

Charles Ernest Overton - 75 Jahre Lipoidtheorie

von Walter Url
(Pflanzenphysiologisches Institut der Universität Wien)

Wenn wir hier der epochemachenden Arbeiten von Ernest Overton gedenken wollen, müssen wir bei einer Würdigung seines Werkes zunächst einen Anderen erwähnen. Einen Forscher, der Overton an Breite wohl weit übertroffen hat, nicht aber an Tiefe wissenschaftlichen Denkens. Es ist hier die Rede von Hugo de Vries, der als junger Mann 1871 die Semipermeabilität des Protoplasmas erkannt hatte und dann in fast zwanzigjähriger Arbeit die Grundlage gelegt hat für die Lehre von der Pflanzenzelle als osmotisches System. Von ihm stammt ja der Terminus Plasmolyse und er hat diese schon um 1850 von Nägeli und Pringsheim beobachtete Erscheinung als erster richtig gedeutet.

De Vries' klassisches Konzept der Semipermeabilität bedeutete, daß das Plasma für Wasser leicht durchlässig sei, undurchlässig dagegen für darin gelöste Stoffe. Daß es eine strenge Semipermeabilität gar nicht geben könne war freilich schon damals klar, weil sonst ja keinerlei Stoffaustausch zwischen Pflanze und Umwelt stattfinden kann. De Vries selbst hatte schon 1871 bei seinen Versuchen an Zellen der roten Rübe gesehen, daß NH_3 in die Zellen permeiert ohne diese zu töten und er kannte natürlich die Arbeiten von Pfeffer über die Aufnahme von Anilinfarbstoffen in die lebende Zelle.

Trotzdem bedeutete es aber eine große Überraschung, als 1887 Klebs in Tübingen berichtete, daß, wenn man *Zygnema* in 5% oder 10% Glycerin plasmolysiert, diese Plasmolyse nach wenigen Stunden zurückging und zwar ohne Schädigung der Zellen. Der Grund war offenbar der, daß Glycerin in den Zellsaft eingedrungen war. Glycerin war also durch das lebende Protoplasma gedrungen, war permeiert. De Vries prüfte diese Befunde an *Spirogyra nitida* nach. Durch Einbringen von in Glycerin deplasmolysierten Zellen in stärker konzentrierte Lösungen von KNO_3 , NaCl oder Traubenzucker bewies er auch, daß durch das in den Zellsaft permeierte Glycerin dessen osmotischer Wert erhöht worden war.

Bald darauf fand de Vries im Harnstoff ein zweites Diosmotikum, einen zweiten Stoff, der sichtbar schnell durch das lebende Plasma permeiert. Er berichtete 1889 darüber in der botanischen Zeitung. De Vries beobachtete die Harnstoffpermeabilität an Blattepidermiszellen von *Tradescantia discolor* (heute *Rhoeo discolor*), wobei sich dieser Befund schön mit älteren Beobachtungen über die Aufnahme von Harnstoff durch Pflanzenwurzeln parallelisieren ließ. De Vries tat auch etwas naheliegenderes, er verglich die Permeationsgeschwindigkeit von Glycerin und Harnstoff. Dabei sah er, daß das Glycerin erheblich schneller permeiert als der Harnstoff, ein Befund, der sich in allen späteren

Studien an *Rhoeo* bestätigte. Eine eingehendere Studie zeigte de Vries, daß Glycerin etwa dreimal so schnell permeiert als Harnstoff. Wie genau dieser, mit noch recht grober Methode erhaltene, Wert ist, zeigt ein Vergleich mit dem 1929 von Bärlund erhaltenen Wert. Bärlund fand für Harnstoff eine Permeationskonstante von 0.059 und für Glycerin eine solche von 0.260. Das Verhältnis ist also 1 : 4.41!

De Vries sah auch, daß nicht alle Pflanzenzellen gleiche Permeabilitätseigenschaften haben, er hatte z. B. auch *Begonia* untersucht, und er sah auch, daß nicht alle *Rhoeo*-Zellen gleich reagierten. Das interessiert hier weniger, wichtig aber ist es festzuhalten, daß de Vries sich allgemeine Gedanken über die Permeabilität von organischen Stoffen, von Anelektrolyten, machte. Er schreibt 1889: „Zwischen der sehr geringen Permeabilität der meisten Protoplaste für viele Salze und Zuckerarten und der sehr großen für Glycerin bildet das Ureum die erste Zwischenstufe. Ohne Zweifel werden noch zahlreiche andere Verbindungsglieder dieser Kette aufgefunden werden“.

Fast noch wichtiger und jedenfalls historisch interessanter ist aber eine Bemerkung von de Vries zum Abschluß einer Diskussion über den Einfluß des Molekulargewichtes auf die Permeationsgeschwindigkeit (Harnstoff hat ein kleineres Molekül permeiert aber — zumindest bei *Rhoeo* — langsamer als das größere Glycerin): „Somit kann das raschere Eindringen des Ureums (Druckfehler oder Verwechslung von de Vries (!), es soll hier natürlich Glycerin heißen) nicht etwa einer größeren Diffusionsgeschwindigkeit zugeschrieben werden und es beruht also, aller Wahrscheinlichkeit nach, auf einer physiologischen Eigenschaft der Protoplaste.“

Rückblickend sehen wir, daß de Vries hier haarscharf vor einer Erkenntnis von größter biologischer Bedeutung stand und wir können nur vermuten welche Erfolge er, bedenkt man seine gründlichen Kenntnisse in Physikalischer Chemie, in der Zellphysiologie noch gehabt hätte. Es kam aber anders. Die Geschichte erzählt, daß de Vries wegen eines Augenleidens das Mikroskopieren und damit die Zellforschung aufgeben mußte. Er hat sich dann seinen bekannten genetischen Versuchen gewidmet, wo er ja nicht minder erfolgreich war. 1890, als de Vries das Gebiet der Zellphysiologie verließ, betrat es ein anderer Forscher, ihm in der Schärfe des Verstandes und auch in der Experimentierkunst ebenbürtig — Charles Ernest Overton.

Overton ist von Geburt Engländer, er kam am 25. Feber 1865 in Stretton (Cheshire) zur Welt. Sein Vater war Reverend und seine Mutter Harriet Jane Fox — interessant genug — die Tochter eines Cousins zweiten Grades von Charles Darwin.

Overton zog um 1882, also mit etwa 17 Jahren, wegen einer Erkrankung seiner Mutter mit dieser in die Schweiz und begann 1884 in Zürich bei Prof. Dodel mit dem Studium der Botanik. Er war Demonstrator und promovierte 1889. Schon vorher, 1886/87 hatte er bei Eduard Strasburger in Bonn gearbeitet. Ein Jahr nach seiner Promotion, 1890, habilitierte er sich in Zürich mit einer Arbeit über „Beiträge zur Histologie und Physiologie der Characeen“. Er hatte vorher nur zwei Arbeiten veröffentlicht, eine über Kopulation bei *Spirogyra*, die andere über *Volvox*. Es soll gleich hier die erstaunliche Tatsache festgehalten werden, daß Overton, obwohl Engländer, nur eine einzige kleine

Arbeit in seiner Muttersprache geschrieben hat. Alle anderen Arbeiten, auch die in seiner späteren Zeit in Schweden entstandenen, sind in deutscher Sprache geschrieben.

Overton blieb bis 1901 in Zürich und in diese Zeit fallen im wesentlichen seine großen Entdeckungen. Nach 1901 ging er zunächst nach Würzburg und 1907 schließlich als Professor für Pharmakologie nach Lund. Er emeritierte 1930 und starb am 27. Jänner 1933.

Wir kehren aber zurück ins Jahr 1890. Overton arbeitete damals an Problemen des Mechanismus der Vererbung. Er hat hier über Reduktionsteilung publiziert, gleichzeitig und unabhängig mit Strasburger und Guignard und über die Befruchtung bei *Lilium Martagon*. Aus einem von ihm nie näher erklärten Grund suchte er nach einem Stoff bzw. nach Stoffen, die schnell durch das Plasma permeieren. Overton kannte damals die Arbeiten von Klebs und de Vries nicht und war so doppelt überrascht, als er versuchte *Spirogyra* in Äthylalkohollösungen zu plasmolysieren und ihm das selbst mit relativ hohen Konzentrationen nicht gelang. Der Alkohol drang also offenbar ungewein rasch in die Zellen ein. Overton zog sofort den Schluß, daß die Ausscheidung von Alkohol aus den Hefezellen kein aktiver Vorgang, keine Exkretion sei, sondern einfache Exosmose sein müsse. Overton fand rasch andere Verbindungen mit ähnlich hoher Permeabilität wie Äthylalkohol und entschloß sich, das ganze Phänomen systematisch zu untersuchen. Es ist ein merkwürdiger Zufall, daß im selben Jahr als de Vries die Zellphysiologie verließ, um sich der Vererbungslehre zuzuwenden, Overton diese verließ um sich der Zellphysiologie zu widmen.

Overton hat nun zwischen 1890 und 1895 etwa 200 verschiedene Stoffe auf ihr Permeiervermögen untersucht, eine enorme Arbeitsleistung. Er hat die Ergebnisse dieser Arbeitsperiode in einem Vortrag am 4. Feber 1895 vor der naturforschenden Gesellschaft in Zürich zusammengefaßt. Eine erweiterte Fassung dieses Vortrags erschien in den Vierteljahrsschriften der Gesellschaft unter dem Titel „Über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzelle“. Hier schreibt er auf S. 180/181:

„Es wurden im Ganzen einige 200 zum Teil anorganische, zum weitaus größten Teil aber organische Verbindungen auf ihre Fähigkeit geprüft, durch das lebende Protoplasma einzudringen und es ergab sich dabei, daß diese Fähigkeit eine sehr verbreitete ist und in mehr oder weniger auffallender Beziehung zu der physikalischen und chemischen Konstitution der betreffenden Verbindungen steht. Ferner zeigte es sich, daß es alle nur denkbaren Übergänge giebt zwischen solchen Körpern, deren gelöste Moleküle gar nicht durch das lebende Protoplasma eindringen, bis zu solchen, die es ebenso schnell thun wie Alkohol oder Wassermoleküle.“

Eine schöne Bestätigung der Vermutung von de Vries! Overton unterscheidet nun Gruppen von Verbindungen, die unterschiedlich schnell durch das Protoplasma dringen. Sofort eindringende Verbindungen sind z. B.: Methyl- und Äthylalkohol, Formaldehyd, Phenol, Antipyren; langsamer dringen ein: Glykol, Acetamid, Glycerin, auch Harnstoff; recht langsam dringt z. B. Erythrin ein.

Overton hat leider nur selten seine Versuchsmethodik genauer erörtert. 1895 erfährt man nur, daß er für seine Bestimmungen der Permeabilität unter

anderem osmotische Methoden verwendete und sowohl pflanzliche wie tierische Zellen untersucht hat. Dieser Umstand hat in der Folge das Mißtrauen gegen Overtons Ergebnisse nicht gerade abgebaut. Andererseits fiel Overton schon hier etwas auf, daß ihn schließlich berühmt machte, nämlich (S. 185):

„... daß unter den schnell in die lebende Zelle eindringenden Verbindungen eine größere Anzahl unserer wirksamsten physiologischen und arzneilichen Präparate gehören, so z. B. sämtliche mir bekannten allgemeinen Anästhetica, mehrere Narcotica und Hypnotica...“

Eine andere Frage war natürlich die, warum nun eigentlich manche Verbindungen schnell und andere langsam permeieren. Hier hatte Overton 1895 nur eine sehr ungefähre Vorstellung über den Zusammenhang zwischen der Struktur einer Verbindung und ihrer Permeationsgeschwindigkeit. Er dachte etwa, daß die Verdichtung der Materie, nämlich beim Übergang von flüssigen zu festen Verbindungen die Permeation verlangsamt.

Daß Overton sich nun nicht ganz und gar physikalisch-chemischen Überlegungen widmete, zeigt ein Absatz auf S. 191/192. Hier schreibt er:

„Zunächst möchte ich hervorheben, daß wir in denjenigen Verbindungen, deren gelöste Moleküle die lebende Plasmahaut so schnell durchdringen, daß die Konzentration der die Zelle umgebenden Lösung und diejenige der Imbibitionsflüssigkeit der Zelle nach kürzester Zeit im Gleichgewicht stehen, ausgezeichnete Mittel besitzen um die Eigenschaften des Protoplasmas der verschiedenen tierischen Gewebezellen sowohl unter sich, wie mit denjenigen des Pflanzenprotoplasmas zu vergleichen“.

Am Ende der Arbeit von 1895 finden sich zwei Beispiele, die in besonders schöner Weise demonstrieren, wie genial Overton experimentierte und wie klar er seine Ergebnisse auf Fragen der allgemeinen Biologie übertrug. Zunächst geht es darum den Zellsaft von Pflanzenzellen zu einem guten Teil durch Glycerin zu ersetzen, um dann noch Aussagen über den Bau der Zellwand zu machen. Overton sagt auf S. 196/197:

„Zu dem Zwecke bringt man z. B. Algen in eine verdünnte Glycerinlösung, die, wie schon früher mitgeteilt, durch die Plasmahaut langsam hindurchtritt. Die Konzentration des Glycerins wird so gewählt, daß sie gerade noch keine Plasmolyse bewirkt; darauf läßt man die Lösung in einem offenen Gefäß sich so langsam konzentrieren, daß die Konzentration des Glycerins in der Aussenflüssigkeit diejenige im Zellsaft stets nur wenig übertrifft. In solcher Weise gelingt es, ohne dass Plasmolyse jemals eintritt und ohne dass die Lebensthätigkeit der Alge Einbusse erleidet, die Konzentration des Glycerins bis über 10 p. c. zu steigern; gegen 15 p. c. hin wird die Kohlensäurezerersetzung bedeutend herabgesetzt und die Plasmaströmung langsamer; gegen 20 p. c. gehen Kohlensäurezerersetzung und Plasmaströmung auf ein Minimum zurück und bei etwas höheren Konzentrationen tritt vollständige Narkose ein; aber selbst bei einer Konzentration des Glycerins von über 50 p. c. bleiben die osmotischen Eigenschaften der Plasmahaut zunächst unverändert. Bringt man nun die Alge plötzlich in reines Wasser, so wird die Zellmembran durch den enormen osmotischen Druck des Zellsaftes augenblicklich zersprengt. Indem man diejenige Konzentration des Glycerins im Zellsaft bestimmt, welche gerade noch hinreicht, um beim Überführen der untersuchten Zelle in reines Wasser ein Zerreißen der Zellmembran zu bewirken, kann man die absolute Festigkeit der betreffenden Membran gegen einen hydrostatischen Druck berechnen. Durch Bestimmung der Stelle der Membran, an welcher das Zerreißen stattgefunden hat und der Richtung der Riss-

linien ergeben sich noch weitere Aufschlüsse über die mechanischen Eigenschaften der Membran. Die Feststellung dieser Eigenschaften ist für die Theorie des Membranwachstums von nicht geringer Bedeutung.“

Auf Seite 198 schreibt Overton über ein ganz anderes Problem. Auf Grund der Ergebnisse seiner Permeabilitätsversuche bezweifelt er hier die damals noch allgemein anerkannte Baeyer'sche Formaldehydhypothese der Photosynthese:

„Bekanntlich hat vor längerer Zeit der berühmte Chemiker A. Baeyer die Hypothese aufgestellt, dass als erstes Produkt bei der Kohlenstoffassimilation Formaldehyd gebildet werde und dass aus diesem durch Polymerisation Zucker entstehe. Diese Hypothese findet man auch in den meisten Lehrbüchern der Botanik angeführt und von rein chemischer Seite könnte zu ihrer Unterstützung dienen, dass in letzter Zeit durch die Arbeiten von E. Fischer der sichere Nachweis erbracht worden ist, dass aus Formaldehyd durch Polymerisation echte Zuckerarten entstehen können. Nun haben wir aber gefunden, dass Formaldehyd sofort durch die lebende Plasmahaut ein- und austreten kann; es müsste also Formaldehyd, wenn derselbe wirklich z. B. in einer Algenzelle durch den Assimilationsprozess gebildet würde, sofort in das umgebende Wasser austreten, es wäre denn, dass im gleichen Moment, in welchem derselbe entsteht, er in eine andere, nicht exosmierende, Verbindung umgewandelt wird. Versuche haben mir im Übrigen gezeigt, dass selbst in einer Verdünnung von 1 : 25000 Formaldehyd bei Algen die Kohlensäurezerersetzung auf zirka ein Viertel der normalen Grösse herabsetzt und dass selbst in Verdünnung von 1 : 50000 die Geschwindigkeit dieses Vorgangs sehr deutlich abnimmt. Wenn durch diese Betrachtungen und Versuche jene Hypothese nicht völlig widerlegt wird, so scheint sie mir dadurch doch sehr unwahrscheinlich geworden zu sein.“

Overton war sich übrigens immer im klaren darüber, daß die Permeabilitätsphänomene die er studierte eine passive Permeation betrafen. Er unterschied davon streng die aktive Aufnahme, die von ihm als *adenoide Tätigkeit* bezeichnet wurde. Besonders betont ist dieser Unterschied in einer 1896, ebenfalls in der Züricher naturforschenden Gesellschaft, erschienenen Publikation. In dieser Arbeit finden sich auch die ersten näheren Angaben über den Zusammenhang zwischen der Struktur und der Permeationsgeschwindigkeit der Moleküle. Overton sagt, daß die Fähigkeit einer gelösten Verbindung in den Protoplast einzudringen jedenfalls von der chemischen Konstitution abhängt und schreibt dann auf S. 392/393:

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

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

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

Sind in einer Verbindung mehrere verzögernde Atomgruppen vorhanden, so nimmt die Grösse der verzögernden Wirkung mit der Anzahl dieser Gruppen in einer raschen geometrischen Progression zu.“

Man liest, daß Overton diese Befunde auf Grund mehrerer tausend Versuche erhoben hat, er vertröstet aber den Leser, der Genaueres über Objekte und Versuchsmethodik wissen will, wieder auf eine geplante ausführliche Arbeit unter dem Titel „Beiträge zur Physiologie der pflanzlichen und tierischen Zelle“. Sie ist nie erschienen und auch seine bedeutendste Arbeit (wenn man vom Buch über die Narkose absieht) ist bloß eine erweiterte Wiedergabe eines Vortrages, den er am 31. Oktober 1898 gehalten hat.

Der 1899 in den Vierteljahrsschriften der Züricher Gesellschaft gedruckte Vortrag trägt den Titel „Ueber die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie“. Overton unterscheidet zunächst vier Gruppen verschieden schnell permeierender Verbindungen, nämlich schnell eindringende (z. B. Alkohol), etwas langsamer eindringende (z. B. Glykol), langsamer eindringende (z. B. Glycerin, Harnstoff) und endlich kaum merklich eindringende wie die Hexosen aber auch die Salze. Auf Seite 106 formuliert dann Overton in aller Klarheit und mit der ihm immer eigenen Brillanz des Ausdrucks die Konzeption der berühmten Lipoidtheorie:

„Man hat das osmotische Verhalten des lebenden Protoplasts mit demjenigen einer Niederschlagsmembran verglichen, ja die Grenzschichten des Protoplasts geradezu als Niederschlagsmembranen gedeutet, eine Hypothese, welcher ich ebenfalls lange Zeit zuneigte. Seit etwa drei Jahren ist mir indessen diese Hypothese immer weniger wahrscheinlich geworden und ich bin immer mehr zu der Vermutung geführt worden, dass die eigentümlichen osmotischen Eigenschaften der lebenden Protoplasten auf Erscheinungen der „ausgewählten Löslichkeit“ zurückzuführen sind, eine Vermutung, die mir im Laufe der Zeit fast zur Gewissheit geworden ist.

Es fiel mir nämlich schon frühzeitig auf, dass alle solche Verbindungen, welche in Aether, fetten Oelen und ähnlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind, resp. leichter löslich sind als in Wasser, denn hierauf kommt es hauptsächlich an, durch den lebenden Protoplast mit grösster Schnelligkeit eindringen, während für solche Verbindungen, welche zwar in Wasser leicht, in Aethyläther oder fettem Oel gar nicht oder nur sehr wenig löslich sind, der Protoplast nicht merklich oder nur äusserst langsam durchlässig ist.

Bei der weiteren Verfolgung des Gegenstandes zeigte es sich, dass, wenn man von einer relativ langsam eindringenden Verbindung ausgehend, solche Substitutionen an dem Molekül vornimmt, dass die Löslichkeit in Aether, fettem Oele etc. zunimmt, diejenige in Wasser aber abnimmt, zugleich die Schnelligkeit des Durchtritts durch den lebenden Protoplast erhöht wird.“

Von dieser Lipoidtheorie führt der direkte Weg zu Overtons Narkosetheorie. Hier ist aber zunächst eine Schlußfolgerung von zentralem Interesse, die Overton aus den Ergebnissen seiner Permeabilitätsuntersuchungen für die Struktur der für den Stoffdurchtritt maßgebenden Plasmahautschichten zog:

„Wenn durch diese und zahlreiche andere Erfahrungen, auf die ich jetzt nicht eingehen kann, es mir sehr wahrscheinlich geworden ist, dass die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle dadurch bedingt sind, dass die Grenzschichten des Protoplasts von einer Substanz imprägniert sind, deren Lösungsvermögen für verschiedene Verbindungen mit denjenigen eines fetten Oels nahe übereinstimmt, so ist es eine ganz andere Frage, gerade was für eine Substanz diese sein möge.

Ein gewöhnliches, fettes Oel wird die Substanz schwerlich sein können; denn es lassen sich z. B. Algenfäden tagelang in einer circa 2 p. m. Lösung von sekundärem Natriumkarbonat (Na_2CO_3) halten, ohne dass eine Schädigung derselben

eintritt; eine solche Lösung müsste verseifend einwirken, wenn das Imprägnationsmittel ein fettes Oel wäre.

Nach vielem Nachdenken neige ich immer mehr zu der Vermutung, dass das Cholesterin oder eine cholesterinartige Verbindung (etwa ein Cholesterinester), resp. ein Gemisch solcher Verbindungen die imprägnierenden Substanzen sein dürften. Es wäre übrigens sehr wohl denkbar, dass Lecithin und in gewissen Fällen fettes Oel ebenfalls beteiligt sind, indem das Cholesterin denselben etwelchen Schutz vor der Verseifung gewähren dürfte.“ (S. 109/110)

Diese Sätze sind ganz unzweifelhaft ein Beginn der Membrankunde, in gewisser Weise vielleicht sogar eine Art allerfrühester Molekularbiologie, jedenfalls aber der erste Ansatz zu einer Erforschung biologischer Strukturen mit indirekten Methoden.

Wie erwähnt, entbehrt auch diese bedeutende Arbeit näherer methodischer Erörterungen. Auch ein für die Lipoidtheorie so wichtiger Punkt, nämlich die Löslichkeit der Stoffe in „fetten Ölen, Äther“ wie Overton schreibt, wird nur gestreift. Doch findet sich gerade darüber Genaueres in seinem einzigen ausführlichen Werk, dem berühmten Buch „Studien über die Narkose“, das 1901 bei Fischer in Jena erschienen ist. In diesem Buch mit dem Untertitel „Ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie“ zeichnet Overton übrigens noch als „Privatdocent der Biologie und Assistent der Botanik an der Universität Zürich“. Hier finden sich nun genauere Angaben über die Bestimmung der Teilungskoeffizienten (heute Verteilungskoeffizient genannt). Denn auf die *Verteilung* des Stoffes in einem System Wasser/fettartige Modellsubstanz also Wasser/lipophile Phase kommt es an. Je höher dieser Koeffizient zugunsten der Lipophase ist, desto schneller permeiert nach Overton eine Substanz. Overton hat ursprünglich Äther als Modellsubstanz genommen, weil sich damit leicht arbeiten lässt, hat aber dann auch schon Olivenöl verwendet, welches später in Collanders finnischer Schule eine so große Rolle spielte. Zur Methode der Bestimmung der „Theilungskoeffizienten“ schreibt Overton auf S. 61/62:

„Ist das Narcoticum fest, in Wasser nicht zu wenig löslich und bei Zimmer-temperatur nicht merklich flüchtig, so verfährt man in der Weise, dass man eine wässrige Lösung der Verbindung von bekannter Concentration herstellt, worauf man zu einem bestimmten Volumen dieser Lösung ein ebenfalls abgemessenes Volumen des zweiten Lösungsmittels (das in dem ersten Lösungsmittel nicht merklich löslich sein sollte) zusetzt. Es werden darauf die beiden Lösungsmittel längere Zeit hindurch kräftig durch einander geschüttelt und dann in Ruhe gelassen, bis sie sich vollständig getrennt haben. Hierauf bestimmt man die Concentration des Narcoticums in der wässrigen Lösung zum zweiten Mal, indem man bei einer abgemessenen Menge derselben, je nach der leichteren oder schwereren Flüchtigkeit bei 100° C. und je nach der geringeren oder grösseren Löslichkeit in Wasser, das Wasser abdampft oder in einem Exsiccator entfernt und den festen Rückstand abwägt. Hat man gleiche Volumina der wässrigen Lösung und des zweiten Lösungsmittels bei dem Theilungsversuche mit einander geschüttelt, so ist der Theilungskoeffizient gleich der Differenz der Zahlenwerthe der Concentrationen (in Wasser) vor und nach dem Schütteln mit dem zweiten Lösungsmittel, dividirt durch die Concentration (in Wasser) nach dem Schütteln.“

An der Entwicklung der Narkosetheorie hat Overton besonderen Anteil. Allerdings hat gleichzeitig mit Overton der Marburger Pharmakologe Hans

Horst Meyer, offenbar völlig unabhängig, fast gleichartige Vorstellungen entwickelt. Auch er bestimmte Verteilungskoeffizienten und auch er sah, daß eine hohe Löslichkeit in den Cholesterinen oder Lecithinen der Plasmahautschichten (wie sich beide Forscher ausdrückten) die Eigenschaft aller guten, schnell wirkenden Narkotika sei.

Man spricht jetzt von der Meyer-Overtonschen Narkosetheorie, doch hat Overton wie erwähnt, wohl die größere Bedeutung. Er hat nicht nur seine Ideen, zumindest in Ansätzen, schon viel früher entwickelt sondern auch viel extensiver experimentiert. Overtons Ergebnisse sind auch allgemein biologisch wichtiger. Er hat mit vielen Zellsorten, pflanzlichen und tierischen gearbeitet, während Meyer sich auf wenige Standardorganismen beschränkte. Einige Sätze aus der Zusammenfassung der „Narkosetheorie“ mögen Overtons wesentliche Erkenntnisse zeigen:

„Alle Narcotica, ob indifferente oder basische, dringen mehr oder weniger leicht in die unversehrten Pflanzen- und Thierzellen ein, die grosse Mehrzahl derselben ausserordentlich schnell. Ebenso können sie aus den lebenden Zellen leicht wieder heraustreten, sobald die Concentration des Narcoticums in dem umgebenden Medium erniedrigt wird.

Die indifferenten Narcotica wirken in erster Linie in der Weise, dass sie in die lecithin- und cholesterinartigen Bestandtheile der Zellen übergehen und hierdurch den physikalischen Zustand dieser „Gehirn-Lipoide“ („Plasma-Lipoide“) so verändern, dass sie entweder selbst ihre normalen Functionen innerhalb der Zelle nicht mehr vollziehen können oder störend auf die Functionen anderer Zellenbestandtheile wirken.

Die narcotische Kraft eines indifferenten Narcoticums ist ganz vorwiegend bestimmt durch die Grösse seines Theilungscoefficienten zwischen Wasser (resp. den wässerigen Säften des Organismus) und den Gehirn-Lipoiden (Plasma-Lipoiden) als Lösungsmittel.

Die stärksten Narcotica sind die Verbindungen, die gleichzeitig eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser mit einer sehr hohen Löslichkeit in Aether, Olivenöl oder strenger in den „Gehirn-Lipoiden“ combiniren.“

Die Lipoidtheorie sah sich bald einer größeren Schar von Zweiflern ausgesetzt. Daran trug Overtons flüchtige Art zu publizieren sicher große Schuld. Ruhlands Ultrafiltertheorie vertrat schließlich sogar einen völlig entgegengesetzten Standpunkt und meinte, allein die Größe der Moleküle sei maßgebend für die Geschwindigkeit der Permeation.

Es war so zunächst fast allein Collanders Verdienst, Overtons Bedeutung etwa ab der Mitte der Zwanzigerjahre wieder ins rechte Licht zu setzen. Overton selbst hat sich nie auf Kontroversen mit seinen Gegnern eingelassen und auf Angriffe nie geantwortet. Der Grund liegt vielleicht in seiner Überzeugung recht zu haben, sicher aber zum guten Teil in seiner wenig guten Gesundheit, die seine Arbeitskraft wesentlich beeinträchtigte und wohl auch dazu führte, daß sein geplantes großes Werk über die Zellpermeabilität immer wieder aufgeschoben wurde und schließlich nie erschien.

Man würde Overton nicht gerecht werden, sähe man seine Bedeutung nur in seinen Permeabilitätsarbeiten. Er hat darüber hinaus ja auf sehr verschiedenen Gebieten der Biologie gearbeitet. Er begann als Algologe und dissertierte über die Kopulation von *Spirogyra*, arbeitete dann über *Volvox* und *Chara*, schließlich genetisch über Reduktionsteilung. Er publizierte über Anthokyan und widmete sich später der Physiologie der Muskel- und Nervenzellen. Um

1900 untersuchte er die osmotischen Eigenschaften der Muskelfasern, die ihn deshalb besonders interessierten, weil bei diesen wegen des ungleich kleineren Gehaltes an „freiem Wasser“ die osmotischen Phänomene viel weniger ausgeprägt sind als bei Pflanzenzellen. Hier sah er nun, daß die Muskelfasern in einer dem Blut isotonischen Saccharoselösung ihre Erregbarkeit nach und nach verloren. Gleiches beobachtete er in Lösungen anderer Anektrolyte. Dann aber machte er eine bedeutende Entdeckung, indem er fand, daß die Zugabe von Kochsalz oder anderen Na-Salzen die Erregbarkeit der Muskelfasern wiederherstellte. Für Overton war diese Beobachtung umso erstaunlicher, als er als Botaniker ja wußte, daß Pflanzen Natrium nicht brauchen. Für uns erstaunlich aber ist, was er in seinem zweiten Beitrag zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie“ 1902 in Pflügers Archiv zu dieser Beobachtung sagt und welche Hypothese er dazu aufstellt:

„Dass zwar die Muskelfasern für die Salze der Alkalien und Erdalkalien, resp. für deren Ionen, nicht in demselben Sinne durchlässig sind, wie etwa für Alkohol, für Glycerin oder für Harnstoff, unterliegt keinem Zweifel; damit ist aber nicht gesagt, dass diese Muskelfasern zu allen Zeiten und unter allen Umständen für diese Salze undurchgängig sind... Man könnte sich ganz wohl vorstellen, dass in einer bestimmten Phase der Latenzzeit oder des eigentlichen Contractionsvorganges eine solche Aenderung der Oberfläche des Sarkoplasmas stattfindet, dass die Fasern während eines gewissen (wahrscheinlich äusserst kurzen) Zeitraumes für Natrium- und Kaliumionen durchlässig werden“.

Mit diesen wenigen Worten drückte Overton das Fundament einer Theorie aus, die fast 50 Jahre später in England von Hodgkin, Huxley und Katz mit viel moderneren Hilfsmitteln präziser erarbeitet wurde und wofür Hodgkin und Huxley den Nobelpreis bekamen. Overtons Vorahnung der Natriumpumpe und des Millisekunden-Aktionspotentials ist heute aber fast vergessen.

Overtons Lebenswerk ist rein zahlenmäßig klein — er schrieb nur etwa 25 Publikationen. Aber kaum besser als in seinem Fall sieht man, daß Qualität und Quantität nicht dasselbe sind. Collander schrieb einmal, daß: „... Overton had a striking intuitive ability to recognize the great, fundamental problems and to see how they should be solved“. Overton gehörte, wie Horrobin sich ausdrückt, zu jenen Wissenschaftlern, die zu Gedankensprüngen mit kreativer Einsicht befähigt sind, Wissenschaftler, die so selten sind wie große Künstler.

In vielen Zügen, nicht so sehr in seiner sparsamen Publikationstätigkeit, als in seiner zurückhaltenden Art gegenüber Angriffen ist Overton seinem entfernten Verwandten Darwin recht ähnlich. Aber anders als bei Darwin ist Overtons Werk im wesentlichen doch nur eine Sammlung, freilich genialer, Skizzen und Entwürfe, Dinge die er selbst nie vollendete, die aber ungemein fruchtbar auf Zeitgenossen und viele spätere Forscher in Biologie und Medizin wirkten. Lothar Hofmeister berichtete einmal von einem Separatum das Collander an Höfler in Wien sandte. Es war vielleicht der Nachruf für Overton aus dem Jahre 1933. Darauf schrieb Collander als Motto Schillers Worte:

Wie doch ein einziger Reicher so viele Bettler in Nahrung setzt.
Wenn die Könige baun haben die Kärner zu tun!

LITERATUR

- BÄRLUND, H., 1929: Permeabilitätsstudien an Epidermiszellen von *Rhoeo discolor*. Acta bot. fenn. 5: 1—117
- COLLANDER, R., 1962/63: Ernest Overton (1865—1933): a Pioneer to remember. Leopoldina (3) 8/9: 242—254
- KLEBS, K., 1887: Beiträge zur Physiologie der Pflanzenzelle. Ber. Dtsch. Bot. Ges. 5: 181—188
- MEYER, H. H., 1899: Zur Theorie der Alkohalnarkose. I. Mitt. Welche Eigenschaften der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? Arch. exper. Pathol. Pharmacol. 42: 109—118
- OVERTON, E., 1895: Über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzelle. Vierteljahrsh. Naturforsch. Ges. Zürich 40: 159—201
- 1896: Über die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxikologie und Pharmakologie (mit besonderer Berücksichtigung der Ammoniak- und Alkaloide). ebenda 41: 383—406 (auch in Zeitschr. physik. Chemie 22, 189—209, 1897)
- 1899: Über die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie. ebenda 44: 88—135
- 1902: Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. II. Mittheilung. Über die Unentbehrlichkeit von Natrium- (oder Lithium-) Ionen für den Contractionsact des Muskels. Pflügers Archiv ge. Physiologie 42: 346—386
- DE VRIES, H., 1871: Sur la permeabilité du protoplasma des betteraves rouges. Archives Néerlandaises VI, 117
- 1889: Ueber die Permeabilität der Protoplaste für Harnstoff. Bot. Zeitung 47: 309—315, 325—334