

Ueber Lösung und Fällung von Eiweisskörpern durch Salze.

Von

Dr. Ph. Limbourg in Strassburg i. E.

(Der Redaction zugegangen am 2. März 1889.)

Ein vielfach untersuchter Vorgang ist die Veränderung, welcher Fibrin in Salzlösungen unterliegt. Die in denselben eintretende Lösung¹⁾ wurde besonders von Denis²⁾ untersucht. Er lenkte in hohem Masse die Aufmerksamkeit seiner Zeitgenossen (Berzelius, [Liebig und] Scherer³⁾, Nasse⁴⁾, Zimmermann⁵⁾, Virchow⁶⁾ u. a.) auf diese Erscheinung. Es zeigte sich, dass die Schnelligkeit, mit welcher eine solche Umwandlung des Faserstoffs vor sich geht, sehr wechselnd ist. Es wurde sogar behauptet, dass nur das aus venösem Blut stammende Fibrin in Salzwasser löslich sei (Denis, Scherer u. a.), was aber bereits Zimmermann widerlegte.

Als Eigenschaften des gelösten Fibrins beschreibt Denis⁷⁾: Gerinnung beim Erhitzen, Niederschläge bei starkem Verdünnen

¹⁾ Dieselbe ist schon de Haen, Scheidemantel, Arnold bekannt gewesen.

²⁾ P. S. Denis, *Nouvelles études chimiques, physiologiques et médicales sur les substances albuminoides*. Paris 1856.

³⁾ Liebig's Annalen, Bd. XL; ferner Scherer in Cannstatt's Jahresbericht, 1843, I, S. 133, und 1846, I, S. 99.

⁴⁾ Nasse, Blut in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie, Bd. I, 1842.

⁵⁾ Wochenschr. f. d. ges. Heilkunde von Casper, 1843, No. 30; ferner Arch. f. physiol. Heilkunde, 1846.

⁶⁾ Henle's und Pfeufer's Zeitschrift, Bd. IV u. V, 1846.

⁷⁾ *Nouvelles études etc.*, p. 112 et 113; und *Mémoire sur le sang*, p. 44.

mit Wasser, beim Zufügen von Alcohol, verdünnten Säuren, Sublimat und nach dem Eintragen von Magnesiumsulfat bis zur Sättigung. Flockige Coagulation beobachtete er bei einer Temperatur von 60—65° C. Beim weitem Erhitzen zum Sieden entstand eine zweite Abscheidung. Der durch Alcohol oder Magnesiumsulfat bewirkte Niederschlag war in salzhaltigem Wasser löslich. Wenn die durch Kochen gerinnbaren Eiweissstoffe abfiltrirt wurden, erhielt Scherer¹⁾ mit Essigsäure nochmals eine Fällung. Durch längere Einwirkung von Alcohol und durch Kochen verliert der Faserstoff seine Löslichkeit (Denis, Scherer, Brücke²⁾ u. a.).

Dass Fibrin unter gewissen Umständen sich in Salzwasser löst, beobachtete auch Plósz³⁾. Gautier⁴⁾ macht die abweichende Angabe, dass dabei Albumin entstehe. Ausserdem trete eine zweite, nicht coagulable Substanz auf. Durch Hammarsten⁵⁾ wird wieder eine Umwandlung in Globulin festgestellt.

Plósz, Kistiatsowsky⁶⁾ und Herrmann⁷⁾ konnten aus Fibrin mit Salzwasser einen Körper auswaschen, den sie für bei der Fibrinbildung mitgerissenes Serumglobulin erklären. Nach Herrmann, mit dem Green⁸⁾ übereinstimmt, coagulirt der Eiweisskörper, welcher hauptsächlich aus Fibrin durch Behandeln mit 10procentiger Kochsalzlösung entsteht, bei ca. 55° C. Green erhielt ausserdem eine bei 59—60° gerinnende Globulinsubstanz.

Die Beobachtung, dass ausser Neutralsalzen auch Harnstoff, ein organischer Körper, fibrinlösend wirkt, veranlasste mich, den Vorgang näher zu untersuchen.

¹⁾ Cannstatt's Jahresbericht über d. Fortschr. d. ges. Medicin, 1846, I, S. 100.

²⁾ Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch., Bd. XXXVII, 1, S. 131, 1859.

³⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. VII, 1873.

⁴⁾ Comptes rendus, 1874, T. II, p. 227.

⁵⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. XXX, 1883; ferner Jahresber. d. Tierchemie von Maly, Bd. V, S. 19, 1875.

⁶⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. IX, 1874.

⁷⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XI, 1887.

⁸⁾ The Journ. of Physiol., Vol. VIII, 1887.

Ich brachte gut ausgewaschenes Fibrin¹⁾ in meist concentrirte Lösungen von Salzen der Alkalien und Erden und einiger organischer Verbindungen. Der Faserstoff erleidet in denselben zunächst eine mehr oder weniger starke Quellung, deren Grad von der einwirkenden Substanz abhängig ist, und geht dann allmählich in Lösung über. Die neutrale fade, aber nicht unangenehm riechende Flüssigkeit gibt Eiweissreactionen: Gerinnung beim Erwärmen, Fällungen auf Zusatz von Säuren und anderen Reagentien (Ferrocyankalinm, Phosphorwolframsäure, Jodquecksilberjodkalium, Gerbsäure, Sublimat, geeignet angewandt), Niederschläge bei Sättigung mit Chlornatrium oder Magnesiumsulfat, ferner Violettfärbung mit Natronlauge und Kupfersulfat.

Die durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bei 30° oder mit Chlornatrium bei gewöhnlicher Temperatur, ferner die durch Dialyse ausgeschiedenen Eiweissstoffe werden nicht in Wasser, dagegen in verdünnter Kochsalzsolution löslich gefunden. Nach Ausfällung der coagulablen Eiweissstoffe lässt sich durch Essigsäure²⁾ eine Substanz isoliren, welche in Wasser leicht löslich ist, durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt wird und mit Natronlauge und etwas Kupfersulfat Rothfärbung gibt. Nachdem auch dieser Körper aus der mit Magnesiumsulfat und Essigsäure versetzten Lösung entfernt ist, wird stark angesäuert und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser gewaschen und mit Aetzbaryt zerlegt. Nach Entfernung des letzteren durch Kohlensäure wird auf ein kleines Volumen eingedampft. Durch Alcohol absolutus entsteht ein Niederschlag, welcher durch Löslichkeit und Biuretreaction als Pepton charakterisirt wird.

Die Harnstoff-Eiweisslösungen verhielten sich etwas abweichend, indem Erhitzen ohne deutlichen Einfluss

¹⁾ Verwendet wurde meist Fibrin aus Schweineblut. Rinderfibrin scheint weit schwerer löslich zu sein, wird aber durch Harnstoff leicht in Lösung übergeführt.

²⁾ Nach Hoppe-Seyler, Handbuch d. physiol.- u. path.-chem. Analyse, 5. Aufl., 1883, S. 283.

blieb¹⁾). Auch die Dialyse erwies sich nicht als anwendbar. Das dicke Pergamentpapier liess die Albuminstoffe durch, und ihre Menge in der Innenflüssigkeit schien in derselben Masse abzunehmen wie der Harnstoffgehalt. Beim Eindampfen der den Dialysator umgebenden Flüssigkeit wurde coagulirtes Eiweiss neben Pepton erhalten²⁾).

Ich untersuchte hierauf die gerinnbaren Eiweisssubstanzen. Die bisherigen eingangs angeführten Untersuchungen liessen ausschliesslich oder doch hauptsächlich Globuline erwarten.

Fibrin aus Schweineblut wird in circa die achtfache Menge einer gesättigten Kaliumnitratlösung verbracht. Am folgenden Tage gibt die Flüssigkeit deutliche Eiweiss- und Biuretreaction. Nach 4 Tagen ist das Fibrin bis auf einen geringen Rest gelöst. Nach der Filtration durch Papier wird der Gerinnungspunkt festgestellt. Bei 50° C. erfolgt eine Trübung, welche bei 53—56° sich in Flocken abscheidet. Das Filtrat trübt sich wieder bei 71—76° C. In einem Theile der ursprünglichen Lösung werden die Albuminstoffe durch eingesetzte Steinsalzstücke ausgefällt. Der in 5procentiger Kochsalzsolution gelöste Niederschlag zeigt die eben angeführten Gerinnungstemperaturen. Das gleiche Resultat ergeben die im Dialysator ausgeschiedenen Eiweissstoffe.

In den vorstehenden Versuchen habe ich Pepton, Propepton, ferner zwei Körper nachgewiesen, welche wegen ihrer Eigenschaften den Globulinen beizuzählen sind. Albumin³⁾ habe ich nicht gefunden. Ich kann daher ebenso wenig wie andere Gautier's Angabe bestätigen. Letzterer entfernte

¹⁾ Man wird hier an das Verhalten des Schmidt-Aronstein-schen salzarmen Albumins erinnert.

²⁾ So weit waren meine Untersuchungen mit Harnstoff und einigen Salzen geführt, als äussere Verhältnisse mich veranlassten, sie abzubrechen. Mit freundlicher Erlaubniss des Herrn Professor H. Meyer in Marburg gestattete mir gütigst Herr Professor Kossel, dieselben in der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin fortzusetzen.

³⁾ Durch grosse Wassermengen lässt sich dasselbe offenbar vollständig auswaschen.

die Salze nicht vollständig durch Dialyse. Ferner gründete er seine Behauptung, dass Albumin aus dem Faserstoff entstehe, auf das Verhalten zu Essigsäure, die ihm keine Fällung lieferte. Bekanntlich ist aber ein sehr geringer Ueberschuss dieser Säure im Stande, einen Niederschlag von Eiweissstoffen wieder aufzulösen oder die Bildung desselben zu verhindern. Gautier handelte vielleicht unter dem Einflusse der bereits von Denis¹⁾ widerlegten Behauptung von Wurtz, dass bei der Fibrinfäulniss Albumin sich bilde.

Nach den Untersuchungen von Plósz, Kistiatsowsky und Herrmann kann kein Zweifel obwalten, dass der bei 75° C. coagulirende Eiweissstoff mit Serumglobulin identisch ist. Das widersprechende Resultat Green's beruht auf einer Täuschung (s. u). Dieselbe Substanz wurde aus Fibrin auch bei der Pancreas- [Otto²⁾] und Magenverdauung [Hasebroek³⁾] und bei der Fäulniss [Hoppe-Seyler⁴⁾] erhalten.

Die Bedeutung der zweiten Globulinsubstanz ist schwieriger festzustellen. Sie ist als das eigentliche Product der Fibrinlösung aufzufassen und entsteht ebenfalls bei der Magen- (Hasebroek) und Pancreasverdauung (Herrmann) und bei der Fäulniss (Denis). Aus seiner Lösung wird der Körper, wie ich in Uebereinstimmung mit Hasebroek, Herrmann und Green gefunden habe, durch Erhitzen auf ca. 55° C. ausgeschieden. Nach Denis liegt die Temperatur um 5—10° höher.

Die früheren Untersucher haben mit den verschiedensten Salzen Fibrin in Lösung überführen können. Ausser von Kali nitricum sah ich eine ähnlich intensive Wirkung von Kaliumchlorat, Ammoniumnitrat, ferner von Jodkalium, Bromkalium, Jodnatrium. Die Sulfate von Ammonium und Magnesium waren, wenigstens in concentrirter Lösung, völlig unwirksam. Chlorammonium, Chlornatrium, Kalium- und Natriumsulfat hatten in stärkerer Concentration nur einen

¹⁾ Nouvelles études etc., p. 115.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VIII, 1883.

³⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XI, 1887.

⁴⁾ Physiologische Chemie. Berlin 1881, S. 417.

geringen Einfluss. Ganz besonders wirksam erwies sich Harnstoff. Auch mit Rohrzucker und Milchzucker hatte ich einen gewissen Erfolg. Wirksam sind also nicht allein Körper, welche den Neutralsalzen angehören, sondern auch andere müssen hinzugerechnet werden. Es sind feste Verbindungen, welche bei neutraler Reaction in Wasser leicht löslich sind, also Körper, die zur pharmakologischen Gruppe der Salze¹⁾ gehören. Die geeignetste Concentration derselben scheint innerhalb breiter Grenzen zu schwanken, aber für jede einzelne Substanz verschieden zu sein. Für Kochsalz empfiehlt Denis die 10procentige Lösung. Von Harnstoff und Kaliumnitrat ist die concentrirte Lösung entschieden wirksamer als eine verdünntere. Für die Auffassung des Vorganges ist es vielleicht nicht überflüssig, wenn ich erwähne, dass für concentrirte Salzlösungen die Reihenfolge der Wirksamkeit ihrem Eiweissfällungsvermögen²⁾ sich umgekehrt verhält.

Ein anderer Eiweisskörper, dessen Lösungsverhältnisse durch Salze sehr beeinflusst werden, ist das Casein³⁾. Dasselbe geht bekanntlich sehr leicht Umwandlungen ein unter Bildung von Pepton, welches in frischer Milch nur in Spuren vorhanden ist, sich aber bald beim Stehen bildet [Hoppe-Seyler⁴⁾]. Ich stellte mir Casein dar, indem ich Milch mit der zehnfachen Menge Wasser verdünnte und mit Essigsäure ausfällte. Die gesammelten Flocken wurden gut ausgewaschen, zu demselben Flüssigkeitsvolumen gelöst und von Neuem niedergeschlagen und ausgewaschen. Das so erhaltene Casein wird der Einwirkung einer concentrirten Kaliumnitratlösung ausgesetzt. Ein Theil wird zum Vergleich mit destillirtem Wasser übergossen. Letzteres zeigt bald schwache Biuretreaction, die in den nächsten Tagen nicht zunimmt, obschon sich intensiver Fäulnissgeruch entwickelt. Das Casein scheint

¹⁾ s. Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre, 2. Aufl., Leipzig 1888, S. 190.

²⁾ s. Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXIV, 1888.

³⁾ s. Hammarsten, citirt nach Maly, Jahresber. d. Thierchemie, Bd. VI, S. 158.

⁴⁾ Handbuch der physiol.- u. path.-chem. Analyse, S. 480.

durch die Fäulniss nicht wesentlich angegriffen zu sein. Anders verhält sich das in die concentrirte Salzlösung gebrachte Casein. Es wird schon nach kurzer Zeit intensive, schnell zunehmende Biuretreaction erhalten. Der Eiweisskörper löst sich in einigen Tagen vollständig auf und scheint weitgehenden Veränderungen zu unterliegen.

Da die unter dem Einfluss von Salzen etc. erfolgende Fibrinveränderung von einer gewöhnlichen Lösung in mancher Beziehung sich unterscheidet, so ist der Vorgang in der verschiedensten Weise gedeutet worden. Die Anschauung, dass er durch Fäulniss hervorgerufen werde, bekämpfte bereits Denis. Beruhte die Lösung auf Fäulniss, so wäre der Einfluss des Salzes unverständlich. Plósz suchte die Ursache in einem fibrinlösenden Fermente. Es sind aber keine Fermente bekannt, die in concentrirter Salzlösung wirken und besser wirken als in reinem Wasser. Die Erklärung Hammarsten's¹⁾, dass die Lösung des Fibrins durch Neurin²⁾, das aus bei der Fibrinbildung mitgerissenem Lecithin entstehe, bewirkt werde, ist nicht bewiesen und lässt sich ebenfalls nicht mit der Thatsache, dass concentrirte Salzlösungen die Auflösung beschleunigen können, in Einklang bringen. Herrmann sah die Bildung des bei 55° coagulirenden Eiweisskörpers bei Einwirkung von 10procentiger thymolisirter Kochsalzlösung erst nach 8—14 Tagen eintreten und möchte aus diesem Grunde sich für Fäulniss als Ursache aussprechen, auch wenn er dieselbe nicht nachweisen konnte. Denis dagegen vermochte bereits in 1—2 Stunden Fibrin in Salzwasser aufzulösen. Auch Green stellt Fäulniss in Abrede.

Auch ich konnte bei meinen Versuchen eine bacterielle Zersetzung als Ursache dieser Umwandlung des Fibrins ausschliessen. Die Reaction der erhaltenen Eiweisslösungen habe ich nicht alkalisch gefunden. Auch wurde kein Fäulnissgeruch

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XXX, S. 451.

²⁾ Bekanntlich fand Mauthner (Med. Jahrb., 1874, S. 347), dass Neurin in 1—2procentiger Lösung Fibrin auflöst. Neurin ist aber ein basischer Körper. Ueber die Einwirkung von Alkalien auf Faserstoff s. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXIII, 1887.

wahrgenommen¹⁾. Die von mir benutzten Lösungen waren in der Regel mit Salz völlig gesättigt und konnten viele Wochen aufbewahrt werden, ohne üblen Geruch oder alkalische Reaction anzunehmen. Auch wirkt Fäulniss unter denselben Bedingungen weit schwächer auf Fibrin als die Salzlösung. Fibrin, welches im Spätsommer in eine 0,6procentige Kochsalzlösung verbracht war, roch nach 9 Tagen stark faulig; die Flüssigkeit gab aber nur undeutlichen Eiweissgehalt und keine Biuretreaction, während gleich alte concentrirte Lösungen, die mit Hülfe von Chlorkali und Kali nitricum bereitet waren, keine Spur von Fäulniss, dagegen starke Eiweissreaction und Violettfärbung mit Kupfersulfat und Natronlauge erkennen liessen. Virchow konnte bereits eingetretene Fäulniss von Faserstoff mit einer zur Sättigung ungenügenden Menge von Salpeter aufhalten (5 gr. Fibrin mit 5 gr. Salpeter und 1,25 Unzen Wasser). Endlich kann ich wie Green anführen, dass meine Untersuchungen zum grössten Theil während des kalten Winters 1887/88 durchgeführt wurden.

Man könnte daran denken, dass bei der Lösung des Fibrins durch Salze aus diesem die Elemente regenerirt würden, aus denen das Fibrin entstanden ist. Es gelang mir indess ebenso wenig wie Hoppe-Seyler²⁾, Hasebroek, Herrmann, Green, Fibrinogen durch Fibringerinnung nachzuweisen.

Eine einfachere Erklärung ist jedoch möglich. Denis glaubte, es gehe unverändertes Fibrin durch Salzwasser in Lösung. Die mit Fibrin bezeichnete Substanz ist wohl kein einheitlicher chemischer Körper. Es ist wahrscheinlich, dass das bei 55° C. coagulirende Globulin bereits darin enthalten ist und durch Salzwasser gelöst wird, wie schon geringe Salzmengen die Ausscheidung resp. Bildung des Fibrins verhindern können (Hammarsten). Wenn diese Auffassung richtig ist, so muss man annehmen, dass jener Körper zur Fibringerin-

¹⁾ Waren diese Bedingungen nicht erfüllt, so wurde der Versuch als misslungen angesehen.

²⁾ Physiologische Chemie, S. 417.

nung in Verbindung steht. Ueber diesen Punkt haben meine Versuche noch kein abschliessendes Resultat ergeben.

Dass die Fibrinlösung durch verschiedenartige Substanzen herbeigeführt wird, durch organische sowohl als anorganische, welche gewisse physikalische Eigenschaften gemeinsam haben, spricht für einen rein physikalischen Vorgang. Propepton und Pepton würden alsdann die Rolle bedeutungsloser Zeretzungsproducte einnehmen, wie ja die Eiweissstoffe überhaupt sehr leicht veränderlich sind. Es wäre so eine gewisse Analogie vorhanden mit Casein, das sich sehr leicht unter Auftreten von Pepton zersetzt.

Ich will hier auf bereits veröffentlichte Untersuchungen¹⁾ hinweisen, in denen ich zeigte, dass concentrirte Harnstoff- und Sulfoharnstofflösungen die Gewebe der Bindesubstanzen in eine gallertige Lösung überführen, welche ich nach den Reactionen für Leim erklärt hatte. Ich wies auch Leimpepton durch die Biüretreaction nach. Die gesättigte Harnstofflösung wirkte entschieden intensiver als eine 30 procentige. Offenbar ist dieser Process mit der Einwirkung von Harnstoff und Salzen auf Fibrin hinsichtlich der Ursache identisch.

Ich schliesse hier einige Beobachtungen an über den bekannten Einfluss der Salze auf die Coagulationstemperatur der Eiweissstoffe und ihr Vermögen, letztere aus ihrer Lösung auszufällen. Zunächst führe ich hierfür einen Versuch an, der zugleich die Angabe Zimmermann's bestätigt, dass die Auflösung von Fibrin durch Salze durch höhere Temperatur beschleunigt wird.

Zwei Portionen, aus je 20 cbcm. einer bei Zimmertemperatur gesättigten Kaliumnitratlösung und 2 gr. Fibrin bestehend, werden im Wasserbade bei ca. 40° C. erwärmt. Eine dritte ebenso zusammengesetzte Vergleichsprobe steht bei Seite in einer Temperatur, die den Nullpunkt wenig überschreitet. Am folgenden Tage ist das in der Kälte stehende Fibrin stark gequollen, scheint aber sonst wenig verändert

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XLI, 1887.

zu sein, und es dauert mehrere Tage bis zur völligen Auflösung. Das Fibrin der beiden erwärmten Portionen geht dagegen innerhalb ca. 18 Stunden vollständig in Lösung. Letztere concentrirt sich in Folge von Wasserverdunstung im Laufe der nächsten Tage. Salzkristalle scheiden sich ab, und zugleich fallen die Albuminstoffe grösstentheils wieder aus. Nach der Filtration untersuchte ich das Filtrat auf gerinnbare Eiweissstoffe. Bei ca. 45° tritt eine geringfügige Coagulation ein, dagegen erfolgt zwischen 50 und 55° keine deutliche Trübung mehr.

Das Ausbleiben der letzteren wird durch den folgenden Versuch erklärt.

In eine filtrirte Auflösung von Fibrin in concentrirter Kaliumnitratlösung werden Steinsalzstücke hineingestellt. Nachdem die Globulinfällung begonnen hat, werden die ausgeschiedenen und noch gelösten Albuminstoffe untersucht. Das mit KNO_3 vollständig und mit NaCl theilweise gesättigte Filtrat lässt schon bei geringem Erwärmen flockigen Niederschlag auftreten. Um Täuschungen auszuschliessen, verwende ich ausser dem gewöhnlichen einen Normalthermometer und als Wärmequelle Wasser von einer bestimmten Temperatur. Auf diese Weise stelle ich fest, dass noch bei 25° C. die salzreiche Eiweisslösung sich trübt und nach einiger Zeit Flocken abscheidet. Bei weiterem Erhitzen nimmt die Ausfällung stetig zu bis gegen 45° . Davon, dass zwischen 25 und 45° bei jeder Temperatur Albuminstoffe niedergeschlagen werden, überzeuge ich mich, nachdem der bei irgend einer zwischenliegenden Temperatur entstandene Niederschlag abfiltrirt ist. Bei erneutem Erwärmen tritt sofortige Trübung ein, wenn die frühere Temperatur erreicht ist. Zwischen 45 und 50° ist die letzte nachweisbare geringfügige Trübung. Dagegen zeigt der durch die eingesetzten Steinsalzstücke erzeugte Niederschlag, auch wenn die Ausfällung vollständig war, nach seiner Auflösung in verdünnter Kochsalzlösung erst bei ca. 50° den Beginn einer Trübung.

Es hat also durch den sehr hohen Salzgehalt der Lösung eine continuirliche Verschiebung der Temperatur statt-

gefunden, bei welcher die Eiweissstoffe ausfallen. Der oberste Gerinnungspunkt des bei 55° coagulirenden Globulins lag zwischen 45 und 50°. Unterhalb 45° wurde flockige Ausfällung bis zu einer der gewöhnlichen Zimmertemperatur naheliegenden Grenze (25° C.) beobachtet. Auch die Gerinnungstemperatur des zweiten Eiweisskörpers war erniedrigt, indem die ihn verrathende Trübung bereits bei 65° auftrat.

Aehnliche Beobachtungen sind von den verschiedensten Eiweissstoffen bekannt. Ich führe daher nur einige Beispiele an. Die Gerinnungstemperatur des Serumglobulins, welche nach Hoppe-Seyler bei 72—75° liegt, zeigt je nach dem Gehalt an Eiweiss oder Salz oder der Geschwindigkeit des Erwärmens Schwankungen zwischen 68 und 80° [Hammarsten¹⁾]. Wenn Hammarsten²⁾ mit NaCl möglichst vollständig gesättigtes Pferdeblutserum erwärmte, so trat Trübung und Fällung regelmässig ein zwischen 30 und 40°. Der Niederschlag wurde als Paraglobulin erkannt und löste sich beim Abkühlen wieder auf. In einem Falle zeigte sich bei 17° Opalescenz und bei 18° ein sehr feinflockiger Niederschlag. Er wurde nicht untersucht, bestand aber ohne Zweifel ebenfalls aus Serumglobulin. Eine mit MgSO₄ unvollständig gesättigte Lösung von Serumglobulin lieferte Fredericq³⁾ und Schäfer⁴⁾ Niederschläge bei ca. 40° C. Ich führte oben an, dass der in geringer Menge aus Fibrin durch Salzwasser erhaltene Eiweisskörper nach Green zwar die Löslichkeit des Serumglobulins besitze, aber bereits bei 59—60° ausfalle. Auch die Coagulationstemperatur des hauptsächlich aus Fibrin entstehenden Eiweisskörpers wird unrichtig angegeben. Hasebroek constatirte eine Verlegung auf 58—60°. Nach Denis liegt er zwischen 60 und 65°.

Bei Albuminen wurde durch Salze hauptsächlich eine Erhöhung des Coagulationspunktes beobachtet (Heynsius,

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XVIII, 1878, S. 64.

²⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XVII, 1878, S. 425.

³⁾ Arch. de Biologie, Vol. I, 1880, citirt nach Halliburton a. a. O.

⁴⁾ Journ. of Physiology, Vol. III,

Haas u. a.). Serumalbumin¹⁾ gerinnt in salzfreier 1procentiger Lösung gegen 50° C. Chlornatrium erhöht die Coagulation und im Blute erfolgt Gerinnung stets über 60° und flockige Abscheidung bei 72—75°. Kauder²⁾ fand bei Serumalbumin ein Schwanken der Coagulation zwischen 57 und 82° C. Sein Versuch, durch fractionirte Fällung mehrere Albumine darzustellen, misslang; er erhielt bisweilen Eiweissstoffe, von denen keiner bei so hoher Temperatur coagulirte, wie der ursprüngliche. Dass dies keine willkürliche Deutung meinerseits ist, möge der folgende Versuch mit Eieralbumin darthun.

Das mit demselben Volumen Wasser verdünnte Hühner-eiweiss zeigte keine deutliche flockige Gerinnung. Nach dem Auflösen von etwas MgSO₄ beginnt die Coagulation bei 80° C. Als ich ausserdem eine kleine Menge NaCl zufüge, beobachte ich bei 60° eine schwache bei weiterem Erhitzen zunehmende Trübung, die bei 65° sich flockig abzuscheiden beginnt. Bei vollständiger Sättigung der Eiweisslösung mit MgSO₄ bei 30° bildet sich ein reichlicher Niederschlag. Nach dem Erkalten wird filtrirt. Der Niederschlag coagulirt bei ca. 75°. Das Filtrat trübt sich bei 68° und lässt bei 70° Flocken ausfallen. Wenn ich wieder MgSO₄ bei 30° zufüge, so tritt von Neuem Eiweissfällung ein, die nach dem Erkalten sich löst, indem MgSO₄ auskrystallisirt³⁾. Auf diese Weise erhalte ich auch bei 50° Eiweissausscheidung.

Die Temperaturangaben des vorstehenden Versuches dürften ausreichend sein, um zu zeigen, dass die Ausfällungstemperatur von Albuminen durch Salze in derselben Weise verändert wird, wie wir es von den Globulinen gesehen haben.

Von grosser Wichtigkeit ist der Umstand, dass bei der Ausfällung der Eiweissstoffe bei höherer Temperatur Coagu-

¹⁾ Hoppe-Seyler. Handb. d. physiol. u. path.-chem. Analyse, 1883, S. 269.

²⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XX, 1886.

³⁾ Hofmeister (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXIV, 1888) machte bei Serumglobulin mit Dinatriumhydrosulfat eine ähnliche Beobachtung.

lation eintritt. Da aber der Punkt, bei welchem diese Umwandlung stattfindet, durch Salze nach beiden Richtungen hin verschoben werden kann, so ist man wohl berechtigt anzunehmen, dass zwischen der Ausfällung durch Salze bei niedriger Temperatur und der Veränderung des Coagulationspunktes durch dieselben enge Beziehungen vorhanden sind. Es scheint, dass durch Veränderung des Salzgehaltes¹⁾ der als massgebend geltende «Coagulationspunkt» bis zu einer bestimmten Grenze erst erhöht und dann allmählich erniedrigt werden kann, bis die Aussentemperatur zur Ausfällung genügt. Globuline und Albumine scheinen sich in diesem Punkte insofern zu unterscheiden, als bei letzteren am leichtesten die Erhöhung, bei den Globulinen dagegen vorzugsweise die Herabdrückung der Ausfällungstemperatur constatirt wird. Hierauf dürfte beruhen, dass man Salze zur Unterscheidung beider Gruppen von Eiweissstoffen benutzt (Hoppe-Seyler). Zu erwähnen ist hier die Beobachtung Lewith's²⁾, welcher fand, dass im Blutserum das Albumin erst nach der vollständigen Abscheidung des Globulins durch Salze niedergeschlagen wird.

Diese Verhältnisse können zu Täuschungen Anlass geben. Während das von Denis aus Fibrin erhaltene Globulin, welches bei 60—65° C. gerinnt, als der bei 55° coagulirende Albuminstoff aufgefasst werden muss, da bei höherer Temperatur eine zweite Coagulation eintrat, ist bei Gautier eine Entscheidung schwieriger. Sein Albumin ist vielleicht ein Gemenge beider Globuline.

Obschon man annehmen darf, dass es eine allgemeine Eigenschaft der Salze ist, Eiweiss aus seiner Lösung auszufällen, so kommt doch den einzelnen Gliedern der Gruppe diese Fähigkeit in verschiedenem Masse zu, indem die Intensität der Eiweissfällung und die Löslichkeit ungleich sind (Hofmeister u. a.). Ich glaube daher, dass, auch wenn man von den Coagulationsbestimmungen in concentrirten Salz-

¹⁾ Die Veränderung der Reaction scheint in demselben Sinne zu wirken. Siehe Halliburton, Journ. of Physiol., Vol. V, 1884.

²⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXIV, 1887.

lösungen absieht, die oben angeführten oft wenig übereinstimmenden Angaben über die Gerinnungstemperatur derselben Eiweissstoffe wenigstens theilweise auf das benutzte Salz zurückzuführen ist. Aus den Arbeiten von Denis, Gautier, Hasebroek, Green geht mehr oder weniger sicher hervor, dass diese Untersucher Magnesiumsulfat anwendeten. Nicht minder scheint Ammoniumsulfat, dessen sich Kauder bediente, die Ausfällungstemperatur zu verändern. Sowohl Magnesiumsulfat (Denis, Hammarsten¹⁾ u. a.), als Ammoniumsulfat (Méhu²⁾, Heynsius³⁾, Kühne⁴⁾ u. a.) sind Salze, die eine besonders intensive eiweissfällende Kraft ausüben. Während Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat bereits bei gewöhnlicher Temperatur und oft in verhältnissmässig geringen Mengen Eiweissstoffe ausfällen, sind von andern stärkere Concentrationen nothwendig. Durch NaCl wird Serumglobulin überhaupt nur unvollkommen ausgefällt (Hoppe-Seyler⁵⁾, Hammarsten). Durch KNO₃, welches als Repräsentant einer dritten Gruppe betrachtet werden kann, wird der Coagulationspunkt auch nicht durch eine concentrirte Lösung besonders beeinflusst. Doch gelang es mir, durch Sättigung mit KNO₃ bei 40° intensive Globulin-fällung herbeizuführen (s. o.). Auch kann bekanntlich Combination mehrerer Salze zum Ziele führen.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. VIII, 1884, und Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XVII, 1878.

²⁾ Journ. de pharm. et de chim., T. 28, 1878.

³⁾ Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XXXIV, 1884.

⁴⁾ Jahresber. d. Thierchemie, Bd. XV, 1885, S. 32.

⁵⁾ Handb. d. physiol.- u. path.-chem. Analyse, 1883, S. 276.