Ueber die Beziehungen der Kolloidchemie zur Physiologie.

Von Emil Abderhalden (Halle a. S.).

Die Physiologie, die Lehre der Lebenserscheinungen, verfügt über mannigfaltige Methoden der Forschung. Zum Teil handelt es sich um solche, die ihr eigen und dem besonderen Forschungsmaterial und den besonderen Fragestellungen angepaßt sind. Ueberall da, wo es gilt, tiefer zu schürfen und all den mannigfaltigen Vorgängen in den einzelnen Zellen und ganzen Organismen nachzugehen, hat der Physiologe stets mit großem Gewinn den ganzen Vorstellungskreis mit samt den Methoden, die zu diesem geführt haben, aus den Gebieten Chemie und Physik übernommen. Jeder einzelne Fortschritt, sei es nun der Methodik oder der Ergebnisse auf den erwähnten Gebieten, spiegelt sich in den Forschungsrichtungen der Physiologie wieder. Dasselbe gilt für sämtliche Gebiete der Medizin überhaupt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die großen Probleme, die sich mit dem Zustand der Materie und insbesondere dem kolloiden Zustande befassen, einen besonders nachhaltigen und tiefen Einfluß auf die physiologische Forschung gehabt haben. Wir verfügen über eine große Fülle von Beobachtungen über mannigfaltige Lebenserscheinungen. Ferner ist es gelungen, viele Einzelheiten derso vielgestaltigen Stoffwechselvorgänge aufzuklären und einen tiefen Einblick in die Zusammenhänge der verschiedenen Stoffarten untereinander zu erhalten. Daneben klaffen aber gewaltige Lücken. Wir können wohl die Lebenserscheinungen beschreiben, nicht aber ihre Ursachen befriedigend erklären. Je tiefer wir schürfen, um so mehr geraten wir auf Unbekanntes, über dem ein dichter, bis jetzt nicht läßtbarer Schleier liegt. Nun wissen wir, daß schließlich in letzter Linie die Vorgänge in der Zelle maßgebend sind, und daß wir überall auf dieselben Grundeigenschaften und Grunderscheinungen stoßen, ganz gleichgültig, ob wir Zellen der Pflanzen- oder der Tierwelt, oder der beide Reiche verknüpfenden, einzelligen Lebewesen betrachten. Würde es gelingen, bei einer einzigen Zellart das Wesen der Lebenserscheinungen zu erschließen, dann wäre für die gesamte Organismenwelt das Lebensproblem gelöst.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß für die ganzen Zellvorgänge der Zustand der in den Zellen vorhandenen Stoffe von wesentlicher Bedeutung ist. Wir treffen hier auf eine

große Mannigfaltigkeit. Neben dem Dispersionsmittel Wasser finden wir molekulargelöste Stoffe, Ionen, und vor allen Dingen Verbindungen, die im kolloiden Zustande mit allen seinen mannigfaltigen Erscheinungen zugegen sind. So lange man die morphologische Einheit „Zelle“ kennt, haben sich zahlreiche Forscher mit der Frage nach dem Zustande ihres Inhaltes beschäftigt. Es sind die verschiedensten Theorien, auf die ich hier nicht eingehen will, aufgestellt worden. Mir scheint, daß der Versuch, der morphologischen Einheit „Zelle“ eine biologische Einheit gegenüber zu stellen, in mancher Beziehung verfehlt ist. Viele Beobachtungen der neueren Forschung weisen darauf hin, daß das sogenannte Protoplasma vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus betrachtet nicht als Einheit aufgefaßt werden darf, vielmehr dürften im Zellinhalt zahlreiche Vorgänge ganz verschiedener Art zugleich an verschiedenen Stellen des Protoplasmas ablaufen. Viele rätselhafte Erscheinungen dürften von diesem Gesichtspunkte aus eine Erklärung finden. So ist es bis heute unverständlich geblieben, wie es kommen kann, daß im Zellinhalt ein Ferment zugegen ist, das auf ein bestimmtes Substrat eingestellt ist, ohne daß dieses zum Abbau kommt. Es sei in dieser Hinsicht zum Beispiel darauf hingewiesen, daß in der Leberzelle Glykogen und Diastase vorhanden sind. Es genügt eine Reizung von Nervenzellen im verlängerten Mark, um in kürzester Zeit das gesamte Glykogen in den Leberzellen zum Abbau zu bringen. Wir müssen der Frage nachgehen, wieso es kommt, daß innerhalb einer Zelle Ferment und zugehöriges Substrat unbehelligt zusammen vorkommen, und weshalb unter bestimmten Einflüssen Ferment und Substrat in Reaktion geraten. Es spricht alles dafür, daß Zustandsänderungen von Zellinhaltsstoffen die Ursache des erwähnten Vorganges sind. Es genügt jedoch nicht, einen solchen naheliegenden Gedanken auszusprechen, vielmehr ist es unsere Aufgabe, Beweise dafür zu erbringen. Schon der geniale Forscher Hofmeister hat über diese Probleme nachgedacht. Ich möchte noch kurz erwähnen, daß in neuerer Zeit vor allen Dingen Spiro auf die Wichtigkeit der Auffassung der Zelle als einer biologischen Vielheit hingewiesen hat.

Die Zelle als das morphologische Grundelement der Organismenwelt bietet der Uebertragung kolloidchemischer Probleme eine nicht übersehbare Fülle von Angriffspunkten der Forschung. Es würde zu weit führen auch nur anzudeuten, in welcher Richtung bis jetzt Forschungen, die sich mit dem Zustande der Zellinhaltsstoffe befaßt haben, unternommen worden sind. Einige Beispiele mögen genügen.

Eines der wesentlichsten Ergebnisse der neueren Forschung ist die Feststellung, daß der Zustand der in Zellen vorhandenen kolloiden Teilchen kein gegebener ist, vielmehr finden ohne Zweifel beständig mannigfaltige Veränderungen statt. Sie sind von den vorhandenen Bedingungen abhängig. Der Grad der Quellung der kolloiden Teilchen, ihre Verteilung, ihre Oberflächeneigenschaften, ihre elektrische Ladung, die Beziehung zu den übrigen im Dispersionsmittel verteilten Stoffen — es sei an das große, wichtige Gebiet der Adsorption erinnert —, alle diese Eigenschaften des kolloiden Zustandes sind Veränderungen unterworfen. Am eingehendsten studiert ist das Verhalten der Zellgrenzschichten. Der ursprüngliche Begriff einer mehr oder weniger festen Zellwand ist in seiner Allgemeinheit insbesondere bei im Zellverband (Gewebe) vereinigten Zellen gefallen. Man dachte dann an Zellmembranen, denen man bestimmte Eigenschaften zuwies. Vor allen Dingen verglich man sie mit Membranen, die eine spezifische Durchlässigkeit für bestimmte Stoffe besitzen. Mit der Zeit erkannte man, daß man mit der Annahme einer Zellmembran mit festgelegten Eigenschaften in Widerspruch mit den tatsächlichen Erscheinungen tritt. So kam man mehr und mehr zu der Idee einer Zellgrenzschicht, an deren Bildung kolloide Teilchen mit veränderbaren Eigenschaften beteiligt sind. Es ist gelungen die Durchlässigkeit der Zellgrenzschicht experimentell zu beeinflussen. Ich verweise auf das große Gebiet der Forschung über die Wirkung von Narkotika und erwähne die außerordentliche Bedeutung der ganzen Erforschung des Verhaltens der Zellgrenzschicht für die Erklärung der Erregbarkeit des Protoplasmas und ihrer Steigerung bzw. Herabsetzung.

In engstem Zusammenhange mit diesen Forschungen steht auch das außerordentlich bedeutungsvolle Problem des Wesens der bioelektrischen Ströme. Es sei an die wichtigen Forschungen von Höber u. A. erinnert und auf die Feststellungen von Haber und Beutner hingewiesen, die erneut auf die außerordentliche

Bedeutung des Studiums der physikalischen Eigenschaften von Grenzschichten (Phasen) im allgemeinen hingewiesen haben. Es gehen von allen diesen Forschungen und ihren Ergebnissen und den daran geknüpften Vorstellungen ganz neue Impulse aus. Streifen möchte ich noch die wichtigen Beobachtungen von O. Warburg, der auf die große Bedeutung der Oberflächenkolloider Teilchen für Oxydationsvorgänge hingewiesen hat.

Wir wissen, daß eine unbefruchtete Eizelle einen geringen Stoffwechsel hat und überhaupt wenig wahrnehmbare Erscheinungen zeigt. Tritt Befruchtung ein, oder wird sonst ein Reiz auf sie ausgeübt, dann bemerken wir eine Fülle von neuen Eigenschaften. Die Oxydationsvorgänge schnellen in die Höhe. Wir bemerken unter dem Mikroskop, daß der Kern der Zelle sich teilt. Wir beobachten, wie die Protoplasmateilchen, wie von Kraftzentren beeinflusst, bestimmte Stellungen einnehmen usw. Auch hier stehen wir vor einer Fülle von Rätseln. Es besteht kein Zweifel, daß das Studium all dieser Vorgänge vom Standpunkt der Kenntnis, die die kolloidchemische Forschung vermittelt hat, eine volle Klärung finden wird, und daß hier in gewissem Sinne ein Angelpunkt für die Erschließung der Ursachen bestimmter Lebenserscheinungen zu finden ist. Auf der anderen Seite bemerken wir, daß Organismen altern. Man hat dafür mannigfaltige, zum Teil sehr kühne Hypothesen aufgestellt, ohne daß es jedoch gelungen wäre, in einwandfreier Weise zu erklären, weshalb den Organismen ein bestimmtes Alter beschieden ist. Vielleicht ist die Annahme richtig, wonach die im kolloiden Zustand in den Zellen befindlichen Stoffe im Laufe der Zeit Änderungen erleiden. Man hat auch beim kolloiden Zustand von einem Altern gesprochen. Es ist nun von größtem Interesse, zu prüfen, ob eine solche Zustandsänderung irreversibel ist, und zwangsläufig mit der Zeit zur Funktionseinstellung der Zelle führt. Gelänge es, eine solche irreversible Zustandsänderung festzulegen, dann würde man wieder einen tiefen Einblick in jene Zustandsformen erhalten, die zur vollen Funktionstüchtigkeit notwendig sind. Nur nebenbei möchte ich erwähnen, daß die Steinach'sche Lehre der Möglichkeit einer Verjüngung mit der Bejahung oder Verneinung einer irreversiblen Zustandsänderung mit dem Alter fällt oder steht.

Kurz hinweisen möchte ich noch auf die fundamentale Bedeutung der Erforschung der Oberflächenkräfte und ihrer Beziehung

zu mannigfaltigen Teilvorgängen. Auf die Adsorptionsvorgänge, über deren Wesen wir Freundlich, Wo. Ostwald, Michaelis, Rona, Abderhalden, Fodor u. A. genauere Kenntnis verdanken, habe ich schon hingewiesen. Sie bergen noch mannigfache, unaufgeklärte Momente in sich. Von allergrößter Bedeutung wird die Verfolgung der energetischen Vorgänge, die an den Wechsel von Zustandsformen gebunden sind, für die Erforschung der Lebenserscheinungen sein. Auch hier liegt wiederum ein Angelpunkt für die ganze zukünftige Forschung der Zellvorgänge. Wir stehen hier am Beginn höchst bedeutsamer Studien.

Unter all den mannigfaltigen Funktionen der Zellen und Gewebe hat von jeher der Vorgang der Muskelkontraktion und der Muskelererschaffung das Interesse des Physiologen und des physikalischen Chemikers geweckt. Das Studium des ganzen Vorganges des Mechanismus der Muskelfaserverkürzung und Verlängerung ist vollständig von kolloidchemischen Vorstellungen beherrscht. Auch hier ist es bis jetzt noch nicht gelungen, eine in jeder Beziehung befriedigende Erklärung zu finden. Die Forscher Emden, Hill, Meyerhof, Fürth, Rießer u. A. haben uns zwar tiefe Einblicke in das Wesen der Muskelkontraktion und seiner Erschlaffung gebracht, eine restlose Erklärung des ganzen Vorganges liegt jedoch immer noch nicht vor. Nur das eine steht wohl ohne jeden Zweifel fest, nämlich daß die Muskelkontraktion mit einer Verschiebung der Reaktion eingeleitet wird. Die von Emden entdeckte Verbindung Laktazidogen zerfällt offenbar im Augenblick des Nervenimpulses. Es werden Wasserstoffionen frei. Es kommt zur Quellung und damit zur Verkürzung. Bei der Erschlaffung spielt ein umgekehrter Prozeß eine Rolle. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die so bedeutungsvollen Forschungen von Pauli, Handovsky u. A. über das Verhalten von kolloiden Eiweißteilchen unter verschiedenen Bedingungen für die Kenntnis der Muskelkontraktion und vieler anderer Zellvorgänge von grundlegender Bedeutung sind. Auch hier wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß der kürzlich verstorbene große Meister der physiologischen Forschung, Hofmeister, die Grundlage gelegt hat.

Es ließen sich noch außerordentlich viele Beispiele für die große Bedeutung kolloidchemischer Forschungen für mannigfaltige Probleme der Physiologie geben. Ich will nur er-

wähnen, daß eine vollständige Umstellung in der Auffassung des Wesens der Innervation im Gange ist. Man denkt an die Freimachung bestimmter Stoffe unter dem Einfluß von Nervenimpulsen. Diese Stoffe bewirken dann bestimmte Funktionen, denen ohne Zweifel Zustandsänderungen zugrunde liegen. Die ganze Sinnesphysiologie steht unter dem Einfluß kolloidchemischer Vorstellungen. Ich bin überzeugt, daß das Wesen der Sinnesreize beim Sehen, Hören, Schmecken und Riechen in letzter Linie auf Veränderungen im Zustand von Protoplasmateilchen in den Sinnesepithelien zurückzuführen ist. Nicht unerwähnt möchte ich auch die große Bedeutung der Zustandsformen im Blut und insbesondere im Blutplasma lassen. Eine ungeahnte Fülle von Fragestellungen im gesamten Gebiet der Pathologie knüpft hier an. Schließlich sei noch das Fermentproblem gestreift. Auch hier hat die kolloidchemische Betrachtungsweise neben der rein chemischen (Bayliss, Fodor u. a.) neue Ausblicke eröffnet.

Wenn es mir gelungen ist, mit diesen wenigen Hinweisen die fundamentale Bedeutung der ganzen Zustandsforschung klarzulegen, so ist damit ohne weiteres auch die große Aufgabe der eben gegründeten Kolloid-Gesellschaft begründet. Es genügt nicht, daß Methoden und Vorstellungen aus dem Laboratorium des Kolloidchemikers wahllos und kritiklos auf biologische Probleme übertragen werden. In der biologischen Forschung besteht die große Gefahr, daß das, was plausibel erscheint, auch als tatsächlich vorhanden angenommen wird. Nirgends sind die Hypothesen und Tatsachen so eng verwoben, wie gerade bei der biologischen Forschung. Wir müssen offen bekennen, daß es uns augenblicklich ganz unmöglich ist, die in den Zellen vorhandenen Zustandsformen nachzuahmen bzw. zu erkennen. Wir stehen hier noch vor sehr vielen unbekannten Größen. Wir können zwar Kenntnisse der kolloidchemischen Forschung mit Nutzen als Anregung zur Erforschung von Lebensvorgängen übernehmen, wir müssen uns aber dabei stets vollkommen klar bewußt bleiben, bis zu welcher Stelle wir mit Analogieschlüssen arbeiten, und bis wohin das tatsächlich Erforschte reicht. Je strenger wir mit unserer Kritik einsetzen, je gewissenhafter wir im Reagenzglasversuch gewonnene Ergebnisse, bei dem wir unter ganz bestimmten Bedingungen ganz bestimmte Erscheinungen verfolgen, als auf diese Weise gewonnene herausheben, und je mehr wir uns hüten, die erhaltenen Ergebnisse ohne weiteres als solche

darzustellen, die unter natürlichen Verhältnissen in Zellen und Geweben sich vollziehen, um so mehr werden wir der biologischen Forschung dienen. Zum Schlusse möchte ich noch eines Umstandes kurz Erwähnung tun. Bei der Erfassung kolloidchemischer Erscheinungen drängt sich oft der Mangel einer entsprechenden Bezeichnung auf. Ich bin überzeugt, daß in nicht allzuferner Zeit eine kolloidchemische Sprache sich herausbilden wird. Es wird notwendig sein, bestimmte Zustandsformen und ihre Veränderungen klar und einheitlich zu bezeichnen. Es geht nicht an, daß die Vorstellungen, die sich an das Verhalten von Stoffen in Lösungen knüpfen, die nicht im kolloidchemischen Zustande in diesen vorhanden sind, ohne weiteres auf die im kolloiden Zustand be-

findlichen Teilchen übertragen werden. Es ist im Gegenteil wahrscheinlicher, daß das Verhalten „echt“ gelöster Stoffe nebst ihren Beziehungen zum Dispersionsmittel durch die Erkenntnis der Eigenschaften der im kolloiden Zustand befindlichen Teilchen neu beleuchtet werden wird. Es bahnt sich hier ein ganz neuer Vorstellungskreis an. Der Kolloid-Gesellschaft fällt die ganz außerordentlich bedeutungsvolle Aufgabe zu, die Nomenklatur zu überwachen und dafür zu sorgen, daß sie einheitlich durchgeführt wird. Die ganze biologische Forschung wird ohne Zweifel von der Kolloid-Gesellschaft wichtige Anregungen und größten Nutzen erhalten. Möchte es ihr gelingen, durch wertvolle Früchte eigener Forschung der Schwesterdisziplin der Kolloidchemie Dank abzustatten.

Kolloidchemie und Fermentlehre.

Von A. Fodor (Halle).

(Eingegangen am 16. September 1922.)

Noch bevor bewußte kolloidchemische Vorstellungen und Theorien in das Gebiet der Fermente gedrungen sind, bediente sich der praktische Fermentforscher längst kolloidchemischer Methoden, nicht nur bei der Darstellung und Reinigung der Fermentpräparate bzw. der Fermentauszüge, sondern auch bei ihrer Verwendung und anderweitigen Untersuchung. So wurden die Fermente in unbewußter Weise jenen Behandlungen unterworfen, die der Kolloidchemiker seinen ihm vertrauten Stoffen angedeihen läßt, z. B. der Aussalzung und anderen Arten der Ausflockung, der elektrischen Aufladung von Kolloidteilchen durch Zusätze usw. Die gleichen Vorsichtsmaßregeln, die der Kolloidchemiker beobachtet, um seine Lösungen vor Koagulation, Denaturierung bzw. Veränderungen infolge Alterserscheinungen zu bewahren, dienen auch dem Fermentchemiker als Schutzmaßnahmen, um die Aktivität seiner Fermentauszüge zu erhalten und sie vor Inaktivierungen zu schützen. Gerade dieser Umstand trägt zur schweren Behandelbarkeit und Isolierbarkeit der Fermente nach rein chemischen Methoden bei, weil die letzteren, z. B. in Gestalt von Behandlungen mit organischen Lösungsmitteln oder gar mit stärkeren Säuren und Basen, bereits in der Kälte Zerstörungen hervorrufen, denen die Veränderungen des Dispersitätsgrades und anderer Merkmale bei kolloiden Stoffen unter gleichen Bedingungen entsprechen. Die Methoden des Fermentforschers sind ebenso beschränkt und in ihrer Subtilität ebenso weitgehend, wie jene

des Kolloidchemikers, der die Erhaltung eines bestimmten Kolloidzustandes im Auge hat.

Die Phase der Fermentforschung, die noch in verborgener Weise mit der Kolloidchemie verknüpft ist, wurde sodann durch eine Periode abgelöst, in welcher die Notwendigkeit kolloidchemischer Hilfsvorstellungen mehr und mehr zutage trat. Ich meine hier die Periode, in welcher man die Fermente nach physiko-chemischen Methoden untersuchte, um den Mechanismus der fermentativen Vorgänge aufzuklären. Auf diesem Wege entwickelte sich die Fermentkinetik, die eine große Anzahl physiko-chemisch eingestellter Forscher beschäftigte, deren Hauptgesichtspunkt zunächst darin bestand, zu prüfen, inwieweit der hydrolytische Zerfall eines Stoffes unter der Einwirkung eines Fermentes dem Zeitgesetz der Reaktion erster Ordnung entspricht, wie es die Theorie homogener Systeme erfordert, bzw. inwieweit und aus welchem Grunde eine Abweichung von diesem Zeitgesetz zum Ausdruck gelangt.

Rückblickend kommt man zur Ansicht, daß der Erfolg in dieser Periode der reinen physiko-chemischen Betrachtung von Fermentreaktionen der angewandten Energie nicht entsprach. Es ergab sich, daß in bestimmten und begrenzten Intervallen der Substrat- bzw. Fermentkonzentration bei einzelnen Fermentreaktionen das Zeitgesetz erster Ordnung wohl Geltung besaß, jedoch bei Ueberschreitung dieser Intervalle Abweichungen von dieser Gesetzmäßigkeit auftraten, für welche