauernd umgestaltet. Anwendungen auf biologische Probleme drängen sich einem massenhaft auf, so z. B. die Entstehung und Ablagerung der Calciumsalze in der Entwicklung der Knochen und Zähne, in schlecht ernährten, nekrotischen Bezirken, dauernd gespannten Gefässen etc. Harnsäure fällt in der Colloidmasse ebenfalls leichter aus, besonders in zur Fällung neigenden Colloiden.

b) Veränderung der Membrandurchlässigkeit und deren Struktur durch Colloide:

1. Verfestigung durch präexistierende Colloide. In Betracht kommen folgende Kombinationen, die zugleich einen Übergang zu einer Reihe von neuen Dauereigenschaften der Membran bedeuten.

Die physikalische Ursache ist die Absorption in die Membran (Intussuszeption) und ferner die Kombination der Eigenschaften bei den vereinigten Colloiden unter Prävalenz der Eigenschaften des einen oder andern Colloides, so lange keine Schichtungen existieren.

Physikalisch entsprechen daher diese Vorgänge:

α. einer Verfestigung, einer Quellung, sogar einer Lösung der Membran, bei quantitativ sehr starker Absorption eines hydrophilen Colloides;

β. einer Schichtung bei Absorption an die Oberfläche.

Colloide gleichen elektrischen Zeichens wie die Membran imbibieren die Membran und drängen der Membran neue Eigenschaften

auf, welche die Eigenschaften des eindringenden Colloides sind. Dieses imbibierte Colloid dringt bei Konzentrationserhöhung auf einer Seite schnell durch, währenddem andere Colloide nur dann durchdringen können, wenn sie mit dem einen oder andern Colloid, die die Membran zusammensetzen, Lösungsverwandschaft haben.

Colloide entgegengesetzten elektrischen Zeichens schlagen sich bis zu einer bestimmten Konzentration in der Membran nieder, imbibieren die Membran ebenfalls, geben ihr in vielen Fällen entgegengesetzte elektrische Eigenschaften und damit auch ein ganz entgegengesetztes Verhalten in Bezug auf Durchlässigkeit für weitere Colloide. (Die Folgen, die Schichten von ungleich geladenen Colloiden haben können, später.)

Im Prinzip muss wohl der Satz gelten, dass eine Membran, die mit einer colloidalen Lösung, die sie netzt, in Beziehung gekommen ist, in irgend einer Weise von dem flüssigen Colloid langsam in sich aufnimmt, oder an der Grenzfläche mindestens absorbiert, also eine neue Schicht bildet. Colloide gleichen elektrischen Zeichens, können die Membran langsam durchdringen, doch ist zu betonen, dass sie in relativ grossen Quantitäten von der Membran absorbiert werden und erst nach Sättigung der Membran aus der andern Seite austreten können, also diffundieren (Tammann, Henri, Malfitano, Bechhold).

Colloide gleichen Zeichens mit der Membran können auch Quellung des Gesamtkomplexes veranlassen und zwar natürlich eventuell an verschiedenen Stellen der Membran verschieden, z. B. je nach dem Krümmungsradius, der das Colloid absorbierenden, z. Zt. scharf begrenzten Oberfläche.

Die Durchlässigkeit von Membranen für Colloide ist bei folgenden Kombinationen beobachtet worden:

Dauwe: Pepsin dringt in Eiweiss ein und zwar ist, was sehr beachtenswert, die Absorption der Masse der Eiweisswürfel parallel und nicht den Oberflächen (Hofmeisters Beiträge 6, 1905, p. 426), und geht nur durch feste Eiweissmembranen wenn auf der andern Seite flüssiges (imbibierendes) Eiweiss. Tierkohle, koagulierte Seren, Casein, Fleischpulver, sogar frisch gefälltes Ba, SO₄, Seide absorbieren Fermente, diese Stoffe müssten also Fermente bei grosser Konzentration oder bei sehr dünnen Schichten auch durch sich durchtreten lassen.

Nicht absorbiert werden die Fermente durch Sand, Glas, Talg, Stärke, folglich müsste eine mit Stärke imprägnierte Membran kein Pepsin durchtreten lassen.

Absorption und Retention von Fermenten durch die Cellulose des Filtrierpapiers (Urase) vergl. Levy, Some physical properties of enzymes — Studies from the Rockefeller institut for medical research, vol. 4, 1906. Journ. of infection Diseases 2, 1, 1905. Van de Velde stellte fest, dass eine ganze Reihe von Fermenten durch entfettete Darmwände durchzutreten imstande ist, während kein einziges durch Cellulosewände durchgeht. Van de Velde, Über Diffusion von Enzymen durch Cellulosemembranen, Biochem. Zeitschr. 1906, 1. Henri: Colloid Ag (feine Form) tritt in die Sekrete über, nicht in Liq. cerebrospinalis. Stodel: Emulsin tritt normaler Weise in den Pankreassaft über. Compt. rend. soc. biol. 1906.

Toxine diffundieren in Gelatine (Arrhenius und Madsen, Marino), ebenso Ziegenpräzipitine, (Bechhold), Pyroganeustoxine diffundieren (nach Ruffer, Creudiropolis, Grosline, Rodet et Guechoff) durch Colloidmembranen.

2. Dauerveränderungen durch neue, in der Membran in Schichten entstehende Colloide (durch chemische Reaktion, Kondensation etc. in und an den Membranflächen).

Die Absorption von Colloiden an Colloide, das heisst Annäherung, Fixierung kann verschiedene Motive haben, osmotischer Druck, Quellungstendenz, Verteilungstendenz elektr. Ladung.

Bei grosser Nähe etc. kann elektrische Attraktion das Eintreiben in die Oberfläche allein bewirken — oder Fixation kann allein als Colloidaffinität erfolgen, oder mit einem Zwischenkörper (Beizen, Fette, Lösungsbeeinflussung), der Zwischenkörper kann sich lösen oder zum Teil die Oberflächenspannung heruntersetzen und gleichzeitig andere Substanzen lokalisieren durch irgend eine Funktion.¹⁾

Wenn wir auch heute noch die einzelnen Funktionen nicht nach der quantitativen Bedeutung einschätzen können, müssen wir doch immer wieder an die Möglichkeiten, die konkurrieren können, denken.

Inwiefern pathologische Vorgänge von Hyalinbildung und Auflösung etc. diesen Gesetzen folgen, kann heute nicht entschieden werden.

Inwiefern Lösungen, Verquellung, eine Zerstörung des Zell-Individuums durch Aufheben der Kohärenz der einzelnen Teile vorkommen, als eine sehr wesentliche Erscheinung von Colloidwirkungen auf Colloide-Membranen, behandelt die folgende Arbeit: Über Immunitätsvorgänge etc.

Viele Vorgänge in der Bakteriologie und der Immunitätsforschung scheinen mir der Betrachtung vom Standpunkt der Membraneigenschaften aus leichter verständlich und es lassen sich Möglichkeiten zeigen, an die bis heute nicht gedacht wurde.

Die Vernichtung eines Bazillus kann auf verschiedene Weise erfolgen: Er kann isoliert werden, dass er keine Nahrung mehr bekommt und keine Stoffwechselprodukte abgeben kann, oder er kann selbst in seinen wichtigsten Organen geschädigt werden. Das kann nun zur Hauptsache geschehen durch eine Störung der Intracellulären-Fermente oder der Membran, und an der Membran wieder durch Veränderung der Permeabilitätseigenschaften oder Aufhebung der Festigkeit der Membran durch Quellung, Verflüssigung.

¹⁾ Anmerkung: Nicht alle hydrophilen Colloide setzen die Oberflächenspannung herab (Zlobicki; vgl. Arbeit Kobler).

Alle diese Vorgänge kommen nun tatsächlich vor:

1. Tod durch Isolierung, Abgrenzung¹⁾ und Eintrocknung.
2. Läsion des Zellinnern durch fettlösliche, leicht eindringende Stoffe, wie viele Desinfizientien.
3. Veränderung der Membraneigenschaften:
 - a) durch Schwermetallsalze und positive Colloide, Eisensalze und Kupfersalze etc. (oder Imprägnation),
 - b) vor allem aber durch Quellung und Aufhebung der Strukturfestigkeit der Membran, sei es allgemein oder nur lokal und damit zur Aufhebung der Struktur, also auch Aufhebung des Individuums und der Vermehrungsfähigkeit.

Dieser letztere Prozess, das heisst Auflösung der Zelle, entspricht der Lysis. Von den Möglichkeiten zur Auflösung der Bakterien, die wir kennen gelernt haben, kommen in Betracht, quellend wirkende Ionen und quellend wirkende Colloide.

Verschiebung der Ionenkonzentration kommt im Organismus nicht sehr weitgehend vor, vielmehr nur in engen Grenzen, viel ausgedehnter sind Verschiebungen des Colloidzustandes. Und zwar spricht für diese Auffassung einerseits, dass die natürlichen Auflösungsvorgänge in Seren, wie ich schon vor Jahren zuerst betont und nachgewiesen habe, vollständig den Colloideigenschaften entsprechen und zweitens kann man die Vorgänge der Lysis mit künstlichen Colloiden reproduzieren.

Es scheint, dass die quellend wirkenden Colloide, speziell an Stellen des kleinen Krümmungsradius absorbiert werden. — Ursache der Plasmoptyse.

Fragen dieses letzten Abschnittes: Dauernde Beeinflussung der Colloidenmembran von verschiedener Festigkeit, bilden auch eines der Hauptprobleme der Histologie, der histologisch-morphologischen Technik, sei es Färbung, sei es Fixation, das heisst: wir können hier ein grosses Material zur Interpretation vorfinden, analog wie bei der Technik der photographischen Platte etc.

Es geht vor allem aus den Erfahrungen hervor, dass alle organischen Membranen, bis zur Zellmembran, ungleich feste Colloide sind, dass eine Reaktion mit colloidalen Farben von der Art der Membran-

¹⁾ Es scheint mir nicht unwahrscheinlich, dass Eintritt von Bakterienprodukten in den Tierkörper Antikörper erzeugt, die dann mit anderen aus bazillenhaltigen Zonen kommenden Bakterienprodukte präzipitieren und sich zu sehr schwer löslichen Komplexen (Membranen) um die Bazillenherde herum ablagern (Impfungsprinzip).

Anmerkung: Es wäre interessant, genau festzustellen, ob, wie es den Anschein hat, speziell auch sich absorbierende Substanzen zur Phagozytose vorbereiten können. Dass die Membranfunktion für die vorliegende Tatsache noch äusserst komplex, ist sehr klar, aber wir sehen doch die Prinzipien, auf denen sich die Variation physikalisch entwickeln kann.

struktur abhängen muss, weil auch bei chemisch indifferenten Fixatoren die Färbbarkeit sehr stark verschoben wird (Alkohol, Aceton), organische Säuren (Verquellung) je nach Konzentration.

Vor allem aber gehört die Zellfixation hierher, weil hier das Gesetz der Absorption hochwertiger Metalle (deren Hydroxyde) eine so grosse Rolle spielt und weil die organischen Colloide dadurch konstant und dauernd verändert werden; alle der Fixation folgenden Prozeduren sind durch das absorbierte Metall bedingt.

Ich habe schon 1902 (diese Zeitschrift) betont, dass gute Fixationsmittel in die lebende Zelle dringen müssen. Ich machte auch darauf aufmerksam, dass zu Metallbeizen am besten organische Säuren zugesetzt werden, die gewissermassen die Metallsalze in die Zellen hinein zu leiten scheinen. (Weil keine colloiden Hydroxyde entstehen.)

Ich betonte auch, dass Abtöten und Fixation gleichzeitig erfolgen müsse. Mit Metalloxyden in alkalischer Lösung ist es deshalb unmöglich, weil sich dieselben hydrolytisch spalten und die Hydroxyde ja Colloide sind, die Eiweiss aus Lösungen fällen, wenn sie in der Flüssigkeit verteilt sind, aber nicht diffundieren. Wenn man alkalische Lösungen verwenden will, so muss man alkalisch reagierende Substanzen suchen, die weniger intensiv wirken und die, wenn möglich, zugleich die Zellmembranen permeabel machen. Überhaupt wurde in der histologischen Technik von der Tatsache, dass leicht eindringende Substanzen auch andere in ihnen gelöste leichter durchtreten lassen resp. mitreissen, recht häufig Gebrauch gemacht.¹⁾

Für Fixation in Histologie, Pathologie und Bakteriologie haben folglich die Permeabilitätsverhältnisse der Membranen sehr grosse Bedeutung, die aber erst spät erkannt wurde. Die künstlichen Lücken bei der früher angewandten Härtung der Präparate, die Schrumpfung, vor allem die ungleiche Schrumpfung und Verziehung waren lange wenig bekämpfte Übelstände. Nach einer mehrjährigen experimentellen Arbeit über Fixation und Färbung, Diss. 1902 Verhandl. der Naturf. Ges. 1902, habe ich gesagt, dass zur Fixation schnell in die lebende Zelle eindringende und das Plasma ohne Wasserentzug fällende Reagenzien notwendig seien, wenn man die topographischen Verhältnisse normal erhalten wolle. Die färbbare Masse sei unter allen Umständen nach Fixation ein Kunstprodukt aus dem Zustand des vorliegenden Materials plus fällendes Reagenz.

¹⁾ Dieselben Gesichtspunkte kommen natürlich in Betracht bei der Pharmakotherapie, denn die Membranen müssen die Verteilung der Mittel zur Hauptsache beherrschen und erst in zweiter Linie kommt der Teilungskoeffizient zwischen den Massen zur Geltung, besonders bei bewegten Systemen.

(Ich machte damals darauf aufmerksam, dass Schwermetall, Salze und Oxyde speziell in Lösungen mit Essigsäure und Ameisensäure, also niedern organ. Säuren viel leichter und tiefer in lebende Zellen vor Laesion der Membranen eindringen können, und dass ein solches Vehikel für alle guten Schwermetallbeizen notwendig sei.)

Mit der Einführung der Colloidgesetze in die Histologie versuchte ich einfach die Vorgänge, die wir speziell in der Pathologie als morphologisch prognostisch zu denken gewohnt sind, in die bestimmten Gesetzen folgenden Einzelkomponenten zu zerlegen und deren isolierte, zielbewusste Beherrschung und Berücksichtigung, als Notwendigkeit zu zeigen.

Wenn wir versuchen, aus den Fällungs- und Imprägnationsgesetzen der Colloide auf die Ursache der histologisch beobachteten Struktur zu schliessen, so suchen wir eben die Endresultate von komplexen (allgemein angewandten akzeptierten) Einwirkungen, in die sich folgenden — sich bedingenden Einzelvorgänge zu zerlegen — und uns nicht mehr mit der Konstanz der morphologischen Erscheinung allein zufrieden zu geben und damit mit den Schlüssen, die die Empire gelehrt hat: Was für morphologisch nachweisbare Verschiebungen entsprechen bestimmten Funktionsänderungen etc.?

Wir beurteilen bis jetzt also Kunstprodukte, die unter vergleichbaren Bedingungen entstanden. Wir haben uns gewöhnt, empirisch-prognostisch und diagnostisch damit zu denken.

Die Identifizierung der Colloide durch Zeit-Konzentrations-, elektrische Funktionen etc. wird, aber jeder Zeit auch in Zukunft ergänzt werden müssen durch die morphologische Untersuchung, die für die Art unseres Denkens das Wesentlichste der Colloide, die Struktur und Strukturdifferenz, uns am Nächsten bringt.

Auch wenn wir die Colloide kennen aber nicht alle Bedingungen kennen, müssen wir immer darauf ausgehen, konstante Punkte zu finden. Wir müssen immer suchen Beobachtungen in morphologisch-physikalische Konstanten zu fassen (wie es die Biologie intuitiv gemacht, weil das am meisten der Eigenart des Materials entsprach). Wir kommen nur durch reproduzierbare Kontrolle der Vorstellung zur Basis einer Theorie. Jede Phase der Colloid-Theorie sollte morphologische Äquivalente haben.

Wenn sich eine Colloidtheorie in Bildern bewegen würde ohne die entsprechende morphologische Kontrolle, müsste sie bei der Kompliziertheit der Möglichkeiten irren, deshalb wird das synthetische Aufsuchen von bestimmten Reaktionsfolgen, wie es ja alle Colloidreaktionen sind, ausserordentlich viel Experimente brauchen, da ja die Colloidtechnik selbst noch zur Hauptsache geschaffen werden muss und die Abhängigkeiten von Vergangenheit und momentanen Bedingungen

fast unvorstellbar kompliziert sein können (wie schon die Stoffelschen Resultate beweisen).

Die Membranen sind bei allen Einwirkungen auf Lebewesen die nächstliegenden zugänglichen Colloide, die zuerst angetroffen werden. Durch Beeinflussung der Membran können die zeitlichen Prozesse verschoben werden, aber auch Prozesse können in die Membran lokalisiert werden durch Colloidabsorption, Lokalisation von Fermenten etc.

Anmerkung: Lokalisation von Fermenten in einer Membran aus ungleichen Schichten kann nicht nur einen Prozess lokalisieren in die Membranen: sie kann auch den Verlauf des Austausches in spezifischer Weise gerade durch die Fermentlokalisierung bedingen (einseitiger Transport).

Das Membranproblem, wie ich es im Vorhergehenden zu entwickeln suchte, wird in der Zukunft wohl der Hauptpunkt sein, in dem sich Chemie und Physik mit der Morphologie treffen. Durch den Membranbegriff und seine physikalische und chemische isolierbare typische Eigenart bekommen die morphologischen Begriffe, also Distanzen, Dicken, Strukturen neue Bedeutung, indem sie uns, zusammengehalten mit den Membranbegriffen, eine Einsicht in den zeitlichen Verlauf der physiologischen und pathologischen Vorgänge gestatten.

Solange wir sehen, dass in dem Membranproblem viele rätselhafte Vorgänge sich durch physikalische Gesetze aufklären lassen, liegt der Erfolg darin, diese komplexen physikalischen Funktionen aufzulösen, denn nur so lernen wir sie beeinflussen und beherrschen und mit der Definition der Beeinflussbarkeit für den Einzelfall haben wir schon viel für die Zukunft gewonnen.

Rückweichen von diesen komplexen physikalischen Rätseln drängt uns auch hier in die Annahme von vitalen Rätseln und damit in systemlose Empirie zurück.

Übersicht über die Hauptpunkte des Membranproblems

(zu Membranen I und II).

Die heutige Auffassung: Die meisten Untersuchungen beachten das Membranproblem gar nicht, das Experimentalsystem wird so gewählt, dass die uns interessierenden Störungen vernachlässigt werden können. Es gibt aber Gebiete, in denen viel Material vorliegt, das eine allgemeine Diskussion der Membraneigentümlichkeiten erlaubt und eine Rückführung der Eigenschaften auf allgemeine Prinzipien. (Wir sprechen von Membranfunktionen, wenn die Beziehungen, von zwei Flüssigkeiten, die durch die Membran bestehen, in typischer Weise beeinflusst werden.) Heutige Annahme: Krystalloide gehen durch colloide Membranen, Colloide werden zurückgehalten. Ferner Konstanz der Membran: die Membranfunktion sei vollständig bedingt und immer charakterisiert durch die Stoffart, aus der sie besteht.

Dazu kommen aber eine Reihe anderer Folgen der Eigenart der Membran:

1. Absorptionen durch die Membranmasse (Imbibition als Colloid).
2. Ungleiche Permeabilität (Election) auch für Kristalloide, aber auch für Colloide.
3. Entstehung elektrischer Potenziale.
4. Dazu kommt die unbeachtete Veränderlichkeit:
 - a) Reversibler Art (Anpassung, automatische Regulation).
 - b) Irreversibler Art (Absorptionen, Verfestigung, Verquellung).

Diese Funktionsänderungen sind meist Folgen von Gemischen und komplexen Verhältnissen:

1. Variationen durch Zusätze von Körpern, die durch ihre Gegenwart die Durchlässigkeit verschieben, bedingen oder aufheben, speziell auch für Kristalloide.
2. Variation der Permeabilität für Colloide, bedingt durch:
 - a) Elektrische Potenziale (Verhalten der elektrischen Ladung zum Colloid der Membran).
 - b) Veränderung der Oberflächenspannung, (Absorption an die Grenzflächen und Imbibition in die Membran hinein), auch bei neu entstandenen Colloidkomplexen.
 - c) Imprägnation durch in der Flüssigkeit unlösliche Stoffe.

Ursachen der Membranbildung und kritische Dicke der Membran.

Folgen und Funktionen der Membran im allgemeinen.

Biologisch kommen speziell Membranen in Betracht als Funktionen von Konzentrationen in Oberflächen und Niederschlagsmembranen.

1. Nachweis, dass die Oberflächen-Grenzzonen verschieden sind von der Innenmasse:
 - a) Oberflächenspannung.
 - b) Lösungsgeschwindigkeit.
 - c) Elektrische Beeinflussbarkeit.
2. Folgen dieser Differenz der Eigenschaften der äusseren Zone auf Vorgänge in der Masse und der Grenzzone: Konzentration von Substanzen in der Oberfläche und die Folgen davon: Kristalloide; Fettsäuren (Bernsteinsäure und Wasser) etc. Bei Colloiden: Membranbildung als Konzentrations- und Zeitfunktion.
 - a) Dicke, d. h. Zone der Tiefenausdehnung der Wirkung der Oberflächen-Kräfte, Schichtdicke für sehr viele Funktionen gleich. Physikalische Grössenordnung, die sehr häufig in der Physik erscheint.
 - b) Wirkungen der Konzentrationsveränderungen auf Colloide.
 - c) Folgen von entstehenden Membranen:
 - α) Mechanische Trennung.
 - β) Ungleiche Verzögerung, Veränderung im Austausch, zeitlich, quantitativ.
 - γ) Elektive Wirkung bei stark ungleicher Hemmung der Bewegung.
(Selbst-Abgrenzung aller lebenden Organismen.)

Daneben treten elektrische Erscheinungen auf, die äusserst merkwürdig, wichtig und die lange Zeit die Vorstellung des Membrantransportes beherrscht haben:

1. Die entstehenden Potenziale:
 - a) Durch Elektrolyte.
 - b) Durch Strömungen.
2. (Beeinflussung des Systems durch den entstehenden Strom.)

Veränderlichkeit der Membranen.

Ungleiche Quellung, d. h. differenter Wassergehalt lässt in Wasser gleichschnell diffundierende Substanzen ungleich schnell diffundieren. Die Colloidkonzentration resp. im Colloid anwesende andere Körper verändern die Permeabilitätsverhältnisse für verschiedene Körper ungleich. Unter gleichen Temperatur- und Konzentrationsverhältnissen kann die Membrandurchlässigkeit verschieden sein und auf verschiedene Art verändert werden:

a) Reversible Permeabilitätsänderungen.

- I. Durch Zufuhr von Kräften in das System von aussen:
 - a) Durch einen elektrischen Strom oder b) durch Einführung von hydrostatischen Druckdifferenzen (Filtration).
- II. Veränderungen der Membranpermeabilität durch Zusätze, die entfernt werden können aus der Membran (oder zerstört oder als Colloid aufgelöst): ohne dass die Membran wesentlich verändert wurde. Konzentrationsverhältnisse sind je nach der Netzungsfähigkeit des Gemisches von entscheidender Bedeutung.
 - a) Zusätze von Nichtelektrolyten: Harnstoff wirkt in einzelnen Fällen befördernd auf Farben in Gelatine; Zucker, Alkohol, Aether wirken nach Konzentrationen verschieden. In der Membran als feste Substanz auftretende Imbibitionsmasse (Fette, Lipide) verändern die Permeabilität maximal. Imprägnation.
 - b) Zusätze von Elektrolyten, speziell Säuren und Basen können in geringen Konzentrationen reversible Zustandsveränderungen schaffen bei sehr dünnen Membranen, auch hier ist der Zustand der Colloide wie überall, wo Elektrolyte vorliegen, eine Funktion der Ionen.
- III. Veränderungen der Colloidpermeabilität durch ungleiche Erstarrung (passagere Differenzen).

b) Dauernde Veränderungen durch Substanzen, welche die Membran als Colloid irreversibel verändern.

- I. Elektrolyte, speziell Schwermetallsalze: verfestigende, lösungshemmende aber auch quellende, lösende Funktion der Ionen (unter Fixation eines Teiles). Bedeutung für die Fixation und Färbung in der Histologie.
- II. Niederschläge von schwer löslichen, leicht colloid ausfallenden Salzen in der colloiden Membran, Einfluss dieser Substanzen auf die Struktur der Membranen. Bedeutung von veränderten Colloiden für das Ausfallen.
- III. Veränderung der Membrandurchlässigkeit durch präexistente und durch in der Membran entstehende Colloide, für Kristalloide und speziell für Colloide; durch Einlagerung, Anlagerung, Verfestigung, Verquellung, Auflösung; Anwendung der Erfahrungen auf verschiedene biologische Gebiete, speziell Pharmakologie und Pathologie.

Die Schnelligkeit des Eintrittes der Substanz in die Membran, die Schnelligkeit des Durchtrittes, der Massenaustausch, ist in der Biologie (deren wechselnden Systemen) das Wesentlichste. (Die theoretischen Grenzwerte bei Semipermeabilität können rechnerisch in der Biologie nicht verwendet werden).

Die Literatur zu den verschiedensten Punkten des Membranproblems, vergl. Zangger: Über Membranen und Membranfunktionen, Ergebnisse der Physiologie 1907, eingereicht August 1907.