

# Die Gerinnung des Faserstoffs, Alkalialbuminates und Acidalbumins verglichen mit der Gerinnung der Kieselsäure.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserl.  
Universität zu Dorpat



öffentlichen Vertheidigung bestimmt

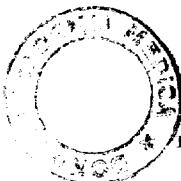
von

**Woldemar Kieseritzky.**



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. H. Meyer. -- Prof. Dr. F. A. Hoffmann. -- Prof. Dr. A. Schmidt.



Dorpat.

Druck von H. Laakkmann's Buch- und Steindruckerei.

1882.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 27. Mai 1882.

Nr. 230.

Decan: Hoffmann.

MEINEM ONKEL

AUGUST OBERLEITNER

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET.



Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Alexander Schmidt, sage ich für die liebenswürdige Hülfe, die er mir bei den vorliegenden Untersuchungen in reichem Masse hat zu Theil werden lassen, meinen innigsten Dank.



Im Verlaufe seiner Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, gelang es Prof. A. Schmidt in manchen Punkten wesentliche Uebereinstimmungen aufzudecken zwischen diesem Vorgange und den bekannten Gerinnungerscheinungen bei gewissen anorganischen Colloidsubstanzen, als deren Repräsentant die colloidale Kieselsäure angesehen werden kann.

Zuerst ergab sich, dass in den natürlichen sowohl, als in den künstlichen Lösungen des Substrates der Faserstoffgerinnung trotz der Hinzufügung von Fibrinferment keine Fibrinausscheidung eintrat, wenn dieselben durch Dialyse vorher ihres Salzgehaltes beraubt worden waren. Weiter zeigte sich aber, dass in solchen salzfreien Lösungen des Substrates der Faserstoffgerinnung das Ferment doch eine eigenthümliche Einwirkung auf das globulinartige Gerinnungssubstrat besitzt, durch welche aus demselben eine Substanz entsteht, welche, wie die colloidale Kieselsäure, durch Zusatz kleiner Mengen von Neutralsalzen gerinnt, d. h. in relativ unlöslicher Gestalt, als Fibrin, ausgeschieden wird. In Uebereinstimmung mit den bekannten Erscheinungen bei der Kieselsäure unterscheidet A. Schmidt demnach auch zwischen einer löslichen und unlöslichen Modification des Faserstoffes, von welchen die erstere das fermentative Umwandlungsproduct des globulinartigen Gerinnungssubstrates darstellt, die letztere aber durch die „pectisirende“ Wirkung der Salze aus der ersten entsteht. Unter gewöhnlichen Bedingungen hat das fermentative Umwandlungsproduct

keinen dauernden Bestand, weil dasselbe, nachdem es entstanden, durch den natürlichen Salzgehalt der betreffenden Körperflüssigkeiten sofort in die unlösliche Modification d. h. in gewöhnlichen Faserstoff übergeführt wird. A. Schmidt giebt aber verschiedene Methoden an, durch welche es ermöglicht wird eine dauernde Lösung des fermentativen Umwandlungsproductes herzustellen, ja dasselbe sogar ohne Ueberführung in die unlösliche Modification aus derselben auszuscheiden.<sup>1)</sup>

Aronstein fand, dass durch Dialyse ihres Salzgehaltes beraubte Albuminlösungen durch Kochen nicht mehr coagulirt wurden, die Flüssigkeit wurde nur mehr oder weniger opalisirend, und gewann dadurch ein Merkmal, das characteristisch ist für die Lösungen der colloidalen Kieselsäure; wie A. Schmidt später zeigte, hinterliessen diese opalisirenden Lösungen der Hitzemodification des Albumins beim Trocknen im Vacuum einen Rückstand, welcher in Wasser absolut unlöslich war, wie das Gleiche ja auch von der colloidalen Kieselsäure gilt. Um die Hitzemodification des Albumins durch Salze zu coaguliren, musste die Lösung jedoch nach dem Salzzusatz erwärmt werden. Hier findet sich demnach ein Unterschied zwischen der Gerinnung des Albumins und der Kieselsäure, derselbe ist jedoch nur gradueller Art. Die letztere wird durch einen Salzzusatz schon bei gewöhnlicher Temperatur pectös gemacht, aber diese Wirkung des Salzes wird, wie wir sehen werden, durch Erwärmen in hohem Grade beschleunigt, so dass sie beim Kochen momentan eintritt; die Hitzemodification des Albumins dagegen scheint durch die Salze eben nur bei höheren Temperaturgraden pectisirt werden zu können.

---

1) A. Schmidt. Die Lehre von den fermentativen Gerinnungerscheinungen in den eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten Dorpat 1876. p. 39—40.

Aronstein fand ferner, dass dialysirte Albuminlösungen auch durch Alkohol nicht coagulirt, sondern nur opalisirend gemacht werden. Auch diese opalisirenden alcoholschen Flüssigkeiten schieden bei Salzzusatz das Eiweiss in unlöslicher Gestalt aus und zwar schon bei gewöhnlicher Temperatur.

Diese Analogien mit der Kieselsäuregerinnung weiter zu verfolgen war die Aufgabe, welcher ich mich, dem Vorschlage des Prof. A. Schmidt folgend, unterzog. Zu diesem Zwecke stellte ich zunächst einige Beobachtungen über die Kieselsäuregerinnung an, über welche ich zunächst berichten will.

---

## I. Die Kieselsäuregerinnung.

Es wird gewöhnlich angenommen, dass die colloidale Kieselsäure für sich die Eigenschaft besitze zu gerinnen, in um so kürzerer Zeit, je concentrirter die Lösung ist und dass dieser Vorgang durch einige Stoffe, wie namentlich durch Neutralsalze in hohem Grade beschleunigt werde; Graham unterscheidet demnach zwischen einer durch die Zeit und einer durch Salze bewirkten Gerinnung.

Die Annahme einer von den Salzen ganz unabhangigen, nur von der Zeit abhängigen Gerinnung der Kieselsäure beruht aber auf der Voraussetzung, dass es möglich sei, durch die gewöhnlichen Methoden wirklich reine, vollkommen salzfreie Lösungen dieser Substanz darzutstellen. Die Richtigkeit dieser Voraussetzung darf aber bezweifelt werden, da schon die Darstellung der colloidalen Kieselsäure, Thonerde u. s. w. Verunreinigung durch Salze bedingt, die auch durch die Dialyse nicht vollkommen beseitigt werden können. Das

bei der Zersetzung des kieselsauren Natrons mittelst Salzsäure entstehende Kochsalz wird bei der Dialyse natürlich nur so lange zum äussern Wasser treten, als die durch den Concentrationsunterschied der Flüssigkeit zu beiden Seiten der Membran dargestellte, das Kochsalz betreffende, endosmotische Kraft grösser ist, als der Widerstand der Membran. Mit dem Moment, wo sie ihr gleich geworden ist, muss die Di- osmose des Salzes aufhören. Es ist klar, dass die Beschaffenheit der Membran in Hinsicht auf Dicke und Dichte von dem grössten Einfluss auf den Zeitpunkt dieses Aufhörens der Dialyse resp. auf die Salzmenge sein wird, welche unter allen Umständen die Membran nicht mehr durchdringen kann,

Ich habe versucht diese rückständigen Salzmengen für verschiedene Membranen zu bestimmen und zwar für ein sehr dickes Pergamentpapier, für ein äusserst dünnes<sup>1)</sup> und für eine dünne Collodiumscheidewand; die letztere gewann ich, indem ich passend zugeschnittene Stücke entleimten de la Rue'schen Wechselsformularpapieres mit einer aetherischen Collodiumlösung von 0,05 % benetzte, und dann an der Luft trocknete.

Die Dialysatoren, welche ich mit diesen drei Membranen herstellte, besassen einen Durchmesser von 160 Mm. In jeden derselben wurden 50 Ccm. Kochsalzlösung gebracht. Die Dicke der Flüssigkeitsschicht im Dialysator berechnet sich demnach auf nur 2,5 Mm. Das als äussere Flüssigkeit dienende destillirte Wasser hatte ein Volumen von 5 bis 600 Ccm. und wurde alle zwei Stunden, mit Ausnahme der Nachtstunden, erneuert.

Nach fünftägiger Dialyse wurden die Dialysatoren ihres Inhalts entleert, sorgfältig ausgespült, die dialysirten Flüssigkeiten mit dem zugehörigen Spülwasser in kleinen

---

1) Da es nicht möglich war, die Fabrik, aus welcher das dünne Pergamentpapier bezogen war, zu ermitteln, lege ich ein Stück als Probe bei.

Porcellanschalen eingedampft, der für das Auge nicht wahrnehmbare Rückstand in einem Gemenge von 5 Ccm. Wasser mit 1 Ccm. 30-fach verdünnter starker Salpetersäure unter gelindem Erwärmen aufgenommen, durch eine mit salpetersaurem Silberoxyd angestellte Opalescenzprobe der Chlorgehalt dieser Lösung ermittelt und hiernach die entsprechende Kochsalzmenge berechnet.

Zu diesem Zwecke stellte ich mir durch steigende Verdünnung von Normalsalzsäure eine Reihe von funfzehn Vergleichspräparaten her, welche mit dem Verdünnungsverhältniss 1 : 500 anfing und mit dem Verhältniss 1 : 100000 endete. Von diesen Vergleichspräparaten wurden je 5 Ccm. in zu diesem Zwecke ausgesuchte Reagirgläser von sehr grossem, aber möglichst gleichem Durchmesser gebracht, dann gleichfalls ein Zusatz von 1 Ccm. 30fach verdünnter Salpetersäure gemacht und zuletzt 1 Ccm. einer stark verdünnten Lösung von salpetersaurem Silberoxyd hinzugefügt; letzteres geschah nun auch mit den drei aus den Dialysatoren stammenden Proben. Nachdem sich nach Verlauf von ca 10 Minuten die Opalescenz zu voller Stärke entwickelt hatte, liess sich leicht ermitteln zwischen welche von den Vergleichspräparaten die zu untersuchende Flüssigkeit in Hinsicht auf die Stärke der Opalescenz fiel; dieselbe wurde alsdann in einen Haematinometer gegossen, diejenige unter den Vergleichsflüssigkeiten, welche die nächst stärkere Opalescenz zeigte in einen zweiten und nun die letztere mit gemessenen Wassermengen so lange verdünnt, bis beide Flüssigkeiten in Hinsicht auf Opalescenz einander gleich erschienen. Da nun das Volumen und der Chlorgehalt der Vergleichsflüssigkeit bekannt war, ebenso das Volum der zu untersuchenden Lösung, so liess sich auch leicht berechnen, wie viel Chlor, beziehungsweise Kochsalz die letztere enthielt.

Auf diese Weise stellte sich heraus, dass von dem in 50 Ccm. gesättigter Lösung enthaltenen Kochsalz im Dialysator zurückgeblieben waren:

1) bei Anwendung des dünnen Pergamentpapieres 0,000125 gr. oder — auf das ursprüngliche Salzvolumen bezogen — 0,000250 %.

2) bei Anwendung des Collodiumpapieres 0,000604 gr. oder 0,001208 %.

3) bei Anwendung des dicken Pergamentpapieres 0,003050 gr. oder 0,00610 %.

Das Collodium hielt also beinahe 5 und das dicke Pergamentpapier beinahe 25 Mal mehr Kochsalz im Dialysator zurück, als das dünne Pergamentpapier, mit welchem ich alle weiteren Versuche angestellt habe. Man sieht von welch bedeutendem Einfluss die Scheidewand auf die Dialyse ist und dass es wohl kaum räthlich sein dürfte das Verfahren von Haas anzuwenden, welcher seine Scheidewände von Pergamentpapier noch mit einer Schicht geronnenen Eiweisses bedeckte, um seine Eiweisslösungen, die er durch Dialyse von den Salzen reinigen wollte, vor Verlusten zu schützen, in der Meinung dadurch dem Durchtritte der Salze kein Hinderniss zu bereiten<sup>1)</sup>

Da alle sog. colloidalen Substanzen mehr oder weniger der Diosmose fähig sind und die dialytische Trennung derselben von den krystalloiden Stoffen nur auf der ungleichen Geschwindigkeit, mit welcher sie die Membranen passiren, beruhen kann, so ist klar, dass gerade der entgegengesetzte Weg der richtige ist; man wird um so eher zum Ziele gelangen, je weniger Widerstände die Membran der Diosmose bietet, je dünner die Schicht im Dialysator, je grösser das Volum

1) H. Haas. Ueber das optische und chemische Verhalten einiger Eiweisssubstanzen, insbesondere der dialysirten Albumine. Pflügers Archiv Bd. XII. pag 387.

des äussern Wassers ist und je häufiger man das letztere wechselt, d. h. je grössere Verluste man an derjenigen Substanz erleidet, deren Reinigung von krystalloiden Beimengungen eben bezweckt wird.

In einem vierten, mit dem dünnen Pergamentpapier hergerichteten Dialysator von demselben Durchmesser, wie die drei andern, wurden gleichfalls 50 Ccm. gesättigter Kochsalzlösung gebracht, die Dialyse aber 14 Tage lang fortgesetzt und nun das rückständige Salz durch die Opalesenzprobe bestimmt; ich fand wiederum 0,000125 gr., also gerade soviel wie nach einer fünftägigen Dialyse. In fünf Tagen war also derjenige geringste Concentrationsgrad erreicht, bei welchem der Widerstand der Membran die Wirkung des Concentrationsunterschiedes zwischen innerer und äusserer Flüssigkeit aufhebt; die neun Tage lang weiter fortgesetzte Dialyse hatte gar keinen Effect.

Selbstverständlich haben die durch die Opalesenzprobe gefundenen Zahlen nur die Bedeutung von Näherungswerten; durch Berechnung lassen sich aber aus den nächst stärker und nächst schwächer opalisirenden Vergleichsproben Grenzwerte feststellen, zwischen welchen der gesuchte Werth sich befinden muss und diese Grenzwerte liegen für meine Zwecke einander hinlänglich nahe. So kann ich mit Sicherheit sagen: die im Dialysator nach fünftägiger Dialyse mit dem dünnen Pergamentpapier zurück-gebliebene Salzmenge betrug, wenn auch nicht genau 0,000125 gr., doch jedenfalls weniger als 0,000140 und mehr als 0,000105 gr; ebenso betrug der ungefähr zu 0,000604 gr. bestimmte Salzrückstand in dem mit Collodiumpapier hergerichtetem Dialysator jedenfalls weniger als 0,000842 und mehr als 0,000422 gr. u. s. w. Stellt man sich Vergleichsproben mit noch kleineren Inter-



vallen her, als ich es gethan, so lassen sich diese Grenzwerthe noch bedeutend näher an einander rücken.

Zur Herstellung meiner Kieselsäurelösungen benutzte ich eine Lösung von kieselsaurem Natron (Natronwasserglas), welche 24,50 Gewichts % Kieselsäure enthielt. Die Zersetzung geschah mit dem gleichen Volum concentrirter reiner Salzsäure; um jedoch die durch das gebildete Kochsalz nur zu leicht bewirkte Gerinnung der Kieselsäure bei der Zersetzung des Wasserglases zu hindern, musste ich das letztere mit wenigstens vier Theilen Wasser verdünnen; rechnet man die Salzsäure hinzu, so war das Wasserglas demnach im Verhältniss von 1:6 verdünnt worden. Dabei erwies es sich bei der Mischung als nothwendig, das verdünnte Wasserglas unter Umrühren in die Salzsäure zu giessen, nicht umgekehrt, weil in letzterem Falle nur zu leicht Gerinnungen eintreten, wie auch Maschke bemerkte<sup>1)</sup>. In dieser Weise wurden jedes Mal 100 Ccm. Wasserglass (123 gr.) durch 500 Ccm. verdünnter Salzsäure zersetzt, wobei die Lösung völlig klar und flüssig blieb und in 6 mit dem dünnen Pergamentpapier hergerichtete Dialysatoren zu je 100 Ccm. (5,02 gr. Kieselsäure enthaltend) vertheilt. Die Dialyse währte 5 Tage, der Wasserwechsel fand alle 2 Stunden im Laufe des Tages statt. Nach Beendigung der Dialyse wurden die Dialysatoren in eine untergestellte grosse Porcellanschale durch Losbinden des Pergamentpapieres und vorsichtiges Abziehen desselben an einer beschränkten Stelle der Peripherie des Dialysators entleert, dann das Papier ganz abgenommen und über einer andern Porcellanschale mit Wasser abgespült. Die Gesamtmenge der aus allen sechs Dialysatoren erhaltenen Kieselsäurelösung betrug 995 Ccm., sie enthielt 1,701 %, mithin

1) O. Maschke. Studien über amorphe Kieselsäure und deren Abscheidung aus wässrigen Lösungen. Poggendorff's Annalen der Physik und Chemie, Bd. 147, pag. 90.

im Ganzen 16,310 grm. Kieselsäure (durch Trocknen, Glühen und Wägen bestimmt); im Spülwasser waren im Ganzen enthalten 0,290 gr. Kieselsäure, mithin betrug die Gesamtausbeute 16,600 gr. In die sechs Dialysatoren waren aber mit 100 Ccm. (123 gr.) Wasserglas 30,14 gr. Kieselsäure gebracht worden, der durch den Durchtritt der Kieselsäure selbst durch die Scheidewand bewirkte Verlust betrug also 13,54 gr. oder 44,9 % der trocknen Substanz; ich hatte also viel grössere Verluste erlitten, als Graham<sup>1)</sup> sie angiebt, der wohl mit dickerem Pergamentpapier gearbeitet hat, vier Tage lang dialysirte, das äussere Wasser nicht so häufig wechselte, und das zersetzte Wasserglas in 10 Mm. dicken Schichten in seine Dialysatoren brachte; desto reiner, durfte ich hoffen, waren meine Lösungen, welche stets zwischen 1,6 bis 2,0 % Kieselsäure enthielten.

Die Fähigkeit der Kieselsäure zur Diosmose ist also, an sich betrachtet, gar nicht so gering; verglichen mit derjenigen z. B. des Kochsalzes ist sie allerdings minimal. Vergleichshalber dialysirte ich 100 Ccm einer 4prozentigen Chlornatriumlösung und bestimmte die im Dialyfator nach zweistündiger Dialyse zurückgebliebene Salzmenge; sie betrug nur noch 0,71 gr.; es waren also in dieser kurzen Zeit 3,29 gr. oder 82 % durch die Scheidewand getreten.

Ich schicke nun einige Angaben über das Verhalten meiner Kieselsäurelösungen voraus, ohne damit den Anspruch zu erheben, durchweg Neues zu sagen. Der eigentliche Zweck dieser Angaben ist, Vergleichspunkte für die Gerinnung der Eiweisskörper aufzustellen.

Die Lösungen der colloidalen Kieselsäure opalisierten stets von vornherein sogleich bei der Herausnahme aus

1) Graham. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 121. 1862 pag. 37. Anwendung der Diffusion der Flüssigkeiten zur Analyse.

den Dialysatoren, aber die Opalescenz war immer sehr unbedeutend und nur in sehr dicken Schichten der Flüssigkeit wahrnehmbar; nach wochenlangem Stehen der Flüssigkeit bemerkte man eine deutliche Zunahme der Opalescenz. Nach dem Filtriren durch ein doppeltes Filtrum erschien das Filtrat nicht weniger opalisirend als die Mutterflüssigkeit, hatte aber stets einen kleinen Verlust an Kieselsäure erlitten, im Mittel mehrerer Bestimmungen 6 % der trockenen Substanz.

Bei Betrachtung eines mit einer Sammellinse in der opalisirenden Flüssigkeit erzeugten Lichtkegels mittelst eines Nicol'schen Prismas zeigte sich, dass das Licht polarisirt war; die Opalescenz beruhte also auf in der Flüssigkeit suspendirten Partikeln; dieselben sind aber mikroskopisch, selbst bei der stärksten Vergrösserung, nicht wahrnehmbar. Dies gilt indess nur von den filtrirten Kieselsäurelösungen; in den nicht filtrirten Lösungen findet man nicht selten selbst mit blossem Auge wahrnehmbare Flöckchen. Auch durch Centrifugiren können diese flockigen Ausscheidungen beseitigt werden. Die Centrifuge hat aber nicht den mindesten Einfluss auf die die Opalescenz bedingenden Partikel; selbst nach stundenlangem Centrifugiren bleiben sie gleichmässig in der Flüssigkeit vertheilt. Diese die Opalescenz veranlassenden Partikelchen repräsentieren aber offenbar nur einen sehr kleinen Bruchtheil der in der Flüssigkeit enthaltenden Kieselsäure, so dass der bei Weitem grösste Theil derselben sich in einem Zustande befindet, in welchem er das Licht ungehindert hindurch lässt. Der Grad der Opalescenz entspricht keineswegs immer dem Gehalt der Flüssigkeit an Kieselsäure. Durch Concentriren im luftleeren Raume und darauffolgendes 5—8 stündiges Dialysiren zur möglichsten Herabsetzung des durch das Concentriren

wieder erhöhten relativen Salzgehaltes, stellte ich mir sehr reine Kieselsäurelösungen von 4—5 % her. Dieselben opalisirten immer sehr schwach, andererseits habe ich verdünnte, stark salzhaltige Kieselsäurelösungen, von weniger als 1 % Gehalt, beobachtet, welche sehr stark opalisirten und in diesem Zustande tage- und wochenlang flüssig blieben. Eine concentrirte, sehr reine Kieselsäurelösung kann selbst im pectösen Zustande schwächer opalisiren als eine verdünnte mehr oder weniger stark salzhaltige, die noch flüssig ist. Dies stösst die allgemeine Regel nicht um, dass in einer ~~g e g e b e n e n~~ Kieselsäurelösung, indem sie in den pectösen Zustand übergeht, die Opalescenz zunimmt. Der Gehalt der Kieselsäuregallerte resp. -molecule an gebundenem Wasser ist vielleicht für den Grad der Opalescenz bestimmend.

Ich brachte 15 Ccm. einer Kieselsäurelösung von 2,4 % in ein Cylinderglas, hielt ein in Fünftelgrade getheiltes Normalthermometer mit der Quecksilberkugel in der Flüssigkeit und tauchte das Gefäss in eine mit Chlorcalcium bereitete Kältemischung. Der von der Glaswand ausgehende und zum Centrum fortschreitende Gefrierungsprocess hatte das hier befindliche Thermometer noch nicht erreicht, als dasselbe schon — 0,8° zeigte.

Jetzt wurde das Thermometer herausgehoben und der flüssige Theil aus der Eishöhle in ein Reagensglas gegossen, er blieb flüssig, gerann aber bei Kochsalzzusatz, enthielt also gelöste Kieselsäure. Dieselben Resultate erhielt ich bei Versuchen, die ich mit einer 1,79 % igen Kieselsäurelösung unter denselben Bedingungen anstellte, das Thermometer sank auf — 0,6°. Der bei dieser Temperatur abgegossene flüssige Theil enthielt 1,7 % Kieselsäure, gerann ebenfalls bei Kochsalzzusatz; sich selbst überlassen blieb er aber flüssig. Der Gefrierpunkt der Kieselsäurelösung lag demnach je nach

der Concentration unter — 0,8° resp. unter — 0,6°. Eine That-  
sache, welche dafür spricht, dass der grösste Theil der Kie-  
selsäure sich wirklich in gelöstem Zustande befindet. Der  
undurchsichtige harte Eisklumpen schien, als die Temperatur  
0° wieder überschritt, gar nicht schmelzen zu wollen, statt  
seiner fand sich ein Gallertklumpen vor, so dass es gerade  
so aussah, als habe sich das Eis in die Gallerte verwandelt.  
Die Kieselsäurelösung wird also entweder beim Gefrieren,  
oder beim Wiederaufthauen pectös; die Undurchsichtigkeit  
des Eises spricht vielleicht für das Erstere. In einer gefro-  
renen Kieselsäurelösung von 1,7 % fand sich beim Wieder-  
aufthauen die Kieselsäure mehr in Klumpen und Flocken  
ausgeschieden vor.

Aufkochen übte weder auf Lösungen von 1—2 %,  
noch auf solche von 4—5 %, die ich mit Hilfe des Vacuums  
mir hergestellt hatte, den mindesten Einfluss aus.

Beim Abdampfen in der Wärme verhält sich die Kie-  
selsäurelösung je nach ihrer Concentration und ihrem Salz-  
gehalt verschieden. Eine concentrirte Lösung (von etwa  
2—3 %) lässt sich in der Dampfhitze nicht sehr viel höher con-  
centriren, weil sie unter Mitwirkung der beigemengten Salz-  
reste und der andauernden Dampfhitze sehr bald zu einer  
zusammenhängenden Gallerte gesteht. Uebrigens stellt, wie  
bekannt, neben der Wärme die Concentration selbst eine die  
Coagulation begünstigende Ursache dar. Es scheidet sich  
aber schon, bevor die ganze Masse coagulirt, ein Theil der-  
selben auf der Oberfläche der Flüssigkeit und an den Wän-  
den des Gefässes aus. Sehr verdünnte Kieselsäurelösungen  
(unter 1 %) scheiden, auch wenn sie mit der grösstmöglichen  
Sorgfalt durch die Dialyse von Salzen befreit worden sind,  
in der Dampfhitze die Kieselsäure in Flocken, Klümpchen  
und festen, der Wand der Porcellanschale anhaftenden Schich-

ten aus, bevor sie die zum Gallertigwerden nöthige Concentration erreicht haben. Wegen des Wegfalles höherer Temperaturgrade gelingt die Concentrirung der Kieselsäure viel besser im Vacuum über Schwefelsäure; aber auch hier erleidet man stets Verluste durch Ausscheidung von zu Boden sinkenden Gallertklümpchen; diese Verluste sind um so bedeutender, je weniger sorgfältig man die Kieselsäurelösungen von Salzbeimengungen befreit hatte. In jedem Falle erreicht man auch hier eine Concentrirungsgrenze, bei welcher die Flüssigkeit pectös wird, um so früher je salzhaltiger sie ist, wie man leicht beobachten kann, wenn man den in das Vacuum zu bringenden Kieselsäurelösungen absichtlich etwas Kochsalz zusetzt. Will man eine Kieselsäurelösung von bekanntem Gehalt auf eine bestimmte höhere Concentration bringen, so ist man wegen dieser im Vacuum stets eintretenden Verluste genöthigt, sie auf ein kleineres Volum zu reduciren, als die Rechnung ergiebt; die Nichtübereinstimmung zwischen der berechneten und der wirklich erforderlichen Volumsverminderung ist um so bedeutender, je höher der im Vacuum herbeizuführende Concentrationsgrad der Flüssigkeit ist.

Von dem relativ grössten Interesse für mich war das Verhalten der colloidalen Kieselsäure gegen die Alkalosalze. Es ist bekannt, dass sie ebenso wie die Wärme und die Concentration die Coagulation der Kieselsäure »begünstigen« oder »beschleunigen«. Ich prüfte in dieser Hinsicht einige Natronsalze mit einer Kieselsäurelösung von 1,708 %. Am günstigsten wirkte eine 28 %ige Kochsalzlösung, dann, der Reihe nach, eine 23 %ige Lösung von salpetersaurem, eine 28 %ige Lösung von schwefelsaurem, eine 7 %ige Lösung von doppelt- und eine 6 %ige Lösung von einfach kohensaurem Natron; das letzte genannte Salz erzeugte kein z u-

sammenhängendes, sondern ein aus Flocken und Klumpen bestehendes Gerinnsel, welches sich nach Verlauf einer halben Stunde wieder vollkommen aufgelöst hatte. Bekannt ist, dass kohlensaure und fixe Alkalien, selbst das getrocknete Kiesel-säurehydrat, auflösen, besonders in der Hitze.

Zu meinen zunächst anzuführenden Versuchen habe ich mich ausdrücklich nur der 28 % igen Kochsalzlösung und der erwähnten Kieselsäurelösung von 1,708 % bedient.

Je grösser das der Kieselsäurelösung hinzugesetzte Volum der Kochsalzlösung war, desto schneller erfolgte die Coagulation. Ein Gemenge von 1 Volum Kieselsäurelösung mit 0,25 Vol. Kochsalzlösung gerann in 17 Minuten, ein solches von 1:10 in wenigen Augenblicken; aber wegen der durch den Zusatz von Kochsalzlösung bewirkten Verdünnung der Flüssigkeit in Bezug auf die Kieselsäure, ist das Gerinnsel um so weniger compact, je grösser der Kochsalzzusatz war. Bei dem Verhältniss von 1:10 schied sich die Kieselsäure nur in Flocken aus, während bei dem Verhältnisse 1:0,25 die ganze Masse zu einer homogenen, festen Gallerte gestand, ebenso (bei stetig rascher eintretender Coagulation und verminderter Opalescenz des Gerinnsels) bei dem Verhältniss 1:0,5, 1:0,75, 1:1, 1:2; bei dem Verhältniss 1:4 und 1:6 erschien die Gallerte schon viel weniger fest und zerriss, wenn man das Reagensglas hin und herneigte.

Um die coagulirende Wirkung des Kochsalzes bei stets gleichem Gehalt der Flüssigkeit an Kiesel-säure zu beobachten, stellte ich mir eine Reihe von Mischungen her, in welchen bei gleichbleibendem Verhältniss zwischen Kiesel-säure- und Kochsalzlösung die Concentration der letzteren eine stets wachsende war. Die Gerinnungszeit d. h. die Zeit vom Momente der Mischung bis zum Momente der Coagulation nahm alsdann ab, resp. die Gerinnungsgeschwindig-

keit wuchs mit dem Salzgehalt der Mischung nach einem Gesetze, auf welches ich später zurückkommen werde. Hier bemerke ich nur, dass die Kieselsäuregallerte, da keine Volumsvergrösserung statt fand um so stärker opalisierte, je höher der Salzgehalt der Mischung war.

Am schnellsten erfolgt die Coagulation und am stärksten opalisiert zugleich die Gallerte bei Sättigung der Kieselsäurelösung durch überschüssig hinzugesetztes pulverisiertes Kochsalz.

Wärme befördert ausserordentlich die pectisirende Wirkung des Kochsalzes, die Gerinnung erfolgt momentan, selbst bei kleinen Kochsalzzusätzen und bei um so niedrigerer Temperatur, je grösser dieselben sind.

Ebenso wie Wärme führt Natronzusatz in einer salzhaltigen Kieselsäurelösung die Gerinnung sehr rasch, beziehungsweise augenblicklich herbei; ist derselbe jedoch überschüssig, so löst sich die Gallerte allmälig wieder auf. Wärme beschleunigt die Wiederauflösung; zugleich genügt, um sie herbeizuführen, in der Wärme ein viel kleinerer Natronüberschuss als in der Kälte. Ammoniak beschleunigt gleichfalls die pectisirende Wirksamkeit der Salze, zugleich bemerkte ich, dass dieser Effect des Ammoniaks in einer gewissen Abhängigkeit stand von der Grösse des vorangegangenen Salzzusatzes. War derselbe sehr klein gewesen, so bewirkte Ammoniakzusatz nur die plötzliche Entstehung eines sehr kleinen Gerinnsels, das sogleich zu Boden sank; langsam und allmälig stieg alsdann die Gerinnung von hier aus in die Höhe; je grösser der Salzzusatz gewesen war, desto grösser war auch das durch den Ammoniakzusatz erzeugte Gerinnsel. Dabci war die Ammoniakmenge ganz gleichgültig; 0,05 Ccm. concentrirter Ammoniaklösung bewirkten schliesslich eine ebenso vollkommene Kieselsäure-

ausscheidung wie 1,0 Ccm. Die Frage, ob das Ammoniak im Ueberschuss die Gallerte ebenso wie das Natron wieder auflöst, kann ich nach eigenen Versuchen nicht beantworten, ich verweise in dieser Hinsicht auf die Angabe von Pribram, derzufolge wässriges Ammon Kieselsäuregalerte sowohl, als auch trockenes Kieselsäurehydrat aufzulösen vermag<sup>1)</sup>.

Alcohol in kleinen Mengen beschleunigte gleichfalls die Coagulation, aber dieser Effect war deutlich wahrnehmbar nur bei geringem Salzgehalt der Flüssigkeit, wo die Wirkung des Salzes an sich eine langsame war. Grössere Alcoholmengen verzögerten die Gerinnung vielleicht in Folge der durch sie herbeigeführten Verdünnung.

Wie meine dialysirten Kieselsäurelösungen gekocht werden konnten, ohne dass Coagulation erfolgte, so blieben sie auch dauernd flüssig nach Natron-Ammoniak und Alcoholzusatz, sofern ihnen kein Kochsalz hinzugefügt worden war

Fresenius sagt: mit Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Weinstinsäure (und Alcohol)... lassen sich wässrige Kieselsäurelösungen ohne Coagulation mischen.<sup>2)</sup> Das ist richtig, es ist aber zu wenig damit gesagt; sie führen die Coagulation nicht blos nicht herbei, sondern sie wirken in dieser Hinsicht hemmend, insbesondere heben sie die Wirkung der Salze auf; die hierzu erforderliche Säuremenge wächst mit dem Salzgehalt der Kieselsäurelösung.

Auffallend ist, dass Graham, der ausdrücklich fordert, dass bei der Zersetzung des Wasserglasses die Salzsäure in reichlichem Ueberschusse vorhanden sein müsse<sup>3)</sup>, weil sonst

1) Zeitschrift für analytische Chemie Bd. VI pag. 119.

2) Fresenius Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse Bd. I 1875. pag. 207.

3) I. c. pag. 36.

die freie Kieselsäure durch das bei der Zersetzung gebildete Chlorid coagulirt werde, doch weiterhin sagt, die dialysirte Kieselsäurelösung werde durch Zusatz von Neutralsalzen nicht pectisirt. Ich kann mir diese Angabe nur dadurch erklären, dass er den betreffenden Versuch an einer sehr diluirten Kieselsäurelösung angestellt und zugleich eine für solche Verhältnisse zu kleine Kochsalzmenge in dieselbe gebracht hatte, unter solchen Umständen kann es allerdings sehr lange, Wochen und Monatelang, dauern ehe die Coagulation eintritt. In Bezug auf die durch die Zeit herbeigeführte Coagulation sagt Graham: Kieselsäurelösung von 10—12 % coagulirt bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb einiger Stunden und beim Erhitzen sofort. Eine 5 % ige flüssige Kieselsäure lässt sich 5—6 Tage aufbewahren, eine 2 % ige zwei bis drei Monate; und eine 1 % ige ist nach zwei Jahren noch nicht pectös geworden. Verdünnte Lösungen, die nur 0,1 % oder weniger enthalten, werden ohne Zweifel durch die Zeit nicht verändert, und hierauf beruht die Möglichkeit, dass Kieselsäure im gelösten Zustande vorkommen kann.«<sup>1)</sup>

Ich bemerke hierzu, dass ich augenblicklich eine Kieselsäurelösung von nahezu 5 % besitze, welche bis jetzt schon fast zwei Monate bei Zimmertemperatur gestanden hat, ohne dass Coagulation eingetreten wäre; eine mehr als 9 % ige Kieselsäurelösung blieb 25 Stunden flüssig. Andererseits habe ich 1 % ige und selbst noch weniger Kieselsäure enthaltende Lösungen sofort beim Erhitzen, nachdem man ihnen etwas Kochsalz hinzugefügt hatte, gerinnen sehen. Den Grund für meine abweichenden Erfahrungen vermag ich nur darin zu sehen, dass ich durch ein\* energischeres

1) Graham. Ueber die Eigenschaften der Kieselsäure und anderer analoger Colloidsubstanzen. Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 135. 136. 1865 pag. 66. 67.

Verfahren bei der Dialyse meine Kieselsäurelösungen besser von den krysalloiden Beimengungen befreit habe, als es wohl früher geschehen ist; damit wäre aber gesagt, dass das, was *Graham* als von der Zeit abhängig betrachtete, in Wirklichkeit doch wiederum vom Salzgehalt seiner Flüssigkeit abhing.

Ich habe, wenn es mir darauf ankam concentrirtere Kieselsäurelösungen darzustellen, deren relativer Salzgehalt natürlich gleichfalls gewachsen war, die in der Luftpumpe eingedickte Flüssigkeit stets noch einmal 5--8 Stunden lang dialysirt und dann erst ihren Gehalt an Kieselsäure bestimmt. Durch Wiederholung des Concentriren und Dialysirens würde man offenbar immer reinere Kieselsäurelösungen erhalten.

Betrachten wir die Coagulirbarkeit durch Salze als wesentliches Kennzeichen des Colloidalcharacters der Kieselsäure, so ergeben meine Beobachtungen, dass dieser Charakter in einer gegebenen Kieselsäurelösung nicht unveränderlich, sondern in steter Zunahme begriffen ist; zugleich wächst die Opalescenz und endlich, wenn auch nach Jahren, tritt die Coagulation ein. Von einer Kieselsäurelösung von 1,720 % wurde, unmittelbar nachdem sie aus dem Dialysator herausgenommen worden war, eine Probe herausgenommen und mit  $\frac{1}{4}$  Volum 28 % iger Kochsalzlösung vermischt; sie gerann in 20'55"; am 19. Tage erfolgte unter gleichen Bedingungen die Gerinnung schon nach 8'20". Wie lange der Rest der Flüssigkeit sich selbst überlassen noch hätte stehen können, bevor er pectös geworden wäre, weiss ich nicht, da ich ihn zu andern Zwecken verbrauchte. Um die Beobachtungszeit in Betreff der wachsenden Colloidalität der Kieselsäure d. h. ihrer wachsenden Coagulirbarkeit durch das Kochsalz abzukürzen, genügt es der betreffenden Lösung einen höheren Kochsalzgehalt zu geben, als sie von vornherein nach der

Entleerung aus dem Dialysator besitzt. Diesen Versuch stellte ich bei einer Kieselsäurelösung von 1,014 % an, durch Herstellung mehrerer Proben mit verschiedenem Kochsalzzusatz, wobei ich ermittelte, dass bei einem Mischungsverhältniss von 1 Volumen Kieselsäure- und  $\frac{1}{4}$  Vol. 0,28 % iger Kochsalzlösung die Gerinnung nach Verlauf von 3 Mal 24 Stunden eintrat. Von dieser Mischung nahm ich sogleich eine Probe ab und setzte ihr noch  $\frac{1}{4}$  Vol. 28 % iger Kochsalzlösung hinzu; es war am Abend, nach Verlauf von 2 Stunden war die Gerinnung noch nicht eingetreten, sie erfolgte erst in der Nacht. 24 Stunden später trat die Gerinnung unter den gleichen Bedingungen schon nach 50 Minuten ein, zu Mittag des dritten Tages nach 7'25''. Wenn aber die Coagulirbarkeit durch Salze eine, durch den Salzgehalt ihrer Lösungen selbst herbeigeführte, wachsende Eigenschaft der Kieselsäure ist, wenn die Geschwindigkeit dieses Wachsthumes in geradem Verhältniss mit der Grösse des Salzgehaltes wächst, so muss man sich doch einen Ausgangspunkt vorstellen, von welchem an dieses Wachsthum beginnt resp. die Coagulirbarkeit anfängt sich zu entwickeln, bis zu welchem also die Kieselsäure dieser Eigenschaft erlangt, mithin als wirklich gelöst zu betrachten ist. Um aber diesen Punkt zu erreichen, müsste man darauf ausgehen, Kieselsäurelösung herzustellen, welche von vorne herein jeder Salzbeimengung bar ist, oder man müsste es in seiner Gewalt haben die eigenthümliche Wirksamkeit des bei der Zersetzung der kieselsauren Verbindungen entstehenden Salzes, auf die freie Kieselsäure, deren Ende die Coagulation der letzteren ist, absolut zu compensiren. Annähernd erreicht man dies durch den Salzsäureüberschuss, aber gewiss nicht absolut. Nun nehme man hinzu, dass die Trennung des Salzes von der Kieselsäure, durch Dialyse nicht momentan geschieht, sondern

eine längere Zeit beansprucht und man wird es verständlich finden, dass die unmittelbar nach der Zersetzung der kieselsauren Verbindung mit überschüssiger Salzsäure durchaus klar erscheinende Flüssigkeit auch nach der allerenergishesten Dialyse einen, wenn auch meist sehr geringen Grad von Opalescenz zeigt, welcher wegen der, trotz der Dialyse, in der Flüssigkeit zurückbleibenden Salze, langsam zunimmt.

Was speciell die dialytische Reinigung der Kieselsäurelösungen anbetrifft, so ist zu bemerken, dass die Diomose der Salzsäure eine viel raschere ist, als die des Kochsalzes und dass demnach der das Wachsthum des Colloidal-characters der Kieselsäure relativ hemmende Säureüberschuss mit Bezug auf den Salzgehalt der Flüssigkeit im Dialysator immer kleiner wird. Diese Ueberlegung veranlasste mich meinen Kieselsäurelösungen während der Dialyse hin und wieder einige Cubikcentimeter Salzsäure hinzuzusetzen und ich halte es für möglich, dass die Dauerhaftigkeit meiner Kieselsäurelösungen mit auf diesem Verfahren beruht.

Es sind wesentlich zwei Umstände, welche die coagulirende Wirkung der Salze bedingen und zwar 1) die Concentration der Flüssigkeit in Bezug auf die Kieselsäure, 2) die Concentration derselben in Bezug auf das Salz. Das hierbei geltende Gesetz drückt sich in folgenden zwei Sätzen aus:

1) Bei constantem Salzgehalt wächst die Gerinnungsgeschwindigkeit in geradem, aber beschleunigtem Verhältnisse mit der Concentration der Flüssigkeit in Bezug auf die Kieselsäure,

2) bei constantem Kieselsäuregehalt wächst die Gerinnungsgeschwindigkeit in geradem aber verlangsamtem Verhältnisse mit der Concentration der Flüssigkeit in Bezug auf das Salz.

Ad I. Zur Stütze dieses Satzes führe ich zunächst einen Versuch mit einer Kieselsäurelösung an, welche ich, nachdem ich sie aus dem Dialysator genommen, im Vacuum concentrirt und dann noch ein Mal 5 Stunden lang bei halbstündlichem Wechsel des äussern Wassers dialysirt hatte. Sie enthieilt jetzt 4,22 % Kieselsäure.

Mit dieser Kieselsäurelösung stellte ich mir durch Mischung mit gemessenen Mengen Wasser Lösungen her mit steigendem Gehalt an Kieselsäure; von jeder dieser Lösungen wurden zwei Ccm. abgenommen und mit 1 Ccm. Kochsalzlösung von 28 % versetzt. Der Kochsalzgehalt der Lösungen betrug also constant 9,33 %; der procentisch berechnete wachsende Kieselsäuregehalt der Mischungen ist in dem zweiten Verticalstabe der nachfolgenden Tabelle angegeben. Der dritte Stab enthält die Angaben über den Kieselsäuregehalt meiner Mischungen in ganzen Vielfachen des Gehaltes im Präparat I, welcher gleich der Einheit gesetzt ist; im vierten Stabe finden sich die Gerinnungszeiten in Minuten ausgedrückt. Als Massstab für die Gerinnungsgeschwindigkeit wurde eine Gerinnungszeit von 100 Minuten angenommen. Bezeichnet man mit „t“ die in Minuten ausgedrückte Gerinnungszeit in meinen Präparaten, so ist der Quotient  $\frac{100}{t}$  der jedesmalige Ausdruck für ihre Gerinnungsgeschwindigkeit. Die Werthe dieses Quotienten sind im fünften verticalen Tabellenstabe enthalten.

Die Gerinnung galt für eingetreten, sobald beim Neigen des Glases der Inhalt einen Berg bildete, welcher beim Geradestellen zerriss, so dass an den Wänden unregelmässige Gallertstücke haften blieben; viel scharfer begrenzt ist derjenige Moment, in welchem die Gallerte so fest geworden ist, dass das Gefäss ohne Gefahr des Ausfliessens umgekehrt werden kann, aber bei Lösungen von weniger als 0,1 %

Kieselsäure, mit welchen meine nächste Reihe anfängt, kommt es überhaupt nicht zur Bildung eines homogenen, zusammenhängenden Gerinnsels, sondern es entstehen in der Flüssigkeit eben nur Gallertklümpchen und Flöckchen.

Ich lasse jetzt die Tabellen folgen. In den zu diesen Tabellen gehörenden graphischen Darstellungen gelten:

2 Mm. == 0,07 % Kieselsäure (== Einheit des Kieselsäuregehalts) ==  $\frac{100}{100} = 1$  == Einheit der Gerinnungsgeschwindigkeit. Nach diesem Massstabe ist der Kieselsäuregehalt meiner Präparate in den graphischen Darstellungen auf der Abscisse aufgetragen worden; die entsprechenden Werthe der Gerinnungsgeschwindigkeit bilden die Ordinaten. Die Zahlen unter der Abscisse drücken den der zu gehörigen Ordinate entsprechenden Kieselsäuregehalt aus (0,07 % == 1 gesetzt).

**Tabelle I.**  
**Kochsalzgehalt der Präparate == 9,333 %**

Nummer des Präparates.	Prozentischer Kieselsäuregehalt.	Verhältniss des Wachstums des Kieselsäuregehaltes.	Gerinnungszeit in Minuten.	Gerinnungsgeschwindigkeit.
I	0,07	1	124,33	0,80
II	0,14	2	107,42	0,93
III	0,21	3	93,83	1,07
IV	0,28	4	72,42	1,38
V	0,42	6	53,17	1,88
VI	0,56	8	38,08	2,63
VII	0,70	10	22,58	4,43
VIII	1,40	20	8,08	12,38
IX	2,10	30	4,16	24,04
X	2,80	40	2,33	42,92

In einem zweiten Versuch mit derselben Kieselsäurelösung ging ich gleichfalls von dem procentischen Kieselsäuregehalt 0,07, als der Einheit, aus, bestimmte aber vom dritten Präparat an, welches schon ein homogenes, fest am Glase haftendes Gerinnsel gab, nicht blos den Moment des beginnenden Gallertigwerdens, sondern auch den des Festwerdens, erkennbar durch die Möglichkeit das Glas ohne Verlustgefahr umzukehren. Die entsprechenden Zeiten sind als Gerinnungszeit I und II, die Geschwindigkeiten als Gerinnungsgeschwindigkeit I und II von einander unterschieden. In der graphischen Darstellung entspricht die ausgezogene Curve der Gerinnungsgeschwindigkeit I, die gestrichelte der Gerinnungsgeschwindigkeit II. Je weniger Kieselsäure in der Lösung enthalten ist, je langsamer demnach die Gerinnung erfolgt, desto weiter fallen die beiden von mir unterschiedenen Momente der Gerinnung zeitlich auseinander, desto kleiner sind aber die Unterschiede in den reciproken Geschwindigkeitswerthen.

**Tabelle II.**  
**Kochsalzgehalt der Präparate = 9,33 %**

Nummer des Präparates.	Procenti- scher Kie- selsäure- gehalt.	Verhältniss des Wachs- thums des Kieselsäure- gehaltes.	Gerin- nungszeit I.	Gerin- nungszeit II.	Gerin- nungsge- schwindig- keit I.	Gerin- nungsge- schwindig- keit II.
I	0,07	1	124,33	—	0,80	—
II	0,21	3	93,83	—	1,07	—
III	0,28	4	72,42	123,67	1,38	0,81
IV	0,56	8	32,58	64,08	3,07	1,56
V	0,84	12	—	29,25	—	3,42
VI	1,12	16	14,17	19,17	7,06	5,22
VII	1,68	24	6,00	7,75	16,67	12,90
VIII	2,80	40	2,33	3,50	42,92	28,57

In diesen beiden Versuchen betrug, wegen des Zusatzes von  $\frac{1}{2}$  Vol. Kochsalzlösung das Maximum des Kieselsäuregehaltes 2,80 % und die Gerinnung erfolgte in 2,33 Minuten; Lösungen von dem doppelten Kieselsäuregehalt gerannen, wie ich zu sehen Gelegenheit gehabt habe, in höchstens einer halben Minute vollständig. Stellen wir hiernach die Rechnung an, so würde sich ergeben, dass bei Erhöhung des Kieselsäuregehaltes von 2,80 % auf 5,60 %, also auf das Doppelte, die Gerinnungsgeschwindigkeit II von 28,57' auf 200,00', also auf das siebenfache anwächst.

Ad II. Um die zeitliche Abhängigkeit der Kieselsäuregerinnung von dem Kochsalzgehalte ihrer Lösungen zu studiren, wurde eine grössere Quantität Wasserglas wie gewöhnlich mit Salzsäure zersetzt, 5 Tage lang dialysirt, ihr Kieselsäuregehalt auf 1,70 % bestimmt, dann in der Luftpumpe auf  $\frac{1}{5}$  Volumen concentrirt und der flüssig gebliebene Theil wiederum 5 Stunden lang bei halbstündlichem Wasserwechsel dialysirt; sie enthielt jetzt 4,26 % Kieselsäure. Eine bei Seite gestellte Probe dieser Lösung steht jetzt schon zwei Monate, ohne irgend eine wahrnehmbare Veränderung erlitten zu haben; sie erscheint vollkommen flüssig, wie ganz zu Anfang. Durch Mischung dieser Kieselsäurelösung zu gleichen Theilen mit Kochsalzlösungen von steigendem Kochsalzgehalte stellte ich mir eine Reihe von Präparaten her, deren Gerinnungszeiten ich beobachtete. Der Kieselsäuregehalt der Mischungen betrug demnach durchweg 2,13 %, wegen dieser mässigen Concentration in Bezug auf die Kieselsäure fallen die absoluten Werthe für die Gerinnungsgeschwindigkeit meiner Präparate nicht so hoch aus, als es bei einem grösseren Kieselsäuregehalte der Fall gewesen wäre; es kam mir aber eben nur darauf an das Verhältniss zu ermitteln, in welchem die Gerinnungsgeschwindig-

keit irgend einer gegebenen Kieselsäurelösung mit ihrem Salzgehalte wächst.

Da der Kieselsäuregehalt sämmtlicher Präparate unter einander gleich und zugleich gross genug war, um eine steife, an den Wandungen des Glases fest haftende Gallerte zu erzeugen, so konnte die Gerinnungszeit bis zu demjenigen Momenten gemessen werden, in welchem es möglich war das Glas ohne Gefahr des Verlustes umzukehren.

Bei sehr kochsalzarmen, sehr langsam gerinnenden Flüssigkeiten ist es schwierig diesen Moment genau abzutrennen; je mehr dies aber der Fall ist, desto kleiner sind die absoluten reciproken Geschwindigkeitswerthe und desto weniger kommen die durch Ungenauigkeiten in der Abtrennung dieses Zeitmomentes bedingten Fehler gegenüber den hohen Geschwindigkeiten bei grösserem Salzgehalt in Betracht.

Das erste Präparat meiner Reihe besass einen Kochsalzgehalt von 0,0280 %. Dasselbe wurde erst nach 35 Tagen bemerkbar dickflüssiger, die Viscosität ist im Wachsen begriffen, aber auch jetzt noch, nach Verlauf von 51 Tagen ist es noch nicht fest geworden. Das zweite Präparat mit dem doppelten Kochsalzgehalt (0,056 %) gerann schon in 2400 Minuten (40 Stunden). In die Tabelle ist dieses zweite Präparat als erstes aufgenommen worden und sein Kochsalzgehalt demgemäß = 1 gesetzt worden. Dasselbe gilt von der beigegebenen Curve. Als Einheit der Gerinnungszeit ist hier nicht die Zeit von 100 Minuten, sondern, um überhaupt durch eine Curve darstellbare Grössen zu erhalten, die Zeit von 1000 Minuten gewählt worden, so dass der Quotient  $\frac{1000}{t}$  der Ausdruck für die jedesmalige Geschwindigkeit der Gerinnung ist ( $t$  = beobachtete Gerinnungszeit in Minuten).

Für die Curve ist angenommen worden:

1 Mm = 0,056 % Kochsalz = Einheit des Kochsalzgehaltes

$\frac{1000}{1000}$  = Einheit der Gerinnungsgeschwindigkeit.

Die Abscisse repräsentirt den wachsenden Kochsalzgehalt, wie ihn die unter ihr befindlichen Zahlen angeben, die Ordinaten stellen die zugehörigen Grössen der Gerinnungsgeschwindigkeit dar; weiterer Erläuterung bedarf es wohl kaum.

**Tabelle III.**

**Kieselsäuregehalt der Präparate = 2,13 %**

Nummer der Präparate.	Procentischer Kochsalzgehalt.	Verhältniss des Wachsthums des Kochsalzgehaltes.	Gerinnungszeit.	Gerinnungsgeschwindigkeit
I	0,056	1	2400	0,43
II	0,448	8	37	27,10
III	1,120	20	16,7	59,88
IV	2,240	40	12,3	81,30
V	4,480	80	10,0	100,00
VI	8,960	160	8,3	120,48

Aus den beiden obigen, durch die Tabellen und die graphischen Darstellungen illustrirten Hauptsätzen, ergiebt sich als unmittelbare Consequenz noch Folgendes:

1) Sollen gleiche Volumina Kieselsäurelösung von ungleichem Kieselsäuregehalt in gleichen Zeiten gerinnen, so ist die hierzu erforderliche Salzmenge bei der kieselsäureärmeren Lösung grösser, als bei der kieselsäureren.

2) Wird eine Kieselsäurelösung durch Wasserzusatz verdünnt, so wächst die zur Herbeiführung der Gerinnung

in einer unveränderlichen Zeit erforderliche Salzmengen schneller, als das Volum der Lösung.

Es ist leicht sich durch den Versuch von der Richtigkeit dieser beiden Folgesätze zu überzeugen. Angesichts dieser Ergebnisse aber und der Unmöglichkeit wirklich absolut salzfreie Kieselsäure durch Dialyse herzustellen, glaube ich die Richtigkeit der Annahme einer gewissermassen spontanen, nur durch die Zeit bewirkten und von krystalloiden Beimengungen ganz unabhängigen Kieselsäuregerinnung bezweifeln zu müssen. Wenn eine auf die gewöhnliche Weise dargestellte Kieselsäurelösung von 10 % in einigen Stunden, beim Erhitzen sogar in wenigen Minuten scheinbar von selbst gerinnt, so kann die Kleinheit ihres Salzgehaltes offenbar nicht gegen die Annahme in's Feld geführt werden, dass eben dieser Salzgehalt die Gerinnung bewirkt hat, denn bei so ausserordentlich höher Concentration ist eben auch die Reactionsfähigkeit der Lösung, gewissermassen ihre Empfindlichkeit gegen das Salz, welche ja in beschleunigtem Masse mit der Concentration wächst, zu einer so kolossalen Höhe angewachsen, dass die zur Herbeiführung rascher Gerinnung erforderlichen Salzmengen beliebig klein gedacht werden können. Und wenn eine Kieselsäurelösung von 1 % nach Graham sich selbst überlassen, Jahre lang, noch verdünntere Lösungen aber unbegrenzt lange flüssig bleiben sollen, so erfordern solche Lösungen nach den obigen Gesetzen, wenn sie rasch gerinnen sollen, eben so grosse Salzmengen, dass dem gegenüber ihr ursprünglicher Salzgehalt nur als Spuren in Betracht kommen, deren Effect erst nach langem Zeitraume hervortritt. Haben wir doch gesehen, dass eine Kieselsäurelösung von 2,13 % (Tabelle III Nr. 1.) bei einem keineswegs minimalen Salzgehalte (0,028 %) nach Verlauf von 51 Tagen noch nicht vollständig geron-

nen war<sup>1)</sup>). Nun denke man sich eine Lösung mit einem um die Hälfte kleineren Kieselsäure und einem 10—20 Mal kleineren Salzgehalt, und man wird eine Gerinnungszeit von Jahren nicht zu lang finden, um sie nicht auch von den Salzbestandtheilen der Lösung sich abhängig zu denken und eine Lösung von 0,1 % kann allerdings in gewissem Sinne als durch die Zeit nicht mehr veränderlich angesehen werden, weil ihre Gerinnungszeit vielleicht zu lang für das menschliche Leben ist. Welche zeitliche Grenze soll man unter solchen Umständen eigentlich der Wirkung der Salze auf die Kieselsäure setzen?

Noch etwas kommt hierbei aber in Betracht. Jeder, der sich mit der Herstellung reiner Lösungen der colloidalen Kieselsäure abgibt, wird naturgemäß bestrebt sein dieselben von vornherein in möglichst concentrirter Gestalt zu gewinnen; es ist viel leichter sie nachträglich beliebig zu verdünnen, als zu concentriren. In diesem Bestreben ist ihm aber eine Grenze gesetzt durch die gegebene Concentration seines Wasserglases, durch die Nothwendigkeit dasselbe bei der Zersetzung durch Säure stark zu verdünnen und durch die Verluste, welche er bei der Dialyse erleidet. Der Gehalt meiner Kieselsäurelösungen lag aus diesen Gründen immer zwischen 2 und 3 %. Eine höher concentrirte, etwa eine 10 %ige Lösung kann man sich demnach nur durch Verdunsten im Vacuum herstellen und eine Lösung von 1 % und noch weniger Gehalt wird man sich meist durch Verdünnen mit Wasser herstellen. Hierdurch ist es aber bedingt, dass in beiden Fällen nicht blos der eine Factor der Gerinnungszeit, sondern immer zugleich beide in gleicher

---

1) Zu sämtlichen drei Versuchsreihen existieren nur mit Wasser, statt mit Kochsalzlösung gemischte Controllpräparate, welche selbstverständlich bis jetzt noch durchaus flüssig geblieben sind.

Richtung verändert werden. Wird die Kieselsäurelösung im Vacuum eingeengt, so wächst nicht blos ihr Kieselsäureprocent, sondern ebenso auch ihr Salzprocent und wird sie mit Wasser verdünnt, so sinken ebenso auch beide Procente gleichzeitig und gleichmässig. Beim Einengen im Vacuum kommt noch hinzu, dass man wegen der Verluste an Kieselsäure, welche man hierbei erleidet, genöthigt ist die Flüssigkeit bedeutend stärker zu concentriren als der Rechnung entspricht, so dass der relative Salzgehalt hierbei noch stärker wächst, als der relative Kieselsäuregehalt.

---

## II. Die Faserstoffgerinnung.

Bei der Faserstoffgerinnung entsteht durch einen spezifischen Fermentationsprocess aus einem globulinartigen Gerinnungssubstrat ein zunächst in Lösung befindlicher Eiweisskörper, welcher wie die colloidale, lösliche Kieselsäure durch die in den gerinnenden Flüssigkeiten stets enthaltenen Salze in eine relativ unlösliche Modification übergeführt wird, den gewöhnlichen Faserstoff. Diesen von Al. Schmidt ausgesprochenen Satz<sup>1)</sup> genauer zu prüfen resp. zu begründen, war die nächste Aufgabe, welche ich mir stellte.

Die Möglichkeit einer blos durch die Zeit bewirkten Coagulation des fermentativen Umwandlungsproductes lässt A. Schmidt ganz ausser Betracht. In der That kann diese Frage in absolutem Sinne nicht entschieden werden,

---

1) A. Schmidt. Expériences sur la coagulation de la fibrine. Annales de Chimie et de Physique. Cinquième Série. Tome XIV. 1878. pag. 138, 139.

weil es ebensowenig möglich ist, das globulinartige Gerinnungsubstrat, beziehungsweise dessen fermentatives Umwandlungsproduct durchaus frei von Salzbeimengungen zu erhalten, wie die Kieselsäure. Soweit aber die bisher mitgetheilten Thatsachen die Gerinnung der letzteren als abhängig von dem Salzgehalt ihrer Lösungen erscheinen lassen, soweit gilt dies auch von der Gerinnung des Faserstoffes.

Dass keiner der beiden Bestandtheile des Substrates der Faserstoffgerinnung diese besondere und hervorragende Eigenschaft der cocloidalen Substanzen durch Contact mit Salzen in eine relativ unlösliche Modification übergeführt zu werden, an sich besitzt, braucht nicht weiter bewiesen zu werden. Die fibrinogene Substanz findet man allein für sich hin und wieder in den Transsudaten der serösen Körperhöhlen, besonders in Hydroceleflüssigkeiten; die fibrinoplastische ist regelmässiger Bestandtheil des Blutserums, überhaupt aller Flüssigkeiten, in welchen eine Faserstoffgerinnung stattgefunden hat. Beide sind hier in beständiger Berührung mit Salzen, ohne doch je dadurch coagulirt zu werden; ganz dasselbe gilt von den isolirten Lösungen der aus ihren resp. Mutterflüssigkeiten dargestellten Substanzen selbst, die niemals ganz salzfrei sind. Dass auch die Anwesenheit von Fibrinferment in dieser Hinsicht, so lange die beiden Substanzen getrennt bleiben, ohne Effect ist, lehrt mit Bezugnahme auf das Paraglobulin gleichfalls die tägliche Erfahrung; das Blutserum enthält ja als regelmässigen Bestandtheil stets auch das Fibrinferment. Für die fibrinogene Substanz den entsprechenden Beweis zu liefern ist man seltener in der Lage; indess habe ich Gelegenheit gehabt eine Hydroceleflüssigkeit zu beobachten, in welcher, ganz wie A. Schmidt angiebt, nach Zusatz von Paraglobulin ein massiges Gerinnsel entstand, während jedoch Fibrin-

ferment allein nicht die geringste Wirkung ausübte. Ebenso unwirksam verhielt sich dasselbe gegen die reinen, aus der Hydroceleflüssigkeit nach den bekannten Methoden gewonnenen Lösungen der fibrinogenen Substanz an sich, so lange kein Paraglobulin in denselben aufgelöst worden war. Dass das Paraglobulin den sog. serösen Flüssigkeiten niemals absolut fehlt, wird man in Hinblick auf den Ursprung desselben aus den Leucocyten und deren beständigen Zerfall im Organismus zugeben können, aber es können eben nur Spuren sein, welchen gegenüber das in der Alcalescenz der betreffenden Körperflüssigkeit gegebene relative Gerinnungshinderniss, auf welches ich später zurückkommen werde, ein absolutes darstellt. In der That beobachtete ich, nachdem ich die Hydroceleflüssigkeit vorsichtig neutralisiert hatte, nach Zusatz desselben Volums einer sehr wirksamen Fibrinfermentlösung unbedeutende Fibrinausscheidungen in Gestalt von Flöckchen, welche selbst für grosse Flüssigkeitsmengen unwägbar gewesen wären, und erst am folgenden Tage bemerkbar wurden. Damit hatte sich aber auch der Effect erschöpft. Freilich enthalten aber auch die Lösungen des Fibrinfermentes selbst, wie A. Schmidt gezeigt hat, immer Spuren von Paraglobulin.

Die nächste Aufgabe war Lösungsgemenge beider Globulinsubstanzen darzustellen, welche kein Fibrinferment enthielten. Wie wir wissen, findet man zuweilen fibrinogene Körperflüssigkeiten, welche keinen irgend nachweisbaren Gehalt an Fibrinferment besitzen; das Paraglobulin ist, ausser aus dem Eiereiweiss, nicht ohne Verunreinigung durch beigemengtes Fibrinferment zu gewinnen. Löst man nun Ei-paraglobulin in einer fermentfreien natürlichen fibrinogenen Flüssigkeit, oder in einer gesättigten alkalischen Lösung der aus der Letzteren ausgeschiedenen fibrinogenen Substanz

(natürlich unter Zusatz von etwa 0,6–0,8% Kochsalz) auf, so erhält man Flüssigkeiten, welche trotz ihres Salzgehaltes niemals coaguliren, zum Beweise, dass auch ein Lösungsgemenge beider Globulinsubstanzen, so wenig wie jede einzelne für sich, durch Neutralsalze nicht in die coagulirte Modification übergeführt werden kann.

Dieses geschieht nur, wenn und insofern das Fibrinfernment in einem solchen Lösungsgemenge enthalten ist und Zeit gehabt hat auf dasselbe zu wirken. Dann tritt immer ein Zeitpunkt ein, in welchem ein genügender Salzzusatz augenblickliche Fibrinausscheidung, wie wir es bei der Kieselsäure gesehen haben, bewirkt. Es ist aber, wie bereits gesagt worden ist, bis jetzt durchaus unmöglich gewesen, solche Lösungen des Gerinnungssubstrates in absolut salzfreiem Zustande herzustellen. Deshalb gerinnen sie auch ohne Salzzusatz schliesslich, wenn auch erst nach sehr langer Zeit. Will man auch diese Gerinnungen als durch die Zeit bewirkt betrachten, so erkennt man die coagulirende Wirkung der zugesetzten Salze, wie bei der Kieselsäure, doch daran, dass sie einen Effect, welcher an sich erst nach Tagen oder Wochen wahrnehmbar wird, in Minuten oder selbst Secunden herbeiführen.

Die Methoden deren man sich bedienen kann, um möglichst salzarme Lösungen des Gerinnungssubstrates zu erhalten, sind folgende:

1) Man fällt das Paraglobulin und die fibrinogene Substanz aus ihren resp. natürlichen Lösungen, nachdem sie stark mit Wasser verdünnt worden sind, durch Neutralisiren (besser und vollständiger durch ganz schwaches Ansäuern) mit Kohlensäure oder verdünnter Essigsäure, lässt ein paar Tage den Niederschlag absitzen, decantirt, wäscht ihn mit Wasser, lässt wieder absitzen, decantirt wieder, bringt

den Rest auf ein Filtrum wäscht ihn hier einige Male mit Wasser, schabt ihn vom Filtrum ab, löst ihn in beliebig viel Wasser durch Zusatz einiger Tropfen sehr verdünnter Natronlauge, unter Vermeidung jedes Natronüberschusses und filtrirt. Die fibrinogene Substanz erhält man stets in kleineren Mengen, so dass man weniger Verluste erleidet, wenn man sie einfach durch Decantiren reinigt; sie bildet beim Absitzen eine so zähe, dem Boden des Gefässes fest anhaftende Schicht, dass sich das Waschwasser bis auf den letzten Tropfen von ihr abgiessen lässt. Dieser Zähigkeit wegen muss sie jedes Mal im Waschwasser gewaltsam wieder vertheilt werden. Zuletzt löst man sie ebenfalls mit Hilfe verdünnter Natronlauge in Wasser auf, sie bedarf hierzu grösserer Mengen Natron als das Paraglobulin, so dass die Reaction ihrer Lösungen stets erkennbar alkalisch ist, was bei einer gesättigten Paraglobulinlösung durchaus nicht der Fall ist.

Die Lösungen beider Substanzen werden dann zusammengemischt, oder besser noch es wird das vom Filtrum abgeschabte Paraglobulin in Substanz in die Lösung der fibrinogenen Substanz gebracht (die deshalb einen kleinen Natronüberschuss besitzen muss), bis sich nichts mehr löst und dann sogleich filtrirt. Mit dem Paraglobulin wird stets auch mehr oder weniger Fibrinferment in die Lösung gebracht und es beginnt deshalb auch sofort die Umwandlung in den durch Neutralsalze coagulirbaren Körper.

Aber die auf diese Weise gereinigten Substanzen schliessen immer noch Salze ein; auch durch eine Wiederholung der Procedur des Fällens und Wiederauflösens macht man sie immer nur salzärmer, aber nicht ganz salzfrei; selbst nach viermaliger Wiederholung dieser Procedur kam ich nicht zum Ziele. In der bei der Verbrennung in Spuren

zurückgebliebenen Asche liess sich qualitativ Schwefelsäure, Phosphorsäure und Kalk nachweisen, aber kein Chlor. Nachdem ich aber die Lösungen dieser Substanzen mit etwas chlorfreiem Barytwasser versetzt und dann getrocknet und verascht hatte, ergab die Opaleszenzprobe die Anwesenheit von Chlor in der Asche. Dieser nicht zu vermeidende Salzgehalt erklärt es, dass in solchen Lösungen des Gerinnungssubstrates nach längerer Zeit doch immer Fibrinausscheidungen bemerkbar werden.

Die Verminderung der Salzbeimengungen, welche man durch das wiederholte Fällen und Wiederauflösen erzielt, nachdem diese Procedur schon ein Mal ausgeführt worden ist, ist sehr unbedeutend, der Nutzen also gering, der Schaden dagegen viel bedeutender, weil namentlich die fibrinogene Substanz hierbei ihre Natur verändert, so dass sie schliesslich ihre Brauchbarkeit zum Versuch einbüsst; bei dem Paraglobulin habe ich eine derartige Veränderung nicht eintreten sehen.

Beiläufig will ich bemerken, dass das Paraglobulin durch wiederholtes Fällen und Wiederauflösen seine Löslichkeit in Sauerstoff ganz verliert, während es in Kohlensäure immer leichter, zuletzt ausserordentlich leicht löslich wird, so dass es zuletzt nur zu leicht misslingt dasselbe durch Kohlensäure überhaupt zu fällen, weil man den Neutralisationspunkt bei diesem Verfahren nicht genau genug trifft. Dies beobachtete ich z. B. in einem Versuch, in welchem das aus 1000 Ccm. Kinderserum in der angegebenen Weise ausgeschiedene Paraglobulin (einige Gramm) in 6 Liter Wasser, bei Vermeidung eines Natronüberschusses gelöst waren; dass dasselbe ganz in kohlensaure Lösung übergegangen war, liess sich durch vorsichtiges Neutralisiren der sauer reagirenden Lösung, wobei das Paraglobulin sich ausschied, nachweisen. Man konnte denken, dass die Reinigungsmanipulation Beimen-

gungen entleert worden sind, welche die Löslichkeit des Paraglobulins in Sauerstoff bedingen und die in Kohlensäure beschränken; ob die Salze oder etwaige Extractivstoffe hierbei in Betracht kommen, habe ich nicht ermittelt.

2) Eine zweite Methode zur Herstellung möglichst salzfreier Lösungen des Gerinnungssubstrates besteht in der getrennten Dialyse von Blutserum und von fibrinogenen Transsudaten und darauf folgendem Zusammenmischen beider. Dass auf diese Weise keine vollkommene Entfernung der Salze bewirkt werden kann, liegt auf der Hand, um so mehr als die fibrinogene Flüssigkeit nicht längere Zeit dialysirt werden darf, weil sie hierbei wiederum, wohl durch den ausgedehnten Contact mit der atmosphärischen Luft Veränderungen unterliegt, durch welche ihre Wirksamkeit bei der Faserstoffgerinnung mehr oder weniger gestört erscheint. Das Paraglobulin leidet unter diesen Umständen wiederum weniger als die fibrinogene Substanz; die fermentative Wirksamkeit des Blutserums erscheint nach der Dialyse zwar geschwächt, aber durch Zusatz von Fibrinfermentlösung zum Gemische kann hierfür Ersatz geschafft werden.

Hiernach ist es zu verstehen, dass ein Gemisch der beiden Flüssigkeiten, nach einiger Zeit, trotz der Dialyse doch anscheinend von selbst gerinnt, aber dieses Ereigniss tritt sehr verspätet ein und in der Zwischenzeit gibt es eine Periode, in welcher das Gemisch noch vollkommen flüssig ist, durch einen Tropfen Kochsalzlösung aber sogleich coagulirt wird. In dieser Weise reagirt die Flüssigkeit indess nicht unmittelbar nach dem Mischen, sondern erst nach einiger Zeit; auf das Verhalten des Gerinnungssubstrates während dieser Zeit komme ich später zurück.

Ich habe versucht aus den dialysirten Flüssigkeiten die beiden Bestandtheile des Gerinnungssubstrates durch

Kohlsäure auszuscheiden und sie dann erst zusammenzubringen, sie schlossen aber doch immer noch Salze ein.

3. Von rasch gekühltem Pferdeblut wird das Plasma etwa 5—10 Min. nach dem Aderlass abgehoben, in 10—15 Volum vorher kohlsäurereich gemachtes Wasser gestürzt und der Niederschlag absitzen lassen; man reinigt ihn durch wiederholtes Decantiren und löst ihn schliesslich in Wasser durch sehr vorsichtigen Zusatz von höchst verdünnter Natronlauge auf. Er enthält das ganze Gerinnungsubstrat und Rudimente farbloser Blutkörperchen, welche man durch Filtriren beseitigen kann. Zur Auflösung wählte ich gewöhnlich eine Wassermenge, welche dem halben bis drei Viertel des zum Versuch verwendeten Plasmavolum gleich war. Wegen der relativen Schwerlöslichkeit der im Niederschlage enthaltenen fibrinogenen Substanz musste stets so viel Natron zugesetzt werden, dass die Flüssigkeit deutlich alkalisch reagirte.

Solche Lösungen des Gerinnungssubstrates enthalten immer Spuren von Fibrinferment, welches ja schon im circulirenden Blute enthalten ist und sich auch während des Senkens der rothen Blutkörperchen trotz der Kältemischung langsam weiter entwickelt; diese Fortentwicklung findet auch nach der Fällung des Gerinnungssubstrates durch kohlsäurehaltiges Wasser während des Absitzens des Niederschlags statt. Da es nun auch hier nicht an Salzen fehlt, so gerinnen die alkalischen Lösungen desselben zuletzt doch immer, wenn sie concentrirt sind, nicht selten schon nach 24 Stunden. Meist wird man aber wünschen, sie länger aufbewahren zu können, da man es jeden Augenblick in der Hand hat durch Fermentzusatz die Umwandlung, und durch Salzzusatz die Coagulirung des Umwandlungsproductes herbeizuführen. Aus diesem Grunde habe ich eiskaltes kohlen-

säurereiches Wasser zur Verdünnung des Plasma sowohl, als zum Decantiren des Niederschlages benutzt; ferner habe ich das Absitzen in Eiskälte geschehen lassen. Auf diese Weise habe ich Lösungen des Gerinnungssubstrates von dem angegebenen Wassergehalt aus Pferdeblutplasma gewonnen, welche 4—8 Tage vollkommen flüssig blieben.

4) Man kann sich aus dem Pferdeblutplasma auch so gleich das fertige fermentative Umwandlungsproduct des Gerinnungssubstrates in wässriger, schwach alkalischer Lösung, welche wegen ihrer Salzarmuth nicht selten 24 Stunden flüssig bleibt, herstellen. Zu diesem Behufe lässt man das Plasma von rasch gekühltem Pferdeblute in Zimmertemperatur wieder erwärmen, fällt es unmittelbar vor Eintritt der Gerinnung mit 15 Vol. eiskaltem kohlensäurereichem Wasser und verfährt dann wie gewöhnlich. Man hat dann den Vortheil, nicht selbst die Umwandlung herbeiführen zu müssen, was, wie wir sehen werden, wegen der schädlichen Wirkung eines Natronüberschusses, der nur zu leicht vorkommen kann, nicht immer gut gelingt; andererseits sind solche Lösungen mit dem Nachtheil behaftet, dass sie wegen ihres beträchtlichen Fermentgehaltes eine viel geringere Dauerhaftigkeit besitzen, als die nach den Angaben in Punkt 3 hergestellten; salzfrei sind sie natürlich ebenso wenig wie diese.

Die Möglichkeit, das fermentative Umwandlungsproduct des globulinartigen Substrates der Faserstoffgerinnung auf die angegebene Weise aus dem Plasma auszuscheiden, beruht auf den von A. Schmidt ermittelten Eigenschaften desselben.

Ich erinnere daran, dass dieser Körper, wie die Globulinsubstanzen selbst, in verdünnten Alkalien und Säuren löslich ist, und deshalb auch zunächst im Plasma in Lösung bleibt; durch Kohlensäure wird er demnach ebenso wie die

Globuline gefällt und zwar nicht in coagulirter, sondern als durchaus in den angegebenen Agentien löslicher Körper; auch Neutralsalze vermögen ihn ganz im Beginne seiner Entstehung aufzulösen, wenn auch in geringem Grade, aber diese Lösungen haben keinen Bestand, weil die Umwandlung durch das von der Substanz eingeschlossene Ferment in der salzigen Lösung weiter fortschreitet, und dann schliesslich die Fällung durch das Salz als Faserstoff erfolgt. Aber nicht blos in Neutralsalzen, sondern auch in verdünnten Säuren und Alkalien löst sich das fermentative Umwandlungsproduct, oder die lösliche Modification des Faserstoffes, viel schwerer, als die Globuline, wie man leicht erfahren kann, wenn man titrirt Lösungen der Säuren und Alkalien anwendet. In gesättigten alkalischen Lösungen des Gerinnungssubstrates scheidet sich deshalb nach geschehener Umwandlung ein Theil dieses Körpers aus und zwar wiederum in löslicher Gestalt, sofern man die Lösungen in hinreichender Weise von ihren Salztheilen befreit hat, der Rest bleibt in Lösung, bedingt aber ein opalisirendes Aussehen derselben; ist das Lösungsmittel in solchen Mengen vorhanden, dass es zur Auflösung des Umwandlungsproductes hinreicht, so wird die Lösung doch opalisirend als Zeichen, dass die Substanz sich dem Ausscheidungspunkte nähert. An dem Eintritt dieser Opalescenz kann man stets die stattgehabte Umwandlung sowohl in den natürlichen, als in den künstlichen Lösungen des Gerinnungssubstrates erkennen. Da die Globuline bekanntlich in sehr verdünnten und in sehr concentrirten resp. gesättigten Kochsalzlösungen schwer löslich beziehungsweise unlöslich, in mässig concentrirten Lösungen dagegen leicht löslich sind, so werden sie durch Uebersättigung mittelst gepulverten Kochsalzes aus ihren Lösungen gefällt und durch Verdünnen derselben bis zu

einem gewissen Grade wieder vollkommen aufgelöst. Ganz anders verhält sich die lösliche Modification des Faserstoffes; zwar wird auch sie durch pulverisiertes Kochsalz gefällt, aber in Folge der Wirkung des aufgelösten Salzes nicht mehr in löslicher, sondern in relativ unlöslicher Gesfalt, in groben Flocken und Klumpen, welche sich bei Wasserzusatz durchaus nicht mehr auflösen, in kalter Natronlauge schwer, in Essigsäure unlöslich sind (auch nachdem das Salz durch Waschen entfernt worden ist), kurz als Faserstoff. An diesem Verhalten erkennt man eben, dass man es in der Flüssigkeit nicht mehr blos mit den Globulinsubstanzen, sondern zugleich auch mit dem fermentativen Umwandlungsproduct derselben zu thun hat (ein Rest von Paraglobulin bleibt bekanntlich immer zurück). Zwischen der Fällung dieses Productes durch Kohlensäure und durch pulverisiertes Kochsalz besteht also der grosse Unterschied, dass dasselbe in ersterem Falle in seiner löslichen, im letzteren aber in seiner unlöslichen coagulirten Modification ausgeschieden wird.

Aber dieses Umwandlungsproduct ist im Pferdeblutplasma nicht sofort nach dem Aderlass da, eben so wenig wie es in künstlichen fermenthaltigen Lösungen des Gerinnungssubstrates unmittelbar nach ihrer Herstellung auftritt; es bedarf zu seiner Entwicklung einer gewissen Zeit, um so kürzerer natürlich je fermentreicher die Flüssigkeit ist. Ganz zu Anfang hat die durch Auflösen von pulverisiertem Kochsalz gefällte Substanz noch ganz den Character der Globuline, was man schon vom äusseren Ansehen an der feinen Vertheilung des Niederschlages erkennt; je später man ihn erzeugt, desto flockiger, gröber, klumpiger wird er, desto schwerer löslich wird er zugleich beim Verdünnen mit Wasser, ebenso in Natronlauge und Essigsäure, bis er endlich den so eben beschriebenen Charakter an sich trägt.

Wenn demnach die Coagulirbarkeit durch Kochsalz den Colloidalcharakter dieser Substanz bezeichnet, so ist dieser Character gleichfalls nicht plötzlich da, sondern er entwickelt sich allmälig. Wenn es möglich wäre absolut salzfreie Lösungen des globulinartigen Gerinnungssubstrates herzustellen und wenn sich ferner zeigte, dass auch in solchen Lösungen das Fibrinferment die Umwandlung, erkennbar an der Coagulirbarkeit bei Kochsalzzusatz, herbeiführt, so würde man sagen dürfen, dieser Colloidalcharakter entsteht und wächst unter der Einwirkung des Fibrinfermentes allein. Da aber Salze stets zugegen sind, so ist es vielleicht ebenso berechtigt anzunehmen, dass das Ferment aus dem globulinartigen Gerinnungssubstrat einen in diesem Sinne an sich nicht colloidalen Körper bildet, welchem aber die Fähigkeit zukommt, wie die Kieselsäure durch die Salze mehr und mehr in den colloidalen Zustand übergeführt zu werden bis die Coagulation als Abschluss erfolgt, auf die Globuline an sich eben die Salze keine solche Wirkung aus. Manche That-sachen sprechen für die letztere Auffassung; ist sie nämlich richtig, so ist anzunehmen, dass die Umwandlung (im Unterschiede von der Fällung durch das Salz) in salzarmen Lösungen langsamer vor sich geht als in solchen, welche bei gleichem Fermentgehalte zugleich das Optimum des Salzgehaltes besitzen und dies ist in der That, wie wir sehen werden, der Fall.

Es ist nach dem Bisherigen nicht so schwer den Moment zu finden, in welchem man, zum Behufe der Herstellung von Lösungen des fertigen Umwandlungsproductes in seiner höchsten Entwicklung, das Blutplasma mit kohlen-säurehaltigem Wasser zu verdünnen hat; der Moment ist gekommen, sobald man durch Auflösen von gepulvertem Kochsalz in einer Probe des Plasma klumpige Ausscheidun-

gen erhält, welche sich bei Wasserzusatz nicht auflösen, welche ferner in Natron schwer, in Essigsäure unlöslich sind. Aeusserlich erkennt man diesen Moment häufig daran, dass die farblosen Blutkörperchen sich zu weissen, macroscopischen Flöckchen zusammenballen, die gerade wie Fibrinflöckchen aussehen.

Ich habe mich zur Herstellung der löslichen Modification des Faserstoffes fast nur der sub Nr. 3 und 4 angeführten Methoden, als den bequemsten, bedient.

In einer Beziehung sind die Globuline der Kieselsäure schon ähnlich, bevor noch das Fibrinferment und die Salze auf sie eingewirkt haben. Sehr concentrirte künstliche Lösungen des Paraglobulins sowohl, als der fibrinogenen Substanz opalisiren nämlich mehr oder weniger deutlich, ohne doch sonst im Mindesten die Eigenschaften der Kieselsäure zu theilen; dasselbe gilt natürlich von den Lösungsgemengen beider. Nach der Einwirkung des Fibrinfermentes wird die Opalescenz zwar immer viel stärker, aber sie ist doch schon in gewissem Grade von vornherein vorhanden. In ihren natürlichen Lösungen habe ich diese Beobachtung nicht gemacht; hier tritt die Opalescenz erst ein mit der nachweislichen Entstehung des fermentativen Umwandlungsproductes. Am besten sieht man dies beim Pferdeblutplasma, welches man von den stark trübenden und dadurch die Beobachtung der Opalescenz störenden farblosen Blutkörperchen durch Filtriren bei  $0^{\circ}$  befreit hat. Das Filtrat besitzt, wie A. Schmidt gezeigt hat, neben fibrinogener Substanz immer noch einen Gehalt an Paraglobulin, ist aber sehr arm an Fibrinferment, daher man, um die Umwandlung und damit den Eintritt der Opalescenz zu beschleunigen, gut thut demselben Fermentlösung zuzusetzen. Vielleicht ist hier der Unterschied der Concentration und zugleich die Quantität

und die Art der vorhandenen Lösungsmittel massgebend; wenigstens waren meine künstlichen Paraglobulinlösungen immer sehr concentrirt, sie enthielten 3—5 % Paraglobulin, zugleich wirkte als einziges Lösungsmittel desselben das Natron, während in den natürlichen Lösungen, wie A. Schmidt angibt, auch noch andere Lösungsmittel enthalten sind und zwar im Ueberschuss. Sehr verdünnte alkalische Paraglobulinlösungen opalisiren nicht, ebenso concentrirte, welchen Natron lange im Ueberschuss zugesetzt worden war.

#### I. Die Fällung des fermentat von Umwandlungsproductes.

Meine nun folgenden Angaben beziehen sich nur auf das bereits ausgebildete, fertige Umwandlungsproduct. Die Beobachtungen über den Vorgang der Umwandlung, über die Bedingungen, welche ihn in förderndem oder hemmendem Sinne beeinflussen, werde ich später mittheilen.

Als beendet betrachte ich den Vorgang der Umwandlung, sobald bei Zusatz von einem oder ein paar Tropfen Kochsalzlösung entweder augenblicklich oder nach Verlauf einiger Secunden ein Fibringerinsel entsteht. Um dieses Ziel zu erreichen lasse ich die nach pct. 3 dargestellte Lösung des Gerinnungssubstrates, nachdem ich sie mit dem halben Volum einer kräftig wirkenden Fermentlösung (durch Extrahiren von 1 Gewichtstheil des Schmidt'schen Fermentpulvers mit 40—50 Theilen Wasser erhalten) versetzt, bei gewöhnlicher Temperatur stehen und prüfe von Zeit zu Zeit eine Probe derselben mit einem Tropfen Kochsalzlösung, bis die erwähnte Reaction sich einstellt. Eine nach pct. 4 dar-

gestellte Lösung zeigt diese Reaction, wenn anders die Fällung des im Plasma bereits gebildeten Umwandlungsproductes durch Kohlensäure rechtzeitig d. h. möglichst spät geschah, schon von vornherein.

Diese Reaction selbst begründet die erste und hervorragendste Aehnlichkeit der löslichen Modification des Faserstoffes mit der Kieselsäure; der Faserstoff scheidet sich sogleich, gewöhnlich momentan als eine opalisirende, homogene den Wandungen des Gefässes fest anhaftende Gallerte aus, welche sich als relativ unlöslich erweist, wie ja auch die gallertige Kieselsäure nicht absolut unlöslich ist; in Bezug auf die Leichtigkeit und Plötzlichkeit mit welcher diese Gallerte entsteht, entspricht die Flüssigkeit den allconcentrirtesten Kieselsäurelösungen. Flockig ist die Fällung nur, wenn die Umwandlung im Moment des Salzzusatzes noch nicht perfect geworden war, oder wenn die Lösung zu stark verdünnt war, um ein zusammenhängendes Gerinnsel zu geben; dass ersteres der Fall gewesen, erkennt man an der relativen Leichtlöslichkeit der Flocken.

Die Gerinnungszeit wächst umgekehrt mit der Concentration der Flüssigkeit in Bezug auf das lösliche Fibrin. Verdünnung mit Wasser verzögert also den Eintritt der Coagulation durch Kochsalz. Bei der ausserordentlichen Reactionsfähigkeit der löslichen Fibrinmodification gegen das Kochsalz, schrumpft die Verzögerung jedoch leicht auf wenige Minuten ein, wenn man nicht für starke Unterschiede im Gehalt der mit einander zu vergleichenden Flüssigkeiten an löslichem Fibrin und zugleich für möglichste Kleinheit der Kochsalzzsätze sorgt, am besten misst man die letzteren mit einer Pipette, welche Hunderttheile eines Ccm abzulesen gestattet, ab.

Bei constantem Gehalt an löslichem Fibrin nimmt die

Gerinnungszeit ab mit der Grösse des Salzzusatzes; auch hier treten die Unterschiede am deutlichsten hervor bei absolut sehr kleinen Kochsalzzusätzen mit relativ sehr grossen Intervallen; natürlich verfährt man hierbei, um das Volum der Mischung und damit den Gehalt derselben an löslichem Fibrin constant zu erhalten, so, dass das Volum der zugesetzten Kochsalzlösung stets das Gleiche bleibt und nur die Concentration derselben verschieden ist. Die Geschwindigkeit der Gerinnung wächst aber mit der Concentration der Salzlösung nur bis zu einer gewissen Grenze, bei deren Ueberschreitung das Salz den Eintritt der Gerinnung wieder verzögert. In einem Versuche fand ich, dass die Coagulation am raschesten erfolgte bei einem Kochsalzzusatz von 2,8 % (auf das Gesammtvolum der Mischung berechnet) nämlich in 13 Sec.; bei einem Zusatz von 0,56 % Kochsalz trat die Gerinnung nach 62, und bei einem solchen von 11,2 % nach 48 Sec. ein. Die von der Grösse des Salzzusatzes abhängigen Unterschiede erkennt man leicht, man sieht aber zugleich, wie minimal die absoluten Gerinnungszeiten hier ausfallen, verglichen mit der Kieselsäure.

Die hemmende Wirkung, welche sehr concentrirte Kochsalzlösungen hier ausüben, ist mir bei der Kieselsäure nicht begegnet. Dass aber ein Salzüberschuss auf einen colloidalen Eiweisskörper anders einwirkt, als auf die Kieselsäure, scheint an sich nicht sehr auffallend zu sein.

Deutlicher als an den zeitlichen Verhältnissen erkennt man die Abhängigkeit der Gerinnung des löslichen Fibrins von der Menge des Salzes an der Masse des Gerinnungsproductes. Nach sehr kleinen und sehr grossen Salzzusätzen erscheint dasselbe zwar sehr bald nach der Gerinnung der Präparate mit mittlerem Salzgehalte, aber in sehr kleinen Quantitäten, die sich nur sehr langsam ver-

grössern, während in den letzteren der Faserstoff sogleich in ganzer Masse gefällt wird.

Wie die coagulirende Wirkung der Salze auf die colloidale Kieselsäure durch Säuren, so wird sie hier durch einen Alkaliüberschuss gchemmt. Derselbe braucht, um diesen Effect auszuüben, nur sehr klein zu sein. Man kann es leicht erleben, dass eine alkalische Lösung des ursprünglichen globulinartigen Gerinnungssubstrates, nachdem man sie schon längst mit Fermentlösung versetzt hat, doch auf keine Weise die Reaction gegen Kochsalz zeigt; stumpft man aber jetzt die Alkalescenz vorsichtig ab, so tritt die Wirkung des Kochsalzes sofort ein. Man sieht hieraus, dass ein Alkaliüberschuss, welcher nicht hinreichte die fermentative Umwandlung zu hindern, doch die coagulirende Wirkung des Kochsalzes vollkommen zu compensiren vermag. Im Falle eines Misslingens der Versuche hat man demnach sogleich sein Augenmerk auf die Alkalescenz der Flüssigkeit zu richten. Grössere Alkaliüberschüsse vernichten die Coagulirbarkeit des löslichen Fibrins vollständig und für immer. Die Substanz wird dabei gradatim verändert und stellt zuletzt einfaches Alkalialbuminat dar, womit die Möglichkeit sie in die unlösliche Modification des Faserstoffes überzuführen, vollständig aufhört.

Wärme beschleunigt den Eintritt der Coagulation, doch muss man wegen der absoluten Kleinheit der Gerinnungszeiten, auch hier sich sehr kleiner Salzzusätze bedienen, um die Zeitunterschiede deutlich wahrzunehmen; nicht selten gelingt es blos durch Erwärmen allein ohne Salzzusatz die Coagulation herbeizuführen, blos durch die Wirkung der kleinen in der Flüssigkeit noch enthaltenen Mengen von Plasmasalzen. Die Anwendung der Wärme hat aber zugleich auch ihre Gefahren, weil die schädliche Wirkung des in der

Flüssigkeit enthaltenen Alkali mit der Temperatur schnell zunimmt; die Gefahr wächst mit der Grösse des Alkaliüberschusses und mit der Höhe der Temperatur; so kann es leicht vorkommen, dass eine salzhaltige, die lösliche Fibrinmodification und zugleich einen Alkaliüberschuss enthaltende Flüssigkeit, welche bei Aufbewahrung in gewöhnlicher Temperatur doch noch gerinnt, wenn auch sehr allmälig, deren sofortige Gerinnung man ferner durch Beseitigung des Natronüberschusses herbeiführen kann, beim Erwärmen nicht blos nicht gerinnt, sondern ihre Gerinnungsfähigkeit sogar mehr oder weniger vollständig einbüsst, so dass das Neutralisiren derselben gar keinen Effect mehr hat. Auch wenn man einen Alkaliüberschuss möglichst vermieden hat, bleibt doch noch das zur Auflösung des Gerinnungssubstrates erforderliche Alkaliquantum und wirkt beim Erwärmen, trotz der dadurch bewirkten Beschleunigung der Gerinnung, bis zu einem gewissen Grade schädlich, indem es, besonders bei höheren Temperaturen, einem Theil der Substanz ihre Coagulirbarkeit nimmt; Wärme erhöht die Lösungskraft der Alkalien sowohl für das globulinartige Gerinnungssubstrat, als für die lösliche Fibrinmodification; man kann demnach annehmen, dass eine bei gewöhnlicher Temperatur gesättigte alkalische Lösung dieser Substanzen beim Erwärmen einen relativen Alkaliüberschuss besitzt. Die günstigste Temperatur, bei welcher die Quantität des Fibrins nicht in wahrnehmbarer Weise vermindert wird, liegt zwischen 35—45°, höhere Temperaturen kommen, ausser bei sehr raschem Ansteigen, überhaupt nur zur Wirkung, sofern ein beträchtlicher Alkaliüberschuss vorhanden ist, weil die Gerinnung im andern Falle schon früher eintritt; aber die bei solchen höheren Temperaturen sich ausscheidende Fibrinmenge wird immer kleiner, ebenso diejenige, welche beim nachträglichen Neutra-

lisiren sich ausscheidet; bei noch grösserem Alkaliüberschuss scheidet sich beim Erwärmen überhaupt gar nichts aus und übersteigt die Gerinnungstemperatur + 55°, so wird auch der Effect des nachträglichen Neutralisirens immer unbedeutender, bei 60—62° hat die Substanz ihre Coagulirbarkeit ganz eingebüßt.

Lässt man die das lösliche Fibrin enthaltende Flüssigkeit gefrieren, nachdem man ihr eine Spur Kochsalz zugesetzt, so gerinnt sie während des Schmelzens oder doch einige Minuten später. Sachssendahl hat dieselbe Beobachtung schon am Pferdeblutplasma gemacht<sup>1)</sup>, v. Samson-Himmelstjerna zeigte, dass sämmtliche farblosen Blutkörperchen hierbei zu Grunde gehen<sup>2)</sup>; dieser letztere Umstand muss an sich eine Beschleunigung der Gerinnung bewirken, da der ganze Vorgang aber mit der rasch erfolgenden Faserstoffausscheidung abschliesst, so war es an sich schon wahrscheinlich, dass die Procedur des Gefrierens und Wiederaufthauens nicht blos den Zerfall der farblosen Blutkörperchen, die Fermententwickelung und die fermentative Umwandlung, sondern auch die Ueberführung des Umwandlungsproductes in die unlösliche Modification beschleunigt; diese Annahme wird durch meine Versuche mit dem fertigen Umwandlungsproducte bestätigt. Uebrigens hat schon Sachssendahl beobachtet, dass auch in der Kälte filtrirtes, also ganz körpchenfreies Pferdeblutplasma, welches neben fibrinogener Substanz stets auch noch Paraglobulin und geringe Mengen von Fibrinferment enthält, beim Wiederaufthauen gerinnt.

1) Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Inaug.-Dissert. Dorpat 1880. J. Sachssendahl pag. 5—9.

2) Experimentelle Studien über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung. Inaug.-Dissert. Dorpat. 1882. E. v. Samson-Himmelstjerna. pag. 15.

Die bereits erwähnte paraglobulin- und fermentfreie Hydroceleflüssigkeit veränderte sich beim Gefrieren und Wiederaufthauen natürlich gar nicht, auch nicht nachdem sie mit dem halben Volum einer Lösung von Fibrinferment versetzt worden war. Nachdem ich aber ausserdem etwas feuchtes Paraglobulin in ihr aufgelöst und die Entstehung des Zwischenproductes abgewartet hatte, trat die Gerinnung beim Aufthauen der gefrorenen Masse sofort ein; sie wäre natürlich auch ganz ohne Gefrieren und Wiederaufthauen erfolgt, aber langsamer. Da nun das fertige Zwischenproduct durch diese Procedur, die, wie die Versuche von Sachsendahl zeigen, auch den Vorgang der fermentativen Umwandlung beschleunigt, coagulirt wird, dieser Effect aber in der Hydroceleflüssigkeit bei Abwesenheit von Paraglobulin durchaus nicht eintritt, trotz des Fermentzusatzes, so folgt, dass die Entstehung des Umwandlungsproductes, des löslichen Fibrins, an die Anwesenheit von Paraglobulin in der Flüssigkeit gebunden ist. Das Paraglobulin befördert also nicht auf irgend eine Weise die Fällung des löslichen Fibrins, sondern es ist nothwendig für die Entstehung desselben. — Das Paraglobulin verlangsamt vielmehr die Gerinnung, indem es zugleich die Ausbeute an Fibrin steigert. v. Samson-Himmels tjerna bemerkte dies zuerst am Aderlassblut, in welchem er vor Eintritt der Gerinnung mehr oder weniger Paraglobulin aufgelöst hatte. Dasselbe habe ich bei meinen alkalischen Lösungen des globulinartigen Gerinnungssubstrates beobachtet, wenn ich denselben von vornherein Paraglobulin zusetzte. Die Gerinnung wurde verzögert, es schied sich jedoch schliesslich sichtbar mehr Faserstoff aus, als ohne Paraglobulin. Sicher ist, dass die Verzögerung den fermentativen Umwandlungsprocess des Gerinnungssubstrates betrifft, und ich kann mich daher der

Annahme Samson's nur anschliessen, dass durch den Paraglobulinzusatz die vom Fibrinferment zu leistende Arbeit erhöht werde, weil er einen bedeutenderen Zuwachs von Fermentationsmaterial als von Ferment selbst bedingt.

Engt man eine Lösung des Zwischenproductes der Faserstoffgerinnung im Vacuum über Schwefelsäure ein, so tritt wie bei der Kieselsäure stets ein Moment ein, in welchem die Flüssigkeit gerinnt; dieses geschieht um so früher, je salzreicher die Flüssigkeit ist. Aber auch ganz ohne Salzzusatz kommt es regelmässig zur Gerinnung durch den ursprünglichen Salzgehalt der Flüssigkeit selbst. Die Erklärung ergibt sich von selbst aus der durch die Luftpumpe bewirkten Concentrationserhöhung sowohl in Bezug auf das lösliche Fibrin, als auf die beigemengten Salze. Es ist, wenn nicht ein sehr grosser, die Substanz selbst verändernder Natronüberschuss vorhanden ist, ganz unmöglich solche Lösungen im Vacuum vollkommen zu trocknen, ohne dass zu irgend einer Zeit während des Einengens die Gerinnung einträte.

Dies hindert natürlich das weitere Trocknen nicht, versucht man aber nun den trockenen Rückstand in Wasser wieder aufzunehmen, so löst sich ein Theil desselben unter Mitwirkung des anwesenden Alkali auf (Paraglobulin), der Faserstoff aber quillt nur auf und schwimmt als weicher Klumpen in der Flüssigkeit.

Filtrirt man eine Lösung des Gerinnungssubstrates so lange es noch globulinartig ist durch ein doppeltes oder dreifaches Filtrum und setzt zum Filtrat Essigsäure und Ferrocyankalium, so erscheint der Niederschlag kaum geringer, als in der nicht filtrirten Flüssigkeit. Führt man in der letzteren nun die Umwandlung durch Zusatz von Fibrin-ferment herbei, wartet ab bis sie ihr Ende erreicht und filtrirt jetzt, so gibt dasselbe Reagens im Filtrat einen ver-

gleichsweise sehr unbedeutenden Niederschlag; ich disponirte bei diesem Versuch über zu kleine Mengen, als dass ich den Unterschied durch Wägung hätte bestimmen können, er erschien aber bei äusserlicher Betrachtung der Niederschläge viel bedeutender, als bei der Kieselsäure, wo er nur etwa 6% der festen Substanz betrug <sup>1)</sup>.

Ob kleine Mengen Alcohol die Coagulation des löslichen Fibrins durch Salze befördern, habe ich nicht ermittelt; ich verweise in dieser Hinsicht auf eine frühere Angabe von A. Schmidt, welcher zufolge er einen solchen Einfluss des Alcohols bei seinen aus Blutserum und fibrinogenen Transsudaten hergestellten Gerinnungsmischungen beobachtet hat; natürlich war dem Alcoholzusatz durch die beginnende Eiweissfällung eine Grenze gesetzt <sup>2)</sup>.

Im höchsten Grade coagulirend auf das lösliche Fibrin wirkt das Haemoglobin, wodurch sich die von A. Schmidt entdeckte »gerinnungsbeschleunigende« Wirkung des Hämoglobins, beziehungsweise der rothen Blutkörperchen erklärt.

Einige Tropfen einer stark verdünnten Haemoglobinlösung auf ein paar Cubikcentimeter Gerinnungssubstrat genügen um die Flüssigkeit gallertig gestehen zu machen, oft mit solcher Plötzlichkeit, dass man nicht die Zeit hat den Farbstoff durch Schütteln in derselben gleichmässig zu verteilen; es bedarf hierzu keines grösseren Hämoglobinzu- satzes als nöthig ist derselben eine blassrothe Farbe zu geben. Das zu diesen Versuchen benutzte Haemoglobin, stellte ich mir nach den Angaben von A. Schmidt aus

1) Ich liess eine Lösung des Gerinnungssubstrates, welche das Umwandlungsproduct enthielt, unter Quecksilberdruck durch einen Uretei transsudiren. Das Transsudat gab nach Zusatz von Essigsäure und Ferrocyanikalium einen äusserst geringen feinflockigen Niederschlag, während unter gleichen Bedingungen in der ursprünglichen Flüssigkeit ein massiger, grobflockiger Niederschlag entstand.

2) A. Schmidt. Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Reicherts und du Bois' Archiv. 1862. pag. 535 ff.

gesenkten und darauf mehrfach mit Wasser gewaschenen Pferdeblutkörperchen her. Das Haemoglobin wirkte aber auch ganz ebenso energisch coagulirend auf die colloidale Kieselsäure, selbst in den kleinsten Mengen. Die Frage, ob das Haemoglobin diese Wirkung selbstständig ausübt, oder ob es nur die Wirkung der Salze potenziert, vermag ich nicht zu beantworten. Entsprechende Versuche mit krystallisirtem Haemoglobin anzustellen, hat es mir leider an Zeit gefehlt.

Nur in einer Beziehung tritt uns ein specifisches Verhalten des löslichen Fibrins gegenüber der colloidalen Kieselsäure entgegen; die letztere wird nämlich nicht blos von Haemoglobin, sondern auch von gewöhnlichem Albumin in den pectösen Zustand übergeführt; auch hier genügen Spuren, um den Effect herbeizuführen, etwa 3—4 Tropfen einer zwanzigfach verdünnten Eiereiweisslösung auf 2 Ccm. Kieselsäurelösung. Auf die lösliche Modification des Fibrins aber übt das Albumin gar keinen Einfluss aus. Andernfalls wäre es A. Schmidt niemals gelungen, im Blutplasma oder in einem Gemenge von Blutserum und einem Gemenge von Blutserum und einem fibrinogenen Transsudate, nach Entfernung der Salzbestandtheile dieser Flüssigkeiten durch Dialyse und nach Zusatz von Fibrinferment, die Entstehung der löslichen und zugleich dauernd in Lösung bleibenden Modification des Fibrins zu demonstrieren, die Entfernung der Salze hätte gar keinen Zweck und Erfolg gehabt, denn durch das Albumin dieser Flüssigkeit wäre die Coagulation herbeigeführt worden.

Was die Opalescenz betrifft, so lehrt der Stokes'sche Versuch mit dem Nicol'schen Prisma, dass man es auch hier mit polarisirtem Lichte zu thun hat.

Schliesslich weise ich noch darauf hin, dass nach den Angaben von Graham pulvelförmige Körper, wie Kohlen-

pulver u. s. w. das Pectöswerden der Kieselsäure beschleunigen, während sie nach A. Schmidt ganz ebenso auf die Faserstoffgerinnung wirken.

## 2) Die fermentative Umwandlung des Gerinnungssubstrates.

In Bezug auf diesen Abschnitt der Faserstoffgerinnung glaube ich folgenden Satz mit aller Sicherheit aufstellen zu können.

Alle Einflüsse ohne Ausnahme, welche, wie wir gesehen haben, die Ueberführung der löslichen Modification des Faserstoffes in die unlösliche, also die Coagulation befördern, befördern auch die Entstehung der ersteren aus dem ursprünglichen globulinartigen Gerinnungssubstrat, und alle diejenigen Einflüsse, welche dort hemmend wirken, üben dieselbe Wirkung auch hier aus. Die Umwandlungszeit d. h. die Zeit vom Moment der beginnenden Fermenteinwirkung bis zum Moment der vollkommenen Ausbildung des löslichen Fibrins, erkennbar durch die bei Kochsalzzusatz augenblicklich eintretende Coagulation, wird also durch jene Agentien abgekürzt, durch diese verlängert. Ja ihre Einwirkung auf die Bildung des löslichen Fibrin ist sogar viel deutlicher, als die auf die Coagulirung desselben. Das ausgebildete, lösliche Zwischenproduct der Gerinnung (man könnte es, in Analogie mit der Kieselsäure, colloidalen Faserstoff nennen) reagirt mit solcher Empfindlichkeit gegen einen Salzzusatz, dass es schwer ist, den fördernden Einfluss der Wärme, der Concentration u. s. w. zu beobachten; die Zeitdifferenzen schrumpfen nur zu leicht auf mehr oder weniger unmerkliche Grössen zusammen, nur bei Anwendung

absolut sehr kleiner Kochsalzmengen, die relativ doch sehr von einander differiren, gelangt man zum Ziele. Bei der Bildung des löslichen Fibrin aus dem globulinartigen Gerinnungssubstrate aber handelt es sich um einen Vorgang der Tage und Stunden dauern, nach Belieben aber auf Minuten und Secunden zusammengedrängt werden kann.

So zeigt sich zuerst, dass ein gewisser Salzgehalt der Lösung, der grösser ist, als der von vornherein in derselben gegebene Rest der Plasmasalze, günstig auf die Umwandlung wirkt. Um den experimentellen Beweis zu liefern, muss natürlich vor Allem die betreffende Lösung das Gerinnungssubstrat noch als Globulinsubstanzen enthalten. Man bringe nun Fibrinferment hinzu, messe eine Probe derselben ab und gebe ihr einen Salzgehalt von etwa 0,8 % ; sie wird immer viel früher gerinnen, als der Rest der Flüssigkeit; der Gerinnung muss aber nothwendigerweise die Umwandlung der Globuline zu löslichem Fibrin vorausgegangen sein, an welche sich alsdann die Coagulirung durch das Salz anschliesst. Dass das letztere aber auch den Vorgang der Umwandlung beschleunigt habe, ist aus diesem Ergebniss nicht ohne Weiteres zu schliessen, er könnte ja in dem Rest der Flüssigkeit ebensoweiit gediehen sein, nur dass es wegen ihres zu geringen Salzgehaltes nicht zum Coaguliren kommt; dann aber müsste eine Probe dieses Restes, welcher man denselben Kochsalzzusatz giebt, wie der ersten, bereits geronnenen, nun augenblicklich gerinnen. Man findet jedoch, dass dies nicht der Fall ist, sondern dass die Gerinnungszeit wiederum etwa dieselbe ist, wie beim ersten Versuch. Wiederholt man diese Prüfung mit Kochsalz, so wird man zwar bemerken, dass die Gerinnungszeit sich immer mehr abkürzt, aber es kann mehrere Stunden, selbst 24 Stunden und noch länger dauern, ehe der Kochsalzzusatz sofortige

Gerinnung bewirkt, während doch die Gerinnungszeit der ersten, unmittelbar nach dem Fermentzusatz mit Kochsalz versetzten Probe vielleicht nur  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde betrug.

Stellt man genau denselben Versuch an, indem man nur statt des Kochsalzes einige Tropfen Haemoglobinlösung zusetzt, so erhält man das gleiche Ergebniss; auch in Betreff der fermentativen Umwandlung lasse ich es unentschieden, ob die beschleunigende Wirkung des Haemoglobin eine directe, oder durch das Kochsalz vermittelte ist.

Grössere Salzmengen werden der Umwandlung hinderlich, ebenso wie der Fällung des fertigen Umwandlungsproductes, noch grössere unterdrücken sie ganz, so dass das Gerinnungssubstrat seinen leicht erkennbaren globulinartigen Character trotz der Fermentlösung dauernd, oder doch wenigstens sehr lange Zeit sich erhält. Schwefelsaure Magnesia wirkt in dieser Hinsicht am energischesten. Das Optimum des Salzgehaltes scheint sich übrigens nach dem Gehalt der Flüssigkeit sowohl an Gerinnungsubstrat, als an Fibrinferment zu richten.

Die Umwandlungszeit wird ferner verlängert durch einen Alkaliüberschuss, man findet alsdann beim Abstumpfen des Ueberschusses, das Kochsalz unwirksam zu einer Zeit, wo dasselbe im Vergleichspräparat schon sofortige Gerinnung bewirkt; fällt man jetzt durch Sättigen mit pulverisirtem Kochsalz, so erhält man dort noch einen vollkommenen Globulinniederschlag, hier aber scheidet sich der bekannte grobflockige Faserstoff aus. Noch grössere Alkaliüberschüsse verwandeln das Gerinnungsubstrat in Alkalialbuminat, besonders leicht beim Erwärmen. Dass Erwärmen, Erhöhung der Concentration im Vacuum die Umwandlung des Gerinnungssubstrates in lösliches Fibrin beschleunigen, Verdünnen mit Wasser sie verzögert, ist leicht durch vergleichende Versuche

nachzuweisen, indem man die Flüssigkeiten fort und fort in Betreff ihrer momentanen Coagulirbarkeit durch Kochsalzzusatz prüft.

Auf den ersten Blick erscheint es vielleicht sonderbar, dass ein und dieselbe Gruppe von Agentien zwei an sich so total verschiedene Dinge, wie den Uebergang in den festen Aggregatzustand einerseits und die Wirkung eines chemischen Fermentes andererseits, in durchaus gleichem Sinne, fördernd oder hemmend, beeinflussen sollte. Stellt man sich nun aber vor, das Ferment gebe nur den Anstoss zu dem ganzen Vorgange, indem es die Entstehung eines Körpers bedingt, welchen durch die Neutralsalze (und durch die übrigen Agentien vermittelst der Neutralsalze, theilweise vielleicht auch direct) die Eigenschaft der Colloidalität in zunehmendem Sinne ertheilt wird, so hat man es, wie bei der Kieselsäure, mit einem einzigen fortlaufendem Vorgange zu thun, welcher seinen letzten Abschluss in dem Uebergange aus dem colloidalen in den festen Zustand findet. Es erscheint dann durchaus natürlich, dass dieselben Agentien, welche die Substanz zu diesem Ziele hindrängen oder an der Erreichung desselben hindern auch ganz in gleichem Sinne den Ablauf des Schlussactes beeinflussen.

Eine concentrirte, salzarme Kieselsäurelösung kann aufgekocht werden, ohne zu gerinnen, eine andauernde Einwirkung der Wärme aber, auch wenn sie noch weit unter dem Siedpunkte liegt, beschleunigt stets den Eintritt der Coagulation, um so mehr, je concentrirter die Lösung bzhgw. je kochsalzreicher sie ist. Dementsprechend findet man in der früher angegebenen Weise, dass der Colloidalcharacter der Kieselsäure bei höheren Temperaturen rascher zum Maximum ansteigt, als bei niederen, in Zimmertemperatur z. B. rascher als bei  $0^{\circ}$ . Etwas Aehnliches kann man auch

bei einer fermenthaltigen Lösung des Substrates der Faserstoffgerinnung beobachten, erwärmt man sie rasch, so kann man bis zu der Grenze gehen, von welcher an die Temperatur intensiv nachtheilig wirkt, ohne dass selbst nach vorangegangenem Kochsalzzusatz die Gerinnung erfolgt; überschreitet man diese Grenze mehr und mehr, so wird die Gerinnungsfähigkeit vermindert und zuletzt vollkommen vernichtet; geringere aber andauernde Wärmegrade wären in derselben Flüssigkeit nicht ohne Effect geblieben. Jene Grenze kommt um so früher je stärker alkalisch die Flüssigkeit reagiert. Ist der Alkaliüberschuss möglichst vermieden, so tritt beim raschen Erwärmen der mit einem Kochsalzzusatz versehenen Flüssigkeit natürlich die Fällung ein; da das Ferment aber gewissermassen nicht Zeit hat die Umwandlung schon bei niederer Temperatur einzuleiten, so erfolgt die Faserstoffausscheidung meist erst an der Grenze der beginnenden schädlichen Wirkung des Natrons, so dass man mehr oder weniger Verluste durch Ueberführung eines Theiles der Substanz in Alkalialbuminat erleidet; dabei ist der Faserstoff meist unvollkommen ausgebildet, wie man ihn auch durch zu frühes Fällen mit pulverisiertem Kochsalz aus langsam gerinnendem Pferdeblutplasma gewinnen kann; er bildet keine Gallerte, sondern Flocken, die im Vergleich mit dem ausgebildetem Faserstoff leicht löslich in Alkalien, Essigsäure u. s. w. sind. Erhält man aber die Flüssigkeit einige Zeit unter der Temperaturgrenze, bei welcher die schädliche Wirkung beginnt, so tritt stets vollkommene Gerinnung ein.

Léon Fredericq hat Pferdeblutplasma im Wasserbade erwärmt und bei  $56^{\circ}$  eine flockige Ausscheidung eintreten sehen, die von diesen Flocken abfiltrirte Flüssigkeit war absolut gerinnungsunfähig, so dass auch Paraglobulin-zusatz keine Wirkung auf sie ausübte, bis zu  $55,5^{\circ}$  erwärmt

blieb die Flüssigkeit klar und gerann wie gewöhnlich. Léon Fredericq nimmt nun an die fibrinogene Substanz selbst des Plasma sei es, welche in diesen Versuchen durch Wärme coagulirt werde, dieselbe unterscheide sich also von der fibrinoplastischen Substanz und dem Albumin dadurch, dass ihre Wärmecoagulation schon bei  $56^0$  C. eintrete. Da nun aber die fibrinogene Substanz der Transsudate bei dieser Temperatur nicht coagulirt wird, sondern erst bei derjenigen, bei welcher auch das Albumin gerinnt, so schliesst er weiter, es gebe zwei durch ihre Coagulationstemperatur unterschiedene Arten der fibrinogenen Substanz, von welchen die eine im Blute, die andere in den fibrinogenen Transsudaten vorkomme.

Die Erklärung der Beobachtung Fredericq's liegt aber in dem so eben Mitgetheilten. Die fibrinogene Substanz des Blutes ist es nicht, welche er bei  $56^0$  hat gerinnen sehen, sondern das fermentative Umwandlungsproduct des Gerinnungssubstrates. Das Plasma enthält farblose Blutkörperchen, deren Zerfall und die daran sich schliessende Fermententwicklung durch die Wärme beschleunigt wird, es enthält Salze, der Ueberschuss an alkalisch reagirenden Bestandtheilen ist hier der Masse des Gerinnungssubstrates und des Fermentes gegenüber niemals gross genug, um ein merkliches Hinderniss abzugeben, kurz es sind alle Bedingungen vorhanden, welche bei langsamter Erwärmung eine vollkommene, gallertige Gerinnung, bei rascher Erwärmung aber bis über die Grenze der beginnenden schädlichen Einwirkung der Temperatur die Ausscheidung jenes flockigen, unfertigen Faserstoffes herbeiführen. Dass diese Grenze für das Plasma genau bei  $56^0$  liegt, so dass bei der geringsten Ueberschreitung derselben mit dem Auftreten der flockigen Ausscheidungen die Gerinnungsfähigkeit des Plasma absolut

aufhört, habe ich nicht gefunden. Ich habe vielmehr nach Erwärmen bis  $62^{\circ}$  die Gerinnung in der flockigen Form nachträglich eintreten sehen (das Fibrinferment erträgt nach A. Schmidt noch höhere Temperaturen), wenn auch nachträglich weniger wirkliches Fibrin ausgeschieden wurde als bei niederen Temperaturen, andererseits treten die flockigen Ausscheidungen nicht selten bei Temperaturen, welche unter  $56^{\circ}$  liegen, auf; es kommt hierbei auf mancherlei Umstände, wie namentlich auf den Salz- und Fermentgehalt des Plasma an.

Es ist mir zunächst ziemlich gleichgültig, ob man den Körper, den ich halb- oder unfertigen Faserstoff nenne, welcher auch bei niederer Temperatur während der Dauer des fermentativen Umwandlungsprocesses durch concentrirte Kochsalzlösung oder durch Sättigung des Plasma mit Kochsalz gefällt werden kann, noch überhaupt mit dem Namen «Faserstoff» bezeichnen will oder nicht; in letzterem Falle wüsste ich nur nicht von welchem Entwickelungsstadium an man den Namen «Faserstoff» gebrauchen dürfte, denn die Uebergänge sind allmälige. Wichtiger ist es mir den Beweis zu liefern, dass es nicht die fibrinogene Substanz des Plasma ist, welche in den Fredericq'schen Versuchen durch eine Temperatur von  $56^{\circ}$  coagulirt wurde, und dass demgemäß in dieser Hinsicht kein Unterschied zwischen ihr und der fibrinogenen Substanz der Transsudate besteht.

Fredericq bezieht sich auf die Angabe von A. Schmidt, welcher eine Hydroceleflüssigkeit bis  $60^{\circ}$  erwärme ohne dass sie sich äusserlich sichtbar veränderte; sie verlor aber ihre Gerinnbarkeit vollständig. Der Erfolg ist leicht erklärlich: der Flüssigkeit fehlte das Fibrinferment und damit fiel die Möglichkeit der Entstehung der durch Salze fällbaren löslichen Modification des Faser-

stoffes weg; die hohe Temperatur raubte der Substanz ihre fibrinogene Natur, während sie in Lösung blieb.

Aber auch nach Zusatz von Fibrinferment zur Hydroceleflüssigkeit, tritt beim Erwärmen bis  $56^{\circ}$  keine Ausscheidung ein; dieselbe erfolgt erst nach Auflösen von Paraglobulin in der Flüssigkeit. Beiläufig gesagt liefert uns diese Erfahrung, neben der beim Gefrierungsversuch gemachten, wiederum einen Beweis dafür, dass die Gegenwart des Paraglobulins für die Entstehung des fermentativen Umwandlungsproductes nothwendig ist. Abgesehen hiervon aber lehrt uns dieser Versuch, dass eine Hydroceleflüssigkeit beim Fredericq'schen Versuch sich genau so verhält, wie das Blutplasma, sobald man dort dieselben Gerinnungsbedingungen herstellt, welche im Blutplasma von selbst gegeben sind.

Transsudate, welche von vornherein einen Gehalt an fibrinoplastischer Substanz besitzen, geben die Fredericq'sche Reaction nicht selten auch ohne weiteren Zusatz dieser Substanz, doch sind die Ausscheidungen dann immer geringfügig. Den Zusatz von Fibrinferment habe ich dabei stets nothwendig gefunden, weil der eigene Gehalt der Transsudate an diesem Körper, wo er vorkommt, doch immer zu geringfügig ist. Die Versuche mit diesen Flüssigkeiten sind jedoch häufig mit Schwierigkeiten verknüpft, namentlich weil sie gewöhnlich sehr wenig von den Fibringeneratoren enthalten, also sehr diluirte Lösungen derselben darstellen, unter welchen Umständen ihre oft stark alkalische Reaction den Erfolg stört. Indem man diese Umstände berücksichtigt, die Alcalescenz möglichst beseitigt, nöthigenfalls Paraglobulin hinzusetzt, wird man immer zum Ziele gelangen. Oft erscheint hier der flockige Niederschlag erst nachdem man die Flüssigkeit 5—10 Min. lang bei einer möglichst hohen,

aber nicht zu hohen Temperatur erhalten hat, oder er stellt sich nachträglich in der wieder erkalteten Flüssigkeit ein.

Zeigt es sich nun in diesen Versuchen, dass die Transsudate unter geeigneten Umständen sich beim Erwärmen ganz wie das Blutplasma verhalten, so lässt sich andererseits leicht nachweisen, dass das letztere, unter passende Bedingungen gebracht, ebensowenig durch blosses Erwärmen bis  $56^{\circ}$  und mehr verändert wird, wie etwa eine Hydroceleflüssigkeit. Um dies zu erreichen genügt es, das Auftreten des Fibrinferments im Plasma möglichst zu hindern und da dies nicht vollständig gelingt, die Plasmasalze möglichst fortzuschaffen. Zu diesem Zwecke wird zuerst das bis auf 0 bis  $+ 0,5^{\circ}$  gekühlte Plasma filtrirt, wodurch die als Fermentbildungsheerde wirkenden farblosen Blutkörperchen beseitigt werden; dann wird die Flüssigkeit zur Entfernung des grössten Theiles der Salze 7—10 Stunden dialysirt; da sie aber immer noch kleine Quantitäten von Fibrinferment enthält, welche während der Dialyse so weit zur Wirkung kommen können, dass eine wenigstens partielle Fibrinausscheidung durch die Plasmasalze, deren Diosmose doch auch eine gewisse Zeit beansprucht, zu befürchten steht, so thut man gut, ihr vor der Dialyse einen Gehalt von etwa 0,5—0,8 pro mille Natron zu geben; daselbe geht zwar auch in das äussere Wasser über, aber langsamer als die Salze und hemmt deshalb bis zuletzt sowohl die Wirkung des Fibrinfermentes, als auch der Plasmasalze. Nach der Herausnahme aus dem Dialysator reagirt die Flüssigkeit meist ziemlich stark alkalisch, man thut deshalb gut ihre Alcalescenz vor dem Erwärmen soweit abzustumpfen, dass die Globuline gerade in Lösung bleiben. Eine solche Flüssigkeit besitzt nun doch offenbar einen Gehalt an fibrinogener Substanz, denn sie gerinnt vollkommen nach Zusatz

von Fibrinferment, Kochsalz und nöthigenfalls von Paraglobulin (welches letztere sie immer nur in geringer Menge enthält). Ohne Weiteres bis  $56^{\circ}$  erwärmt aber bleibt sie vollkommen klar, ebenso nach Fermentzusatz allein, ebenso ferner nach Salzzusatz allein (in welchem Falle die Umstände denen einer ohne weitere Zusätze erwärmten Hydroceleflüssigkeit entsprechen); die fibrinogene Substanz des Blutplasma kann also ebenso wie die einer Hydroceleflüssigkeit auf  $56^{\circ}$  und darüber erwärmt werden, ohne zu coaguliren. Nur nach gleichzeitigem Zusatz von Fibrinferment und Salzen, nöthigenfalls auch von Paraglobulin tritt die Fredericq'sche Reaction beim Erwärmen ein. Der von Fredericq statuirte Unterschied zwischen der fibrinogenen Substanz des Blutes und der Hydroceleflüssigkeit existirt also nicht und es hat in seinen Versuchen überhaupt nicht eine Coagulirung' der fibrinogenen Substanz des Blutes durch die Wärme stattgefunden, sondern es ist das während des Erwärmens entstandene fermentative Umwandlungsproduct des Gerinnungssubstrates bei  $56^{\circ}$  durch die Salze in flockiger Gestalt, als unfertiger Faserstoff, gefällt worden. Ich habe den Körper, in welchen das globulinartige Gerinnungssubstrat sowohl, als die lösliche Modification des Fibrins unter vollständigem Verlust der Gerinnungsfähigkeit durch combinierte Wirkung der Alkalien und höherer Temperaturgrade übergeführt wird, als Alkalialbuminat bezeichnet; ich muss aber ausdrücklich bemerken, dass er die ausgeprägten Reactionen des Alkalialbuminats, namentlich was die vollkommene Unlöslichkeit des feinkörnigen oder feinflockigen Neutralisationsniederschlages in Neutralsalzen betrifft, erst bei  $65$  bis  $70^{\circ}$  zeigt. Der Verlust der Fähigkeit Fibrin zu bilden, tritt aber schon früher ein, spätestens bei  $60$ — $62^{\circ}$ , zu einer Zeit in welcher der Neutralisationsniederschlag,

verglichen mit demjenigen der ursprünglichen Globulinsubstanzen, in Neutralsalzen zwar schwer löslich, aber nicht unlöslich ist.

### III. Die Gerinnung des Alkalialbuminates und des Acidalbumins.

Bekanntlich verwandeln sich Eiereiweiss sowohl, als Blutserum nach Zusatz von concentrirter Natronlauge in eine gallertige Masse; im verdünnten Zustande tritt diese Gerinnung nicht ein, in der flüssig bleibenden alkalischen Eiweisslösung aber befindet sich trotzdem kein Albumin mehr, sondern ein in Wasser unlöslicher Eiweisskörper, das Alkalialbuminat.

Zwischen der in der verdünnten Flüssigkeit in Lösung enthaltenen und der gallertig ausgeschiedenen Substanz in der concentrirten Flüssigkeit, besteht derselbe Unterschied wie zwischen der colloidalen und der pectös gewordenen Kieselsäure, oder zwischen der löslichen und unlöslichen Modification des Faserstoffes. Durch die Natronlauge wird aus dem Albumin (und dem neben ihm vorkommenden Paraglobulin) ein Eiweisskörper gebildet, welcher unter geeigneten Umständen, durch die in der betreffenden Eiweisslösung enthaltenen Salze in eine relativ unlösliche Modification übergeführt, also coagulirt wird.

Wärme, Concentrationserhöhung, sowohl in Bezug auf den Eiweisskörper, als, wie ich zeigen werde, auch in Bezug auf den Salzgehalt der Flüssigkeit wirken fördernd auf die Coagulation, niedere Temperaturen, Verdünnung (also Concentrationsabnahme sowohl in Bezug auf den Eiweisskörper, als auch auf das Salz) wirken hemmend auf dieselbe, ebenso wie ein Alkaliüberschuss, letzterer besonders mit Bezug-

nahme auf die Gerinnung des Alkalialbuminates, nicht auf dessen Bildung.

Das Alkalialbuminat ist also keine geronnene, sondern eine gerinnbare Eiweissmodification, und die Abhängigkeit ihrer Gerinnung von den Salzen, lässt sich wiederum am besten an salzarm gemachten Eiweisslösungen feststellen.

Das Gelingen dieser Versuche ist aber von der Concurrentz mehrerer einander gewissermassen durchkreuzenden Bedingungen abhängig. Ich will die wichtigsten derselben hier anführen:

1) Je grössere Mengen Alkali man auf ein gegebenes Volum einer Albuminlösung einwirken lässt, desto rascher erfolgt selbstverständlich die Umwandlung in Alkalialbuminat, desto näher rückt aber auch der Moment, von welchem an die Beschleunigung der Umwandlung compensirt resp. übercompensirt wird durch die, durch das Alkali bewirkte Verlangsamung der Coagulation. Bei gleichem Salzgehalte wächst also die totale Gerinnungsgeschwindigkeit einer gegebenen Eiweisslösung mit der Grösse des Natronzusatzes bis zu einer gewissen Grenze, von welcher an sie bei weiterer Vergrösserung desselben wieder abnimmt, trotzdem die Geschwindigkeit der Umwandlung in Alkalialbuminat in stetiger Zunahme begriffen ist.

2) Hierbei ist der Concentrationsunterschied von der allergrössten Bedeutung; einer unverdünnten filtrirten Eiweisslösung z. B. darf man beträchtlich mehr concentrirte Natronlauge zusetzen, als zur raschen Umwandlung des Albumins in Alkalialbuminat erforderlich ist, ohne dass die Coagulation dadurch bemerkbar beeinträchtigt wird; nach Verdünnung mit nur 1—2 Volum Wasser aber muss der Zusatz schon genau abgemessen werden, weil der geringste Ueberschuss hier schon die Coagulation verzögert.

3. Wird ein gegebenes Volum einer Albuminlösung mit Wasser verdünnt, so nimmt die, zur Umwandlung des Albumins in Alkalialbuminat in einer vorgeschriebenen Zeit, erforderliche Alkaliquantität ab, es wächst aber, wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, die hemmende Wirkung des Ueberschusses. Bei von 0 an wachsenden, aber unter einander stets gleichen, Alkalizusätzen wird also ein gegebenes Eiweissquantum in verdünnter Lösung wegen Verkürzung der Umwandlungszeit rascher, dann aber wegen Verlängerung der Coagulationszeit, langsamer in geronnenes Alkalialbuminat verwandelt werden (den zur Fällung nöthigen Salzgehalt vorausgesetzt), als in concentrirter. Oder anders ausgedrückt: soll der ganze Process der Alkalialbuminatbildung und Gerinnung in einer unveränderlichen Zeit erfolgen, so muss der Alkalizusatz um so kleiner sein, je mehr das gegebene Eiweissquantum verdünnt wird, und zwar anfangs bei geringeren Verdünnungsgraden, wo die coagulationshemmende Wirkung der Alkalien noch zurücktritt deshalb, weil concentrirte Lösungen desselben zur Umwandlung in Alkalialbuminat mehr Alkali verlangen als verdünnte, später, bei stärkerer Verdünnung, deshalb, weil mit der Verdünnung ausserdem die coagulationshemmende Wirkung der Alkalien rasch wächst. Es ist klar, dass der zur Herbeiführung des ganzen Processes (Umwandlung in Albuminat und Coagulation desselben) erforderliche maximale Alkalizusatz noch viel rascher abnehmen muss, wenn das Volum der Eiweisslösung sich gleich bleibt und nur ihr Gehalt an Eiweiss abnimmt.

4. Wärme befördert in ganz ausserordentlichem Masse die Umwandlung des Albumins durch das Alkali, sie steigert aber auch die hemmende Wirkung desselben auf die Coagulation. Daraus folgt, dass das günstigst wirkende Alkali-

maximum in der Wärme viel kleiner ist, als in der Kälte; in der That fand ich den Unterschied so gross, dass eine Alkalimenge, welche beim Erhitzen bis zur Siedetemperatur, die Entstehung der Gallerte während des Erhitzens bewirkte, bei gewöhnlicher Temperatur selbst nach Verlauf von zwei Tagen noch bei Weitem nicht sämmtliches Albumin in Alkalialbuminat verwandelt hatte. Grössere Alkalimengen, welche die Umwandlung schon in der Kälte herbeiführen, zersetzen beim Erhitzen das Eiweiss unter Gelbfärbung und vernichten damit die Gerinnungsfähigkeit desselben.

Man sieht aus alledem, dass das Alkali eben nur zur Umwandlung des Albumins in Alkalialbuminat dient, hat diese stattgefunden, so ist es vom Uebel und stört nur die coagulirende Wirkung der Salze.

5. Stellen wir uns den Moment vor, in welchem in der Lösung gar kein Albumin mehr, sondern nur Alkalialbuminat enthalten ist, so hängt die Schnelligkeit und Vollständigkeit der Gerinnung und dadurch auch das äussere Aussehen des Gerinnsels von dem Verhältniss zwischen dem Alkali und den Salzen ab. Je grösser der Alkaligehalt bei gleichbleibendem Gehalt an Salzen ist, desto langsamer erfolgt die Gerinnung, ein desto grösserer Antheil des Albuminates bleibt in Lösung, welcher von dem Gerinnsel nur mechanisch eingeschlossen wird und desto weniger opalisirend, zarter, gallertiger und durchsichtiger ist das letztere; bei noch grösserem Alkaligehalte bleibt der Eiweisskörper ganz in Lösung und schliesslich entwickelt sich auch nicht einmal ein bemerkbarer Grad von Opalescenz. Bei gleichbleibendem Alkaligehalte und wachsendem Salzgehalte dagegen nimmt die Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Gerinnung zu, das Gerinnsel wird massiger, fester, dichter und zugleich opaker, so dass es zuletzt eine weisse, undurchsichtige, homogene,

fest den Wänden des Gefässes anhaftende Masse darstellt. Wird ein solches Gerinnsel mechanisch zerkleinert, mit Wasser extrahirt, filtrirt und das Filtrat mit Essigsäure und Ferrocyanikalium geprüft, so erweist es sich als eiweissfrei; das Filtrat aus einem ebenso behandeltem Gerinnsel von gallertiger Beschaffenheit und durchsichtigem Ansehen dagegen, erweist sich als um so reicher an gelöstem Alkalialbuminat, je weniger Festigkeit und Opacität das Gerinnsel besass. Für den Grad der Festigkeit und Opacität ist aber natürlich auch der von vorne herein gegebene Concentrationsgrad der Flüssigkeit massgebend.

6. Beim Kochen kann sich das Gerinnsel unter Vermittelung des Alkaligehaltes der Flüssigkeit wieder auflösen, um so leichter, je grösser der Alkaliüberschuss ist. Der Salzgehalt und die Concentration wirken der Auflösung entgegen. Ein massiges, weisses, opakes Gerinnsel, wie man es nur in sehr concentrirten, zugleich relativ salzreichen und alkaliarmen Lösungen erhält, löst sich beim Kochen nicht ohne reichlichen Zusatz von Natronlauge; die zarten, gallertigen, wenig Substanz repräsentirenden Gerinnsel, wie man sie in verdünnten, unter den erwähnten Umständen aber auch in concentrirten Eiweisslösungen erhalten kann, dagegen lösen sich auch ohne Natronzusatz beim Kochen auf. Ich habe nicht bemerkt, dass eine solche Lösung beim Erkalten wieder gelatinirt, es scheint mir, dass die Auflösung in der Hitze immer mit einer Zersetzung des Alkalialbuminates Hand in Hand geht, durch welche dasselbe sein Gelatiniungsvermögen einbüsst. Bei sehr massigen Gerinnseln, welche sich nicht ohne reichlichen Alkalizusatz in der Hitze auflösen, erkennt man die gleichzeitige Zersetzung an der niemals ausbleibenden Gelbfärbung der Lösung.

7. Es ist leicht den Beweis zu führen, dass die ge-

ronnene Modification des Alkalialbuminates unvergleichlich schwerer löslich ist, als das lösliche. Man nehme eine abgemessene Quantität einer concentrirten und dialysirten Eiweisslösung, bewirke in derselben die Umwandlung in Alkalialbuminat mit der günstigsten Grösse des Natronzusatzes, am besten und schnellsten unter Erwärmung, und theile die Flüssigkeit dann in zwei gleiche Theile; der einen Hälfte wird sofort etwas Kochsalz zugesetzt und die Gerinnung abgewartet, die andere Hälfte wird ebenso, unmittelbar nach dem Erwärmen, mit etwa 10 Vol. Wasser verdünnt, das hierbei in Lösung bleibende Alkalialbuminat durch Neutralisiren gefällt, und der Niederschlag durch Decantiren mit Wasser von den Salzen befreit. Das in der ersten Hälfte mittlerweile entstandene Gerinnel wird mechanisch zerkleinert, in Wasser geschüttelt und die rasch zu Boden sinkenden Flocken durch wiederholtes Decantiren mit Wasser gewaschen; schliesslich werden sie gleichfalls im zehnfachen der ursprünglichen Eiweissmenge suspendirt. Durch Prüfung des ersten Waschwassers mit einem der bekannten Eiweissreagentien, kann man sich leicht überzeugen, dass in beiden Fällen das Eiweiss bis auf Spuren ausgeschieden worden ist. Bringt man nun verdünnte Natronlauge zu diesen Präparaten, so bemerkt man, dass die Flocken des coagulirten Alkalialbuminats fast unlöslich erscheinen gegenüber dem Neutralisationsniederschlag des nicht coagulirten; es ist ganz derselbe Unterschied, wie er zwischen dem Faserstoff und dem Neutralisationsniederschlag des löslichen Faserstoffes besteht, ebenso zwischen dem durch Lab coagulirten Casein und dem durch Säure gefällten, wie er in der gewöhnlichen sauren Milch vorkommt.

8. Es ist leicht zu constatiren, dass in einer Alkalialbuminatlösung von gegebener Concentration mit dem Salz,

zusatz nicht blos die Geschwindigkeit der Gerinnung, sondern, wie wir es auch bei der Faserstoffgerinnung geschen haben, auch die Massenhaftigkeit des Gerinnsels bis zum möglichen Maximum, d. h. bis zu erschöpfender Ausscheidung wächst. Durch Verdünnung dagegen wird die Coagulirbarkeit des Alkalialbuminates resp. die coagulirende Wirkung der Salze ganz ausserordentlich schnell vermindert. Bei Verdünnung einer dialysirten 10 % igen Alkalialbuminatlösung mit 5 Theilen Wasser gelang es mir, trotz sorgfältiger Vermeidung eines Alkaliüberschusses, nicht mehr die Gerinnung durch Salzzusatz herbeizuführen; freilich erstrecken sich meine Beobachtungen in dieser Versuchsreihe in maximo nur über zwei Tage; grössere Zusätze von Kochsalzlösung vermeid ich übrigens, weil auch hier eine Grenze einzutreten scheint, bei welcher das Kochsalz verzögernd auf die Coagulirung zu wirken beginnt, und weil sie eine zu bedeutende Volumszunahme meiner Präparate bewirkt hätte. Ob und in welcher Weise die Gerinnung erfolgt wäre bei Auflösen von Kochsalz in Substanz bis zur Sättigung der Flüssigkeit, weiss ich nicht.

Aber man kann eine solche diluirte Alkalialbuminatlösung doch immer zur Coagulation bringen; wenn man sie in der Luftpumpe concentrirt. Es tritt unter allen Umständen eine Concentrationsgrenze ein, von welcher an der Salzgehalt der Lösung zur Wirkung kommt, vorausgesetzt, dass kein Alkaliüberschuss vorhanden ist, der diese Grenze bis in das Stadium des Trocknenwerdens verlegt, und ein solcher muss sehr gross sein. Bringt man die Flüssigkeit vollkommen zur Trockne, so verhält der Rückstand sich verschieden, je nachdem ein solcher Ueberschuss vorhanden war, oder nicht; im ersten Falle ist der Rückstand durch Vermittelung des eingeschlossenen Natron in Wasser löslich und in der Lösung

befindet sich leicht nachweisbar, eben nur das lösliche Alkalialbuminat; in letzterem Falle haben wir es mit einem getrocknetem Alkalialbuminatcoagulum zu thun, welches sich trotz des eingeschlossenen Natrons nicht mehr auflöst, auch nicht bei reichlichem Natronzusatz, kurz, welches eben relativ unlöslich erscheint; das Coagulum quillt nur auf. Ist die Gerinnung keine erschöpfende gewesen, so bildet der Rest des Alkalialbuminates den löslichen Theil des Rückstandes.

8) Wird einer Eialbuminlösung nicht die genügende Natronmenge zugesetzt, so wird beim Kochen nur ein Theil des Albumins in Alkalialbuminat verwandelt, der Rest, der um so grösser ist, je weniger Natron zugesetzt wurde, scheidet sich in ganz anderer Form, in den bekannten, klumpigen, weissen Massen aus; ist die Flüssigkeit ganz neutral, so scheidet sich das gesammte Albumin in dieser Form, die durchaus keine Aehnlichkeit hat mit der des coagulirten Alkalialbuminates, aus. Aronstein und A. Schmidt haben gefunden, dass diese Hitzegerinnungen des Albumins in alkalisfreien, neutralen Albuminlösungen gleichfalls durch den Salzgehalt derselben bedingt werden. Wird derselbe durch energische Dialyse fortgeschafft, wobei die Lösungen stets, auch in Bezug auf ihren Albumingehalt mehr oder weniger durch Wasserzutritt und durch diosmotische Verluste, verdünnt werden, so findet nach A. Schmidt beim Kochen keine Albuminausscheidung statt, sondern die Flüssigkeit wird nur ausserordentlich stark opalisirend, weisslich, bis zur fast vollständigen Opacität; bei Verdünnung mit Wasser sieht man jedoch, dass eine trübende Ausscheidung nicht vorhanden ist, auch microscopisch sind keine suspendirten Partikel wahrnehmbar. Da ich meine Eialbuminlösungen, für meine besondern Zwecke, immer nur etwa 24 Stunden dialysirt hatte, sie also immer

noch salzhaltig waren, so gerannen sie auch stets beim Kochen. Nach A. Schmidt's Angaben kann aber die Wirkung der Salze beim Kochen durch entsprechende Verdünnung mit Wasser compensirt werden. Dies that ich und gewann so Eiweisslösungen, auf welche die obige Beschreibung durchaus passt. Die Opalescenz derselben in den Versuchen von A. Schmidt war offenbar der Ausdruck dafür, dass eben trotz der energischesten Dialyse doch immer noch Spuren von Salzen zurückbleiben; der in der Flüssigkeit enthaltene Eiweisskörper aber hat mit dem Alkalialbuminat nichts zu schaffen, es ist eine Modification des Eiweisses zu deren Erzeugung höhere Temperaturen und neutrale Reaction erforderlich sind und welche gleichfalls in einer colloidalen und einer festen, pectösen Form existirt. Der Uebergang aus dem colloidalen in den festen Zustand wird gleichfalls durch die Salze bewirkt, aber wiederum nur bei höheren Temperaturen, und das Gerinnsel hat ein ganz anderes Ansehen, als bei der Albuminatgerinnung. Salzzusatz in der Kälte ist ganz ohne Effect, ebenso wie andererseits Kochen der opalisirenden Flüssigkeit ohne vorherigen Salzzusatz. Bei der gewöhnlichen Hitzegerinnung neutraler Albuminlösungen schliesst sich an die Erzeugung der colloidalen Hitzemodification unmittelbar die Coagulirung derselben durch die Salze an. Bei schwach alkalischer Reaction können beide Arten der Gerinnung neben einander hergehen; es treten dann zuerst Flocken beim Kochen auf, welche von der später entstehenden Gallerte eingeschlossen werden. Wie überall wirkt auch hier Verdünnen mit Wasser der Wirkung der Salze entgegen.

Zu den angeführten Unterschieden von Alkalialbuminat kommen noch folgende hinzu: Beim Concentriren im Vacuum gerinnt die Flüssigkeit niemals, der getrocknete Rückstand

aber ist unlöslich in Wasser, wie bei der Kieselsäure, er löst sich nur beim Kochen in concentrirter Natronlauge und stellt dann erst eine Alkalialbuminatlösung dar. Die Opalescenz einer Alkalialbuminatlösung schwindet in einem sehr kleinen Alkaliüberschuss resp. sie tritt gar nicht ein, wenn ein solcher Ueberschuss von vornherein bei der Erzeugung des Albuminates vorhanden war. Die Opalescenz der Hitze-modification des Albumins aber, selbst in verdünnten Lösungen, schwindet nur beim Kochen mit concentrirter Natronlauge. Lässt man ein paar Kohlensäureblasen durch eine solche opalisirende Lösung der Hitzemodification gehen, so entsteht ein Niederschlag unter Klärung der Lösung, ein paar Kohlensäureblasen mehr und der Niederschlag schwindet unter Wiederkehr der Opalescenz. Niemals würde in einer Alkalialbuminatlösung von gleicher Concentration durch solche Säurespuren eine derartige Fällung und Wiederauflösung bewirkt werden. Der Niederschlag schwindet auch einfach beim Stehen der Flüssigkeit wahrscheinlich durch Entweichen der Kohlensäure. Dass dieser Körper nichts mit dem Alkalialbuminat zu thun hat, geht auch aus einer andern Beobachtung von A. Schmidt hervor. Der selbe fand, dass eine Albuminlösung, die durch Dialysiren soweit von den Salzen befreit war, dass sie beim Kochen nicht gerann, sondern nur opalisirend wurde, zwar beim Erhitzen mit Alkalien unter allen Umständen Alkalialbuminat, beim Erhitzen mit Essigsäure aber nicht sogleich Acidalbumin gab; bei einem gewissen, sehr kleinen, durch Lakmuspapier kaum wahrnehmbaren Säuregrad wurde das Albumin beim Kochen in Gestalt sehr dichter, schwer löslicher Flocken gefällt, erst bei einem beträchtlich höheren Säuregrad bewirkte das Kochen gar keine Fällung, sondern die Umwandlung in Acidalbumin, wobei die Lösung klar blieb.

A. Schmidt säuerte nun seine Eiweisslösung mit Salzsäure erst an und dann erst dialysirte er sie, es gelang ihm sie soweit von den Salzen und der Säure zu befreien, dass sie neutral reagirte und beim Kochen wiederum nicht gerann, sondern nur opalisirend wurde. Hier konnte das Ausbleiben der Gerinnung unmöglich auf die Entstehung von Alkalialbuminat, sondern allenfalls von Acidalbumin in der Hitze geschoben werden, etwa durch zurückgebliebene Spuren von verdünnter Säure. Es ergab sich aber, dass nach einem sehr kleinen Zusatz verdünnter Essigsäure das Eiweiss beim Kochen gefällt wurde; erst nach viel bedeutenderen Essigsäurezusätzen wurde es in Acidalbumin verwandelt, wobei die Flüssigkeit klar blieb. War also Säure in der Flüssigkeit zurückgeblieben, so war ihre Menge doch zu klein, um beim Kochen die Fällung des Eiweisses, geschweige um die Ueberführung in Acidalbumin zu bewirken.

Ich will jetzt einige meiner Versuche anführen, und schicke die Bemerkung voraus, dass ich wegen des Zeitgewinnes bei den meisten die Umwandlung in Alkalialbuminat in der Hitze bewirkte, die Gefahren dieser Methode kannte ich und konnte sie deshalb vermeiden.

In einer grösseren Quantität unverdünnten Eiereiweisses wurden durch Schneiden mit der Scheere die Chalazen möglichst zerstört, dann wurde sie durch Leinewand filtrirt und mit Salzsäure bis zur amphoteren Reaction neutralisirt.

Indem nun Proben dieser Flüssigkeit, je 2 Ccm. mit ein paar Tropfen einer Natronlauge, von stetig abnehmender Concentration, versetzt und erwärmt wurden, war leicht zu constatiren, dass die Gerinnungszeit um so länger wurde, je geringer die Concentration der zugesetzten Natronlösung war. Die unverdünnte Natronlauge bewirkte die Gerinnung augenblicklich sowohl in der Wärme, als in der Kälte; die-

selbe Natronlauge, mit 5 Theilen Wasser verdünnt, führte die Gerinnung nicht während des Kochens, sondern einige Minuten später herbei, nicht gekocht trat die Gerinnung erst nach 2 Stunden ein. Da der Salzgehalt in allen Proben der gleiche war, ebenso der Albumingehalt, die Coagulationszeit aber durch überschüssiges Alkali nicht verkürzt, sondern verlängert wird, so kann die grössere Geschwindigkeit, mit welcher der Gesammtprocess bei dem grösseren Natronzusatz verlief, eben nur auf eine schnellere Umwandlung in Alkalialbuminat bezogen werden.

Der grösste Theil der neutralisierten Eiereiweisslösung, welche 10,21 % Eiweiss enthielt (nach der Methode von A. Schmidt und J. Puls bestimmt), wurde auf einige mit dem dünnen Pergamentpapier versehene grosse Dialysatoren zu 60 Ccm. vertheilt, die Dialyse dauerte nur 24 Stunden, der grösste Theil der Salze wurde hierdurch immerhin entfernt.

Nach Beendigung der Dialyse war die Reaction nicht mehr amphoter, sondern neutral, das Volum der Flüssigkeit hatte sich durch Wasseraufnahme bedeutend vergrössert, der Eiweissgehalt betrug 4,74 %, der Verlust an Eiweiss durch Diosmose desselben betrug 20 %. Die Flüssigkeit wurde nun im Vacuum zweier Luftpumpen soweit concentrirt, dass sie wieder 10,21 % Eiweiss enthielt.

Von dieser Eiweisslösung wurden gleiche Volumina mit wachsenden Wassermengen verdünnt und in denselben durch Natronzusatz und Erhitzen die Ueberführung des Albumins in Alkalialbuminat und die Gerinnung des letzteren bewirkt. Die von mir benutzte Lauge enthielt 33 % Natron. Es kam mir bei dieser Versuchsreihe nicht darauf an, die Präparate verschiedenen Verdünnungsgrades in gleichen Zeiten zur Gerinnung zu bringen, sondern bei jedem Präparat für sich die Beschleunigung der Coagulation durch Koch-

salzzusatz zu constatiren. Dass die vollständige Umwandlung in Alkalialbuminat überall stattgefunden hatte, konnte leicht an einer Probe der Präparate durch Erzeugung des Neutralisationsniederschlages und Untersuchung des Filtrates festgestellt werden. Die folgenden Angaben über die Grösse der Natronzusätze beziehen sich stets auf 1 Ccm. der unverdünnten Lösung.

I. Die unverdünnte Eiweisslösung erforderte keine grosse Vorsicht beim Natronzusatz; sie gerann beim Erhitzen, selbst nachdem ihr etwa  $1 - 1\frac{1}{2}$  Tropfen der concentrirten Natronlauge pro Ccm. zugesetzt worden war. Das Minimum des Zusatzes, durch welches noch Gerinnung bewirkt werden konnte, betrug 0,32 Ccm.  $\frac{1}{100}$  Natronlauge; die Gerinnung erfolgte erst einige Minuten nach dem Aufkochen (bei noch geringerem Natronzusatz schied sich ein Theil des Albumins in Flocken und Klumpen als coagulirte Hitzemodification aus). Ein Theil der Flüssigkeit, etwa 1 Ccm., unmittelbar nach dem Aufkochen in eine Probirröhre, welche 3 Tropfen Kochsalzlösung von 28% enthielt, gegossen, gerann momentan zu einer homogenen, festen, weissen, durchaus opaken und dem Glase fest anhaftenden Masse, während das im Reste der ursprünglichen Flüssigkeit einige Minuten später entstandene Coagulum zart, gallertig und durchsichtig opalisirend war. Die Gerinnung war dort erschöpfend, hier partiell; dass aber auch in den salzärmcren Präparaten sämmtliches Albumin in Alkalialbuminat verwandelt worden war, ergab sich bei Erzeugung des Neutralisationsniederschlages unmittelbar nach dem Erhitzen, bevor die Gerinnung eintrat. War der Natronzusatz etwas grösser als 0,32 Ccm., so erfolgte die Gerinnung erst nach einigen Stunden. Diese hemmende Wirkung wurde überwunden durch einen entsprechend grösseren Kochsalzzusatz,

welcher seinerseits wieder durch einen noch grösseren Natronzusatz compensirt wurde.

In allen folgenden Präparaten geschah der Natronzusatz in  $\frac{1}{100}$  Natronlauge pro Ccm.

II. Mit dem halben Volum Wasser verdünnt. Natronzusatz 0,30 Ccm. Nach Zusatz von ein paar Tropfen Kochsalz erfolgte zwar die Gerinnung, aber erst in der Nacht, ohne Kochsalzzusatz veränderte sich die Flüssigkeit während zweitägiger Beobachtung garnicht. Mit 0,32 Ccm.  $\frac{1}{100}$  Natronlauge versetzt, blieb die Lösung auch den zweiten Tag über flüssig. Ob die Gerinnung bei einem kleineren Natronzusatz rascher durch Kochsalz herbeigeführt worden wäre, habe ich nicht ermittelt.

III. Mit dem gleichen Volum Wasser verdünnt. Natronzusatz 0,26. Ccm, Gerinnung nach Kochsalzzusatz in der Nacht; ohne Kochsalzzusatz keine Gerinnung während zweier Tage. Ebenso trotz Kochsalzzusatz bei einem Natronzusatz von 0,32 Ccm.

IV. Mit 1,5 Volum Wasser verdünnt. Natronzusatz 0,20 Ccm. Gerinnung nach Kochsalzzusatz am dritten Tage, ohne denselben keine Gerinnung während dreier Tage.

V. Mit 2 Volum Wasser verdünnt. Natronzusatz 0,17 Ccm. Kochsalzzusatz hatte denselben Erfolg wie in Versuch IV. Ein Theil dieses Präparates wurde im Vacuum concentrirt mit dem bereits angegebenen Erfolge in Betreff der Gerinnung und der Beschaffenheit des Rückstandes.

VI. Mit 3 Volum Wasser verdünnt. Natronzusatz 0,13 Ccm. Trotz Kochsalzzusatz bis zum dritten Tage keine Gerinnung, wohl aber beim Concentriren im Vacuum und zwar auch ohne Kochsalzzusatz. Dass die Gerinnung des Alkalialbuminates auch in der nicht dem Vacuum ausgesetzten Probe nach längerer Zeit eingetreten wäre, halte ich nach

der Analogie der Kieselsäure für sehr wahrscheinlich. Doch beschränkte bei den Eiweisskörpern wohl die eintretende Fäulniss diesen Zeitraum.

Es ist leicht, indem man den Natron- und nach dem Erhitzen den Kochsalzzusatz passend abmisst, sich Alkalialbuminatlösungen herzustellen, welche etwa 1 Stunde später gerinnen, erhitzt man nun einen Theil dieser Lösung unmittelbar nachdem sie erkaltet und der Kochsalzzusatz stattgefunden, so gerinnt sie sogleich oder nach einigen Minuten, während sie noch heiss ist, zum Beweise, dass die Wärme nicht blos die Erzeugung des Alkalialbuminates, sondern auch dessen Coagulirung durch das Salz begünstigt.

Ich habe in der obigen Reihe den Kochsalzzusatz nicht abgemessen, weil es mir nicht darauf ankam die Gerinnungszeiten der Präparate verschiedener Verdünnung mit einander zu vergleichen, sondern nur die Gerinnungszeit jedes Präparates für sich zu beobachten, je nachdem dasselbe kochsalzhaltig war oder nicht. Es ist aber auch so leicht wahrzunehmen, dass mit der Verdünnung der erforderliche Kochsalzzusatz wächst. Er kann aber auch zu gross werden, in welchem Falle das Alkalialbuminat durch combinierte Wirkung des Natron und des Kochsalzes feinflockig gefällt wird, wie es zuerst von Panum angegeben wurde. Ob man es hierbei nur mit einer besonderen Form der Alkalialbuminatgerinnung zu thun hat, oder ob der Körper unter diesen Umständen einer chemischen Veränderung unterliegt, lasse ich dahingestellt.

Durch Gefrieren und Wiederaufthauen wird die Gerinnung des Alkalialbuminates beschleunigt, wenn auch nicht in dem Masse, wie bei der colloidalen Kieselsäure und dem löslichen Fibrin. Vielleicht beruht dieser Unterschied aber auch darauf, dass ich diese Versuche mit verdünnten Alkalialbu-

minatlösungen anstellte. Die Verdünnung geschah das eine Mal mit 1 Volum, das zweite Mal mit 2, das dritte Mal mit 4 Volum Wasser, der Kochsalzzusatz wuchs entsprechend der Verdünnung, war aber gering. Die Gerinnung sämmtlicher Präparate erfolgte am 5. Tage, nach einmaligem Gefrieren und Wiederaufthauen aber am 3. Tage.

Auch Haemoglobin befördert die Alkalialbuminatgerinnung, aber wiederum nicht in demselben Grade wie bei der Kieselsäure- und der Fibringerinnung. Der Versuch gelingt bei möglichster Vermeidung eines Natronüberschusses, durch welchen das Haemoglobin zersetzt würde. Man muss deshalb das Alkalialbuminat durch Erhitzen mit dem Minimum von Natronlauge darstellen, und die Haemoglobinlösung nach dem Erkalten tropfenweise hinzusetzen, bis die Mischung hellroth wird. In einem solchen Versuche mit unverdünnter, dialysirter, mit  $\frac{1}{100}$  Natronlauge gekochter Eialbuminlösung erfolgte die Gerinnung nach Hämoglobin-zusatz nach 24 Stunden, ohne dieselbe erst nach 3 Tagen. Entsprechende Resultate erhielt ich bei Versuchen, in welchen die Eialbuminlösung mit dem halben, dem gleichen und dem anderthalbfachen Volum Wasser verdünnt worden war. Die spectroscopische Untersuchung ergab, dass jedenfalls ein Theil des Hämoglobins, trotz des Natrongehaltes der Flüssigkeit, unzersetzt geblieben war. Es ist zu berücksichtigen, dass ich mich zu diesen Versuchen des Pferdehämoglobins bedient habe, welches nach den Untersuchungen von Körber zu den schwerst Zersetzbaren gehört.

Auch aus dem Paraglobulin habe ich Alkalialbuminat dargestellt, dass sich, soweit ich gesehen, von dem aus Albumin erhaltenen nicht unterschied. Ich benutzte hierzu einen sehr dicken, vom Filtrum abgeschabten Paraglobulin-brei. Etwa 10 Ccm. dieses Breies mit einigen Tropfen con-

centrirter Natronlauge versetzt, gerannen schon in der Kälte nach Verlauf von einigen Stunden, sofort aber bei Zusatz von etwas Kochsalzlösung. Bei fünffacher Verdünnung coagulirte das durch Natron erzeugte Alkalialbuminat nicht mehr. Die Unterschiede in der Löslichkeit zwischen dem geronnenen und nicht geronnenen, aus Paraglobulin dargestellten, Alkalialbuminat, waren dieselben wie bei dem aus Eialbumin dargestellten.

Meine weitern Versuche betrafen das Blutserum (vom Rinde); dasselbe hatte sich während zweier Tage vom Blutkuchen separirt und war gelb und durchsichtig, nicht röthlich. Es ist bekannt, dass das Blutserum schwieriger durch Alkalien in die geronnene Modification überzuführen ist, als das Eiereiweiss. Die Erklärung liegt in der Nothwendigkeit, mit dem Alkalizusatz vorsichtiger zu verfahren, weil das Blutserum eine geringere Concentration besitzt, als eine Eialbuminlösung, es verhält sich wie eine nicht dialysirte Eialbuminlösung, welche etwa mit dem halben Volum Wasser verdünnt worden ist. Bei Zusatz von etwa 3—4 Tropfen concentrirter Natronlauge trat die Gerinnung nach dem Erhitzen erst nach einigen Stunden ein. Als ich nun aber pro Ccm. 0,10 Ccm. Zehntelnatronlauge hinzubrachte, coagulirte die Flüssigkeit unmittelbar nach dem Erhitzen.

Ich neutralisierte ein paar hundert Ccm. dieses Serums bis zur amphoteren Reaction, dialysirte 24 Stunden lang und concentrirte es im Vacuum, bis der Eiweissgehalt der Flüssigkeit, wie bei der Eialbuminlösung, 10,21% betrug. Die Versuche mit dieser Flüssigkeit ergeben durchaus dieselben Resultate, wie die mit der Eialbuminlösung dargestellten; ich verweise in Betreff derselben daher nur auf das vorstehend Mitgetheilte.

**Versuche mit Acidalbumin.** Ich habe mich bei

diesen Versuchen fast nur der concentrirten Essigsäure bedient. Dieselbe wirkt offenbar nicht so intensiv wie die Natronlauge und kann deshalb in viel grösseren Mengen angewandt werden als dieses; nur wird durch grosse Essigsäurezusätze eben auch eine Verdünnung der Eiweisslösung bewirkt, worauf es wohl beruht, dass, wie auch Lieberkühn bemerkt<sup>1)</sup>, grosse Essigsäurezusätze für das Gelatinieren nicht so günstig sind, wie mittlere. Das durch Essigsäure erzeugte Gerinnel löst sich bekanntlich beim Erwärmen auf, wie die Gallerte des Alkalialbuminates, aber nicht unter Gelbfärbung; die Essigsäure greift also die Substanz des Acidalbumins bei höheren Temperaturen nicht, oder nicht so intensiv an, wie Natronlauge, und darauf beruht es wohl, dass die heisse essigsäure Lösung der Gallerte beim Erkalten wieder gelatinirt.

Ob reichlicher Essigsäurezusatz, abgesehen von der dadurch bedingten Gerinnung, auch direct hemmend auf den Vorgang der Coagulirung des Acidalbumins wirkt, habe ich nicht ermittelt, aber er bringt eine andere Gefahr mit sich, nämlich die, dass er den Salzzusatz beschränkt, weil das Acidalbumin durch Essigsäure und Neutralsalze in Gestalt des bekannten, weissen, flockigen Niederschlages gefällt wird, von welchem ich es dahingestellt sein lasse, ob er noch als eine besondere Ausscheidungsform des Acidalbumins zu betrachten ist. In solchen Fällen sind kleine Salzzusätze geboten, sie reichen hin, um die pectisirende Wirkung der Salze zu constatiren.

Ich führe einige hierhergehörige Versuche an. Filtrirte nicht dialysirte Eiereiweisslösung von 10,20%, mit 2 Tropfen

---

1) N. Lieberkühn. Ueber die Coagulation des Eiweisses. Müllers Archiv. 1848. pag. 287.

Eisessig pro Ccm. versetzt, gerinnt beim Erhitzen sofort, in der Kälte nach einigen Minuten.

Dieselbe Eiereiweisslösung mit 1 Vol. Wasser verdünnt, dann zu gleichen Theilen mit concentrirter Essigsäure gemischt und sich selbst überlassen, war am folgenden Tage noch nicht geronnen; erwärmt verwandelt sie sich beim Erkalten in eine opalisirende Gallerte, welche beim Kochen sich auflöst, um beim Erkalten wieder zu gelatiniren. Der Versuch durch Zusatz einiger Tropfen Kochsalzlösung die Coagulirung in der Kälte sowohl, als in der Wärme zu befördern, misslang, weil der Eiweisskörper weissflockig gefällt wurde. Nach den weiterfolgenden Versuchen zu urtheilen, war der Kochsalzzusatz unter diesen Umständen zu gross gewesen.

B. Filtrirte und 24 Stunden lang dialysirte Eiereiweisslösung von 10,20%.

1. Mischung mit dem gleichen Volum concentrirter Essigsäure. Die Gerinnung erfolgt beim Erwärmen sofort, kalt gestellt nach einer Stunde. Nach Zusatz einiger Tropfen 28%iger Kochsalzlösung bildeten sich beim Erwärmen sowohl, als bei gewöhnlicher Temperatur weisse Flocken, welche von der sehr bald darauf entstehenden Gallerte eingeschlossen wurden.

2. Zusatz von 1 Volum concentrirter Essigsäure, das Gemisch zu gleichen Theilen mit Wasser verdünnt. Die erwärmte sowohl, als die kalt aufbewahrte Mischung waren am folgenden Tage noch nicht geronnen. Nach Zusatz von nur 1 Tropfen 28%iger Kochsalzlösung auf 2 Ccm. der Mischung, verwandelte sich die Flüssigkeit in der Kälte nach einigen Minuten in eine weiche, opalisirende Gallerte, in der Wärme sofort.

3. Zusatz von 3 Vol. Essigsäure und 2 Vol. Wasser.

Zusatz von 0,05 Ccm.  $\frac{1}{5}$  Kochsalzlösung, erwärmt tritt die Gerinnung nach einigen Minuten (während des Erkaltens) ein, kalt aufbewahrt erst in der folgenden Nacht. Ohne Kochsalzzusatz keine Gerinnung während zweitägiger Beobachtung.

Wir sehen nach Essigsäurezusätzen, die sehr gross sind und zugleich bei sehr starken Verdünnungsgraden noch das Acidalbumin gerinnen; es würde daraus zu schliessen sein, dass ein Essigsäureüberschuss bei Weitem nicht so störend auf die Coagulation wirkt, wie ein Alkaliüberschuss, auch die Verdünnung ist hier offenbar nicht von so grosser Bedeutung, wie beim Alkalialbuminat.

Die durchscheinenden, schwach opalisirenden, sehr weichen Gerinnsel stellten nur einen Theil des gebildeten Acidalbumins dar, der Rest blieb in der von der Gallerte mechanisch eingeschlossenen Flüssigkeit gelöst und liess sich durch Zerkleinern der Gallerte und Schütteln mit Wasser leicht extrahiren. Die bei Gegenwart von Kochsalz in concentrirten Lösungen entstandenen Gerinnsel waren weiss, opak, sehr dicht; lösliches Acidalbumin war in der von ihnen eingeschlossenen Flüssigkeit nicht enthalten.

Concentrirt Salzsäure fällt, wie alle Mineralsäuren die Eiereiweisslösung in Gestalt von Flocken. Eine verdünnte von etwa 0,1--0,25 % verhält sich gegen das Albumin wie concentrirte Essigsäure. Aehnliche Erfahrungen macht man auch mit andern Eiweisskörpern, so fällt concentrirte Salzsäure z. B. das Paraglobulin aus seinen Lösungen unter Veränderung seiner Substanz, so dass es zu den Gerinnungsversuchen nicht mehr brauchbar ist, weniger concentrirte bildet Acidalbumin, aber eine höchst verdünnte Salzsäure nur in solcher Menge zugesetzt, als zur Auflösung des Paraglobulins erforderlich ist, wirkt nicht anders auf dasselbe, als passend verdünnte Essigsäure, die Substanz

behält ihren Charakter als Globulin und kann zu Gerinnungsversuchen benutzt werden.

Ich mischte dialysirte Eiereiweisslösung mit dem halben Volum Salzsäurelösung von 0,25 % und erwärmte; es bildet sich sofort beim Erkalten eine opake Gallerte. In der kalt aufbewahrten Lösung trat die Gerinnung, im Laufe einiger Stunden wenigstens, nicht ein.

Dieselbe Eiereiweisslösung erst mit dem halben Vol. Wasser verdünnt und dann mit gleichfalls dem halben Volum Salzsäurelösung von 0,25 % gemischt, giebt nach Zusatz einiger Tropfen 7 %iger Kochsalzlösung beim Erhitzen eine opalisirende Gallerte. Weitere Versuche mit Salzsäure wurden nicht angestellt.

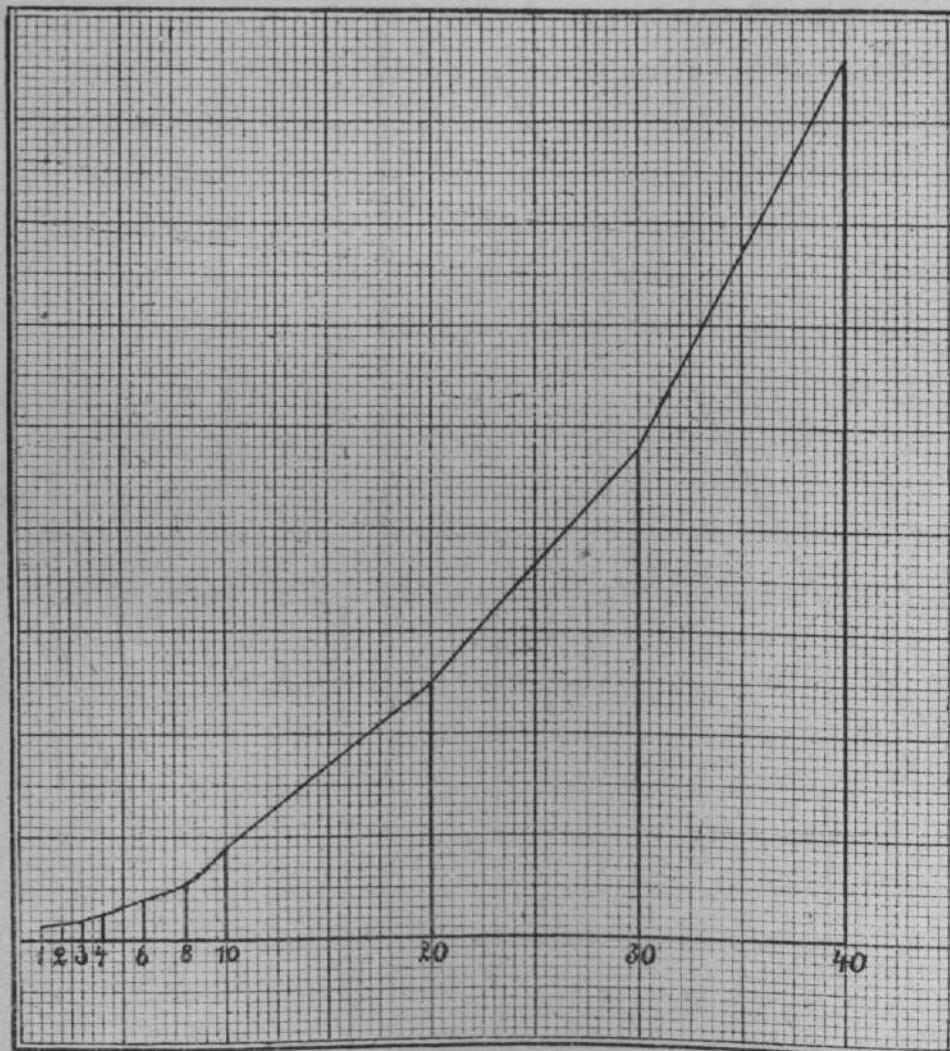
Wenn ich mich mit dem Acidalbumin auch nur flüchtig habe beschäftigen können, so hat sich doch auch hier so viel ergeben, dass die Salze eine hervorragende Rolle bei seiner Gerinnung spielen.

---

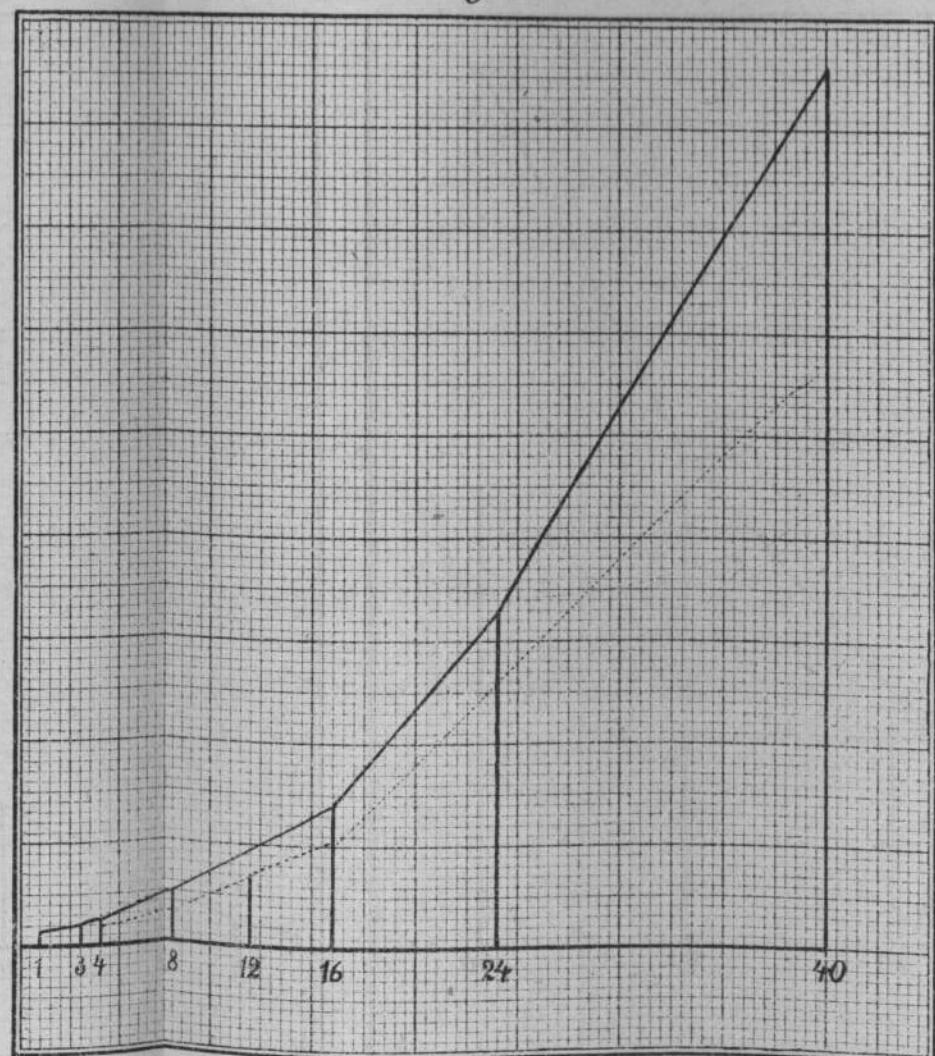
## T h e s e n.

1. Es gibt keine durch die Zeit bewirkte Gerinnung.  
Die Transsudation colloidaler Substanzen durch thierische
2. Membranen ist fast Null.
3. Nichts steht der Annahme im Wege, dass die croupöse Pneumonie eine Infectionskrankheit ist.
4. Bei Milztumoren sollte die Electricität häufiger angewandt werden
5. Ein Arzneimittel sollte nicht früher angewandt werden, bevor seine Bestandtheile bekannt sind.
6. Die temporisirende Anwendung der Hypnotica ist zu empfehlen.

*Fig. I.*

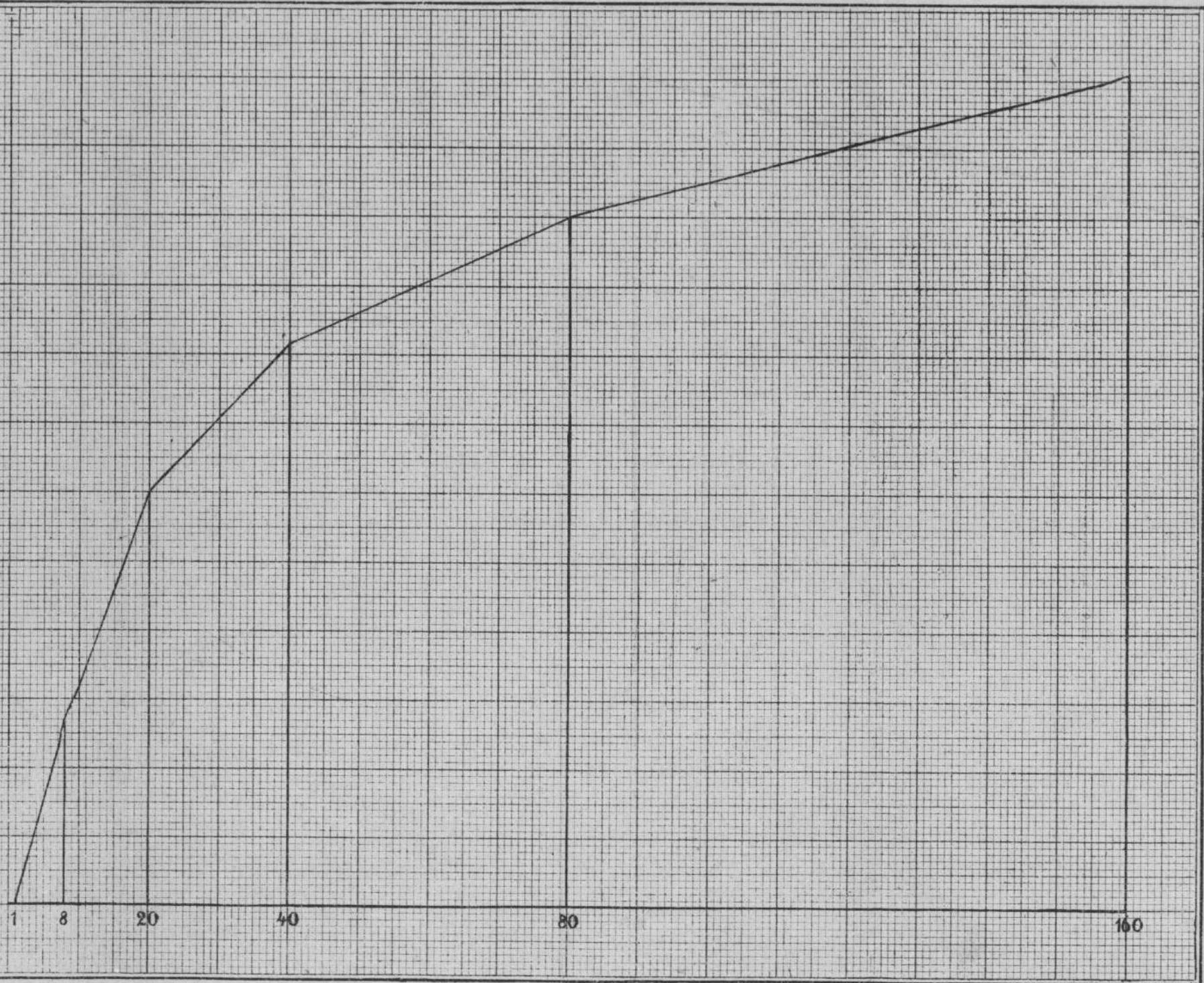


*Fig. II.*



1000

*Fig. III.*



10500

