

## Einiges über Fibrin und Fibrinogen.

Von

**J. J. Frederikse.**

(Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität Utrecht.)  
(Der Redaction zugegangen am 10. Januar 1894.)

Bekanntlich hat Hammarsten unwiderleglich nachgewiesen, dass aus Fibrinogen mittelst Fibrinferment Fibrin gebildet werden kann, ohne jede Mithilfe von Paraglobulin. Damit war die Unrichtigkeit der Auffassung Alex. Schmidt's, nach welcher Fibrin aus einer Verbindung von fibrinogener und fibrinoplastischer Substanz (Paraglobulin) entstünde, erwiesen.

Dennoch hält Schmidt noch immer seine Meinung eines genetischen Zusammenhanges von Fibrin und Paraglobulin fest. «Vor allen Dingen», sagt er, «gilt noch jetzt der Satz: Ohne Paraglobulin kein Faserstoff»<sup>1)</sup>, wenn auch seine Anschauung über die von dem Paraglobulin bei der Gerinnung gespielte Rolle eine andere ist wie früher.]

Das Hauptargument, mit dem Schmidt seine Meinung begründet, ist sein Befund, dass aus einer gerinnungsfähigen Flüssigkeit desto mehr Fibrin ausgeschieden wird, je mehr Paraglobulin sie enthält. «Von der Thatsache, dass das Gewicht des Faserstoffes in gradem Verhältniss mit dem Gehalt der betreffenden Flüssigkeit an Paraglobulin wächst», so spricht er, «lässt sich nun einmal nichts abstreifen»<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Zur Blutlehre, Leipzig 1892. S. 194.

<sup>2)</sup> L. c., S. 192.

Diese Behauptung kann aber nur dann von entscheidendem Werth geachtet werden, wenn es sicher ist, dass in Schmidt's Versuchen das Gewicht des Faserstoffes fehlerfrei bestimmt werde. Und das ist nicht der Fall.

Die Bestimmung der aus Gerinnungsflüssigkeiten mit oder ohne Paraglobulinzusatz enthaltenen Fibrinmenge machte Schmidt in folgender Weise<sup>1)</sup>:

Nach dem Ablauf der Gerinnung wurde das Fibrin, durch Umrühren mit einem Glasstab, zum Zusammenziehen gebracht, auf gewogenen aschefreien Filtern filtrirt, mit Wasser gewaschen «bis zur völligen Beseitigung aller gelösten Bestandtheile der Flüssigkeit», mit Alkohol und Aether extrahirt, getrocknet und gewogen.

Diese Methode leidet, wie Hammarsten bemerkt hat<sup>2)</sup>, an wichtigen Fehlerquellen. Wird, nach dem Ablauf der Gerinnung das Fibrin mit einem Glasstab umgerührt, so tritt zwar gewöhnlich eine starke Contraction der Gallerte ein, aber dennoch bleibt die Gallerte ziemlich weich, und sicher äusserst schwierig durch Auswaschen mit Wasser von den wasserlöslichen Beimengungen zu befreien. Wenn es aber Schmidt auch gelungen sein dürfte, aus dem Faserstoff alle in Wasser löslichen Salze zu entfernen, so blieb das Fibrin doch sicher mit dem in Wasser unlöslichen Paraglobulin verunreinigt. Zur Beseitigung des Paraglobulins sollte mit Salzlösung ausgewaschen sein. Es war deshalb im Voraus zu erwarten, dass Schmidt das Gewicht seiner Gerinnsel grösser finden müsste, je nachdem er der Flüssigkeit mehr Paraglobulin zugesetzt hatte, eben weil auch aus der paraglobulinreicheren Mischung mehr von dieser Substanz in das Gerinnsel eingeschlossen wurde.

Hammarsten begnügte sich denn auch nicht mit der spontanen Zusammenziehung des Fibrins, sondern machte das Auswaschen des Faserstoffes unter anhaltendem kräftigem Kneten mit einer Spatel<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv, Bd. XI, S. 321.

<sup>2)</sup> Nova Acta Reg. Soc. Ups., Ser. III, Vol. X. S. 125.

<sup>3)</sup> Nova Acta, S. 59.

Später verwendete er noch mehr Sorgfalt auf die Fibrinbestimmungen<sup>1)</sup>).

Durch Umrühren während der Gerinnung wurde die Ausscheidung des Fibrins in Fäden möglichst gefördert. Wenn dennoch grössere Gallertklumpen entstanden, wurden dieselben mittelst einer Platinspatel fein zerschnitten; auf ein feines Kupferdrahtnetz gebracht und dann unter anhaltendem Kneten ausgewaschen, erst mit verdünnter Kochsalzlösung und dann mit Wasser.

Bei Anwendung der letztgenannten Methode erhielt Hammarsten Resultate, welche gar nicht für eine Vermehrung der Fibrinausscheidung unter dem Einfluss des Paraglobulins sprechen, in Versuchen, welche zwar nicht angestellt wurden, in der Absicht, diesen Einfluss zu prüfen, aber doch geeignet waren, eine etwaige Bedeutung des Paraglobulins ans Licht treten zu lassen. Während er früher, als das Auswaschen noch nicht mit dieser peinlichen Sorgfalt stattfand, aus gleichen Fibrinogenmengen einmal 0,413 gr. Fibrin erhielt nach Zusatz von 0,450 gr. Paraglobulin, gegen 0,372 gr. Fibrin aus der paraglobulinfreien Flüssigkeit, und ein anderes Mal 0,561 gr. Faserstoff aus der paraglobulinhaltigen und 0,550 gr. aus der paraglobulinfreien<sup>2)</sup>, wurden jetzt folgende Resultate erhalten:

20 cem. Fibrinogenlösung lieferten, nach Vermischung mit:

20 cem. Serum . . . . .	}	a) 0,201 gr. Fibrin.
		b) 0,200 » . . . . .
20 » paraglobulinfreier Fermentlösung . . . . .		0,204 » . . . . .

und

20 cem. Fibrinogenlösung lieferten, nach Vermischung mit:

20 cem. Serum . . . . .	}	a) 0,221 gr. Fibrin.
		b) 0,230 » . . . . .
20 » paraglobulinfreier Fermentlösung . . . . .		0,227 » . . . . . <sup>3)</sup>

Hier ist von irgend einem Einfluss des im Serum enthaltenen Paraglobulins auf das Faserstoffgewicht nichts zu bemerken.

Gegen die Beweiskraft dieser Versuche könnte aber eingewendet werden, dass die dabei in Wirkung kommenden

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv, Bd. XXX, S. 461.

<sup>2)</sup> Nova Acta, S. 60.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv, Bd. XXX, S. 462.

Fermentmengen unbekannt waren. Dieselben sind eben citirt aus einer Versuchsreihe, aus welcher u. A. hervorgeht, dass schwache Fermentlösungen nicht so viel Fibrin bilden wie kräftige. Man könnte die übrigens ziemlich unwahrscheinliche Annahme machen, das Serum wäre eben in diesen Versuchen zufällig arm an Ferment gewesen.

Ich habe durch neue Versuche die Frage zu beantworten versucht, ob man berechtigt ist, mit Schmidt anzunehmen, dass die Ausscheidung des Fibrins aus einer Gerinnungsflüssigkeit wächst in Folge eines Zusatzes von Paraglobulin. Es war dabei unbedingt nothwendig, nicht nur den von Schmidt beim Auswaschen des Fibrins gemachten Fehler möglichst zu vermeiden, sondern auch dafür Sorge zu tragen, dass die gebrauchten Fibrinogenlösungen frei waren von Paraglobulin und von Ferment, dass auch die Fermentlösungen kein Paraglobulin enthielten, und dass der Fermentgehalt der mit Paraglobulin versetzten Flüssigkeit niemals kleiner sein konnte als derjenige der paraglobulinfreien Lösung.

Das Fibrinogen wurde nach Hammarsten's Methode aus Rinder- oder Pferdeblut bereitet: das Blut wurde in  $\frac{1}{10}$  Vol. 1procentiger Kaliumoxalatlösung aufgefangen und centrifugirt; dann wurde das klare Plasma mit gesättigter Kochsalzlösung vermischt. Aus dem Pferdeblutplasma wird das Fibrinogen leichter von Kochsalz gefällt als aus dem Plasma des Rinderblutes. Der Unterschied liegt nicht in der fibrinogenen Substanz selber, sondern in anderen Bestandtheilen des Plasma. Einmal von Plasma getrennt, wird das Fibrinogen ebenso gut von 16% NaCl gefällt, ob es von Rinder- oder Pferdeblut her stammt.

Zum Pferdeblutplasma setzte ich ein gleiches, zum Rinderblut ein doppeltes Volumen gesättigter Kochsalzlösung hinzu.

Die vom Kochsalz getrübe Flüssigkeit wurde etwa eine halbe Stunde centrifugirt. Dann wurde die Flüssigkeit abgegossen und der Niederschlag mittelst des in denselben eingeschlossenen Salzes in destillirtem Wasser gelöst. Diese Lösung enthielt die mechanisch vom Fibrinogen mitgerissenen Verunreinigungen, Paraglobulin, Nucleoalbumin, Farbstoffe u. s. w.

Zur Entfernung dieser Verunreinigungen wurde die Fibrinogenlösung wieder mit dem gleichen Volum Kochsalzlösung gefällt; der Niederschlag wurde nochmals gelöst und gefällt und wieder gelöst, sodass schliesslich eine ganz farblose Fibrinogenlösung erhalten wurde, welche durch Sättigen mit NaCl völlig von Eiweiss befreit wird, und also kein Paraglobulin enthält (Hammarsten) und durch Zusatz von  $\text{CaCl}_2$  oder  $\text{CaSO}_4$  nicht gerinnt, also frei ist von Nucleoalbumin (Pekelharing).

Das für meine Versuche gebrauchte Paraglobulin wurde gewöhnlich in folgender Weise bereitet: Aus mit destillirtem Wasser 10fach verdünntem Blutserum wurde das Paraglobulin durch Hindurchleiten von  $\text{CO}_2$  gefällt, mittelst Filtriren oder Centrifugiren von der Flüssigkeit getrennt, und in 1% NaCl gelöst. Die Lösung wurde filtrirt und  $\pm 20$  Stunden gegenüber Leitungswasser dialysirt. Dann wurde der trübe gewordene Dialysatorinhalt centrifugirt und der Niederschlag in 1% NaCl gelöst. Diese Lösung wurde filtrirt und für den Versuch gebraucht.

Bisweilen, als ich zugleich Ferment nach der Hammarsten'schen Methode bereiten wollte, wurde das Paraglobulin durch Sättigen des Serums mit Magnesiumsulfat bereitet. Das von der salzgesättigten Flüssigkeit abfiltrirte Paraglobulin wurde in destillirtem Wasser gelöst und dialysirt. Der im Dialysator entstandene Niederschlag wurde durch Filtriren oder Centrifugiren von der Flüssigkeit getrennt, in 1% NaCl gelöst und filtrirt. Zum Hervorrufen der Gerinnung wurde oft Ferment, genau nach der von Hammarsten gegebenen Methode bereitet, gebraucht; in anderen Fällen aber wurde Nucleoalbumin aus Blutplasma mit  $\text{CaCl}_2$  verwendet.

Das Nucleoalbumin wurde nach der von Pekelharing gegebenen Methode<sup>1)</sup> bereitet.

Mit zwei Volum destillirten Wasser verdünntes Oxalatplasma wurde mit Essigsäure versetzt bis zur deutlich sauren Reaction. Nachdem die trübe Flüssigkeit etwa eine Stunde centrifugirt war, hatte der Niederschlag sich so fest am Boden

<sup>1)</sup> Untersuchungen über das Fibrinferment. Amsterdam 1892. S. 1.

des Glases abgesetzt, dass die Flüssigkeit davon abgegossen werden konnte. Zur Reinigung wurde der Niederschlag in möglichst wenig Ammoniak gelöst, mit viel Wasser verdünnt und wieder mit Essigsäure gefällt und centrifugirt. Diese Behandlung wurde noch einmal wiederholt. Der so gewonnene Niederschlag wurde auf der Centrifuge mit Wasser gewaschen und dann in vacuo über Schwefelsäure getrocknet. Das trockene Pulver wurde mit 0,7% Kochsalzlösung extrahirt und filtrirt. Auf diese Weise wurde das Nucleoalbumin völlig von Paraglobulin befreit. Das Paraglobulin verliert nämlich beim Trocknen seine Löslichkeit, während das Nucleoalbumin in verdünnter Kochsalzlösung löslich bleibt. Dass das Nucleoalbumin thatsächlich frei war von Paraglobulin, konnte in folgender Weise nachgewiesen werden. Zur klaren Lösung wurde eine minimale Menge Essigsäure hinzugesetzt, wodurch leichte Opalescenz entstand. Beim Erhitzen auf 65° C. schied sich dann das Nucleoalbumin flockig aus und jetzt konnte in der von der Fällung abfiltrirten Flüssigkeit keine Spur von Eiweiss mehr nachgewiesen werden. Wäre in der Lösung Paraglobulin enthalten gewesen, so wäre dasselbe bei 65° C. gelöst geblieben.

Das Nucleoalbumin wurde erst unmittelbar vor dem Gebrauch mit  $\text{CaCl}_2$  vermischt.

Nachdem jetzt Fibrinogen, Paraglobulin und Ferment rein bereitet waren, wurde der Versuch angestellt. Die Fibrinogenlösung wurde in 4 gleiche Theile vertheilt. Zu 2 davon wurde, zu jeder eine gleiche Menge, Paraglobulinlösung hinzugesetzt und zu den 2 anderen eine gleiche Menge 1% NaCl-Lösung. Schliesslich wurde jedes Glas mit einer gleichen Menge Fermentlösung versetzt; dabei kam noch in jedes Glas eine gleiche Menge destillirten Wassers zur Verringerung des Salzgehaltes.

So war der Forderung genügt, dass in dem einen Paar der Gläser das Paraglobulin vorhanden war, während es in dem anderen Paar völlig fehlte.

Da Paraglobulin niemals fermentfrei zu erhalten ist, war der Fermentgehalt in der mit Paraglobulin versehenen Flüssigkeit immer etwas grösser als in der paraglobulinfreien. Diese Ungleichheit hätte vermieden werden können durch vor-

heriges Erhitzen der Paraglobulinlösung auf  $65^{\circ}$  C., wodurch das Ferment unwirksam gemacht wird. Ich habe das aber unterlassen, weil, wenn durch den Unterschied im Fermentgehalt ein Fehler gemacht wurde, derselbe zu einer Vermehrung der Faserstoffausscheidung aus der mit Paraglobulin versetzten Flüssigkeit führen würde. Fand sich nun eine solche Vermehrung nicht — und so stellte es sich heraus, war tatsächlich der Fall — so wäre dadurch der Beweis, dass das Paraglobulin nicht zur Fibrinbildung beiträgt, noch verstärkt.

Wie oben besprochen, ist es unmöglich, das Fibrin gut auszuwaschen, wenn es sich in gallertigen Klumpen ausgeschieden hat. Zur Förderung einer möglichst vollständigen Zusammenziehung des Fibrins ist es erwünscht, die Flüssigkeit, so lange noch Ausscheidung stattfindet, in Bewegung zu halten. Dazu wurden die Versuche folgendermassen eingerichtet:

Sechs Bechergläser wurden in ein grosses Wasserbad gestellt, dessen Temperatur während des ganzen Versuchs auf  $37^{\circ}$  C. gehalten wurde. Jedes Glas war, zur Beschützung gegen einfallenden Staub, mit einer in der Mitte durchbohrten Glasplatte lose bedeckt. Durch die Oeffnung der Glasplatte kam ein Glasstab, welcher auf solche Weise gebogen war, dass Drehung des vertical über der Glasplatte herauskommenden Theiles um seine eigene Axe, die Flüssigkeit im Glas sowohl an der Peripherie als in der Mitte in Bewegung brachte. Die verticalen, oberen Enden der Stäbchen konnten mittelst eines eigens dazu construirten Apparates in gleichmässig drehende Bewegung gebracht werden. Der Apparat wurde von einem fallenden Gewicht getrieben und konnte, wenn nöthig, Tag und Nacht über, in fortwährender Bewegung gehalten werden. Die Drehungsgeschwindigkeit, welche mittelst eines Windflügels regulirt werden konnte, war in den meisten Versuchen so, dass jedes Rührstäbchen etwa 6 Mal in der Minute im Becherglas herumdrehte.

Wenn nun die Bechergläser mit einer gerinnungsfähigen Flüssigkeit gefüllt waren, setzte sich das allmähig gebildete Fibrin fest an die herumdrehenden Stäbchen ab. Es kam vor, dass in dem oberen Theil der Flüssigkeit ein wenig Fibrin sich

an die Wand des Glases absetzte und nicht von dem Stäbchen mitgenommen wurde. Dann war es aber leicht, mit der Hand die Stäbchen so zu bewegen, dass auch diese Fibrinflöckchen daran hafteten und bei weiterem Herumdrehen bald fest mit dem übrigen Faserstoffklumpen verschmolzen. Wären vielleicht noch einzelne Fibrinflöckchen schwebend geblieben, oder fand (was übrigens nur in einem meiner Versuche der Fall war) nachdem die Stäbchen aus den Gläsern herausgenommen waren, noch einige Fibrinausscheidung statt, so wurde die Flüssigkeit durch ein gewogenes Filter filtrirt. Diese sehr winzige Fibrinmenge konnte ohne Schwierigkeit auf dem Filter ausgewaschen werden.

Ein einziges Mal kam es vor, dass die Gerinnung unmittelbar nach dem Fermentzusatz stattfand und der Faserstoff eine Gallertmasse bildete, welche auch nach langem Umrühren keine genügende Festigkeit erhielt und in Folge dessen nicht gut ausgewaschen werden konnte.

Nach dem Ablauf der Gerinnung wurden die Glasstäbchen mit dem Fibrin in neue Gläser mit 1% Kochsalzlösung gebracht zur Lösung und Entfernung des mechanisch mitgerissenen Paraglobulin und Nucleoalbumin. Das Fibrin wurde so viel wie möglich durch Drücken der Stäbchen gegen die Wand des Glases ausgepresst. Aus der Kochsalzlösung kamen die Stäbchen in destillirtes Wasser, das so oft erneuert wurde, bis das Waschwasser keine Chlorreaction mehr gab. Jetzt wurde der Faserstoff mittelst Glasstäbchen von den Rührstäbchen abgeschoben und auf gewogene Uhrgläser gebracht und bis Gewichtsconstanz bei 110° C. getrocknet.

Diese Methode lieferte sehr befriedigende Resultate. Der Faserstoff war so fest, dass derselbe erstens nur wenig Flüssigkeit einschliessen konnte und zweitens leicht auszuwaschen war. Auch war das Abschieben des Fibrins von den Rührstäbchen leicht und ohne Verlust möglich. Musste die Flüssigkeit, wegen der Anwesenheit einzelner Fibrinflöckchen, filtrirt werden, so wurde auch das um die Stäbchen abgesetzte Fibrin, nach vorherigem Waschen in der gewöhnlichen Weise auf das Filter, statt auf ein Uhrglas gebracht. In diesen Fällen

übergoss ich das Filter mit Fibrin, nachdem es getrocknet und gewogen worden war, mit kochendem Wasser, und fand dann keinen Gewichtsverlust, ein Beweis also, dass wenigstens die in Wasser löslichen Salze gut ausgewaschen waren.

Das Gewicht des zugesetzten Paraglobulins wurde bestimmt durch Wägung des Trockenrückstandes und der Asche eines gemessenen Theils der für den Versuch gebrauchten Lösung. Die gewonnenen Resultate lasse ich hier folgen:

		Zusammensetzung der Flüssigkeit.	Para- globulin- Zusatz (aschefrei).	Zeitverlauf zwi- schen dem Mi- schen der Flüssig- keit und dem Herausnehmen des Fibrins.	Erhaltenes Fibrin.
Versuch I.	I.	18 cem. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 gr.	5 Stunden	} a) 0,079 gr. b) 0,0825 »
		25 » 1% NaCl-Lösung . . . .			
		5 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		2 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		48 » Aq. destill. . . . .			
		18 » Fibrinogenlösung . . . .	0,373 »	5 »	} a) 0,082 » b) 0,0825 »
	II.	25 » Paraglobulinlösung . . . .			
		5 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		2 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		48 » Aq. destill. . . . .			
Versuch II.	I.	26 cem. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 »	6 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> »	} a) 0,022 » b) 0,0225 »
		20 » 1% NaCl-Lösung . . . .			
		5 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		3 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		35 » Aq. destill. . . . .			
		26 » Fibrinogenlösung . . . .	0,429 »	6 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> »	} a) 0,0225 » b) 0,0235 »
	II.	20 » Paraglobulinlösung . . . .			
		5 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		3 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		35 » Aq. destill. . . . .			
Versuch III.	I.	24 cem. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 »	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> »	} a) 0,044 » b) 0,045 »
		16 » 1% NaCl-Lösung . . . .			
		8 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		3 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		25 » Aq. destill. . . . .			
		24 » Fibrinogenlösung . . . .	0,358 »	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> »	} a) 0,0425 » b) 0,0435 »
	II.	16 » Paraglobulinlösung . . . .			
		8 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		3 » 1% CaCl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
		25 » Aq. destill. . . . .			

		Zusammensetzung der Flüssigkeit.	Para- globulin- Zusatz (aschefrei).	Zeitverlauf zwi- schen dem Mi- schen der Flüs- sigkeit und dem Herausnehmen des Fibrins.	Erhaltenes Fibrin.
Versuch IV.	I.	35 ccm. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 gr.	5½ Stunden	a) 0,121 gr. b) verloren
		25 » 1% Ca Cl-Lösung . . . .			
		30 » Fermentlösung (Ham- marsten) . . . . .			
		40 » Aq. destill. . . . .			
	II.	35 » Fibrinogenlösung . . . .	0,285 »	5½ »	a) 0,1205 gr. b) 0,123
		25 » Paraglobulinlösung . . . .			
30 » Fermentlösung (Hamm.)					
	40 » Aq. destill. . . . .				
Versuch V.	I.	35 ccm. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 »	5 »	a) 0,121 » b) 0,125 »
		20 » 1% Na Cl-Lösung . . . .			
		10 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
		5 » 1% Ca Cl <sub>2</sub> -Lösung . . . .			
	II.	25 » Aq. destill. . . . .	0,397 »	5 »	a) 0,135 » b) 0,138
		35 » Fibrinogenlösung . . . .			
		20 » Paraglobulinlösung . . . .			
		10 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
	5 » 1% Ca Cl <sub>2</sub> -Lösung . . . .				
	25 » Aq. destill. . . . .				

NB. Die Gerinnung fand unmittelbar nach der Mischung der Flüssigkeit statt. Die gallertige Fibrinmasse liess sich durch das Umrühren zwar ziemlich fein vertheilen, aber nicht zu einem festen Klumpen zusammenbringen: vollständiges Auswaschen war in Folge dessen nicht möglich.

		Zusammensetzung der Flüssigkeit.	Para- globulin- Zusatz (aschefrei).	Zeitverlauf zwi- schen dem Mi- schen der Flüs- sigkeit und dem Herausnehmen des Fibrins.	Erhaltenes Fibrin.
Versuch VI.	I.	57 ccm. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 gr.	6 Stunden.	0,184 gr.
		40 » 1% Na Cl-Lösung . . . .			
		20 » Fermentlösung (Hamm.)			
	II.	65 » Aq. destill. . . . .	0,534 »	6 »	0,204 »
		57 » Fibrinogenlösung . . . .			
		40 » Paraglobulinlösung . . . .			
	20 » Fermentlösung (Hamm.)				
	65 » Aq. destill. . . . .				

NB. Das Fibrin war nur theilweise um die Stäbchen herumgewunden; theilweise hatte sich eine weiche Gallertmasse gebildet. Die Controlflüssigkeiten gerannen nicht; dieselben waren mit einer Schmidt'schen Fermentlösung versetzt, welche schon einige Zeit aufbewahrt und dadurch unwirksam geworden war.

		Zusammensetzung der Flüssigkeit	Para- globulin- Zusatz (aschefrei).	Zeitverlauf zwi- schen der Flüs- sigkeit und dem Herausnehmen des Fibrins.	Erhaltenes Fibrin.
Versuch VII.	I.	80 cem. Fibrinogenlösung . . . .	0,000 gr.	6 Stunden.	0,117 gr.
		25 » 1% Na Cl-Lösung . . . .			
		40 » Fermentlösung (Hamm.)			
	II.	40 » Aq. destill. . . . .	0,687 »	6 »	0,117 »
		80 » Fibrinogenlösung . . . .			
		25 » Paraglobulinlösung . . . .			
Versuch VIII.	I.	40 » Fermentlösung (Hamm.)	0,000 »	5 $\frac{1}{4}$ »	a) 0,460 » <sup>1)</sup> b) 0,435 »
		40 » Aq. destill. . . . .			
		35 cem. Fibrinogenlösung . . . .			
		19 » 1% Na Cl-Lösung . . . .			
		13 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
	II.	3 » 1% Ca Cl <sub>2</sub> -Lösung . . . .	0,297 »	5 $\frac{1}{4}$ »	a) 0,434 » b) 0,429 »
		50 » Aq. destill. . . . .			
		35 » Fibrinogenlösung . . . .			
		19 » Paraglobulinlösung . . . .			
		13 » Nucleoalbuminlösung . . . .			
Versuch IX.	I.	3 » Ca Cl <sub>2</sub> -Lösung . . . . .	0,000 »	6 $\frac{1}{2}$ »	a) 0,105 » b) 0,103 »
		50 » Aq. destill. . . . .			
		26 cem. Fibrinogenlösung . . . .			
		25 » 1% Na Cl-Lösung . . . .			
	II.	10 » Fermentlösung (Hamm.)	0,204 »	6 $\frac{1}{2}$ »	a) 0,103 » b) 0,1005 »
		75 » Aq. destill. . . . .			
		26 » Fibrinogenlösung . . . .			
		25 » Paraglobulinlösung . . . .			

In allen Versuchen wurde, nachdem das Stäbchen mit Fibrin aus dem Glas herausgenommen war, die Flüssigkeit noch einige Zeit aufbewahrt, um zu sehen, ob vielleicht noch mehr Fibrin ausgeschieden werde. Nur in Versuch IV war dies der Fall. In allen anderen Versuchen war die Gerinnung thatsächlich völlig abgelaufen, als mit dem Auswaschen des Fibrins angefangen wurde.

<sup>1)</sup> Das Fibrin in Glas Ia zeigte einen braunen Fleck, wahrscheinlich von hineingefallenem Metallstaub herrührend.

Nur in zwei Versuchen, V und VI, lieferte das paraglobulinhaltige Gemisch ein wirklich schwereres Gerinnsel als das paraglobulinfreie. Eben in diesen zwei Versuchen war es nicht gelungen, den Faserstoff in einen festen Klumpen zu vereinigen und war in Folge dessen tüchtiges Auswaschen unmöglich geworden. In den anderen Versuchen, deren Ergebnissen mehr zu trauen war, wurde von einer vermehrten Fibrinausscheidung in Folge des Paraglobulinzusatzes nichts gefunden.

Ich glaube daraus folgern zu dürfen, dass man das Recht nicht hat, dem Paraglobulin eine fördernde Wirkung auf die Gerinnung des Blutes zuzuschreiben. Wenn auch schon die Gerinnung von Hydrocele- und Pericardialflüssigkeit durch Paraglobulinzusatz gefördert werden kann, so hat man doch dabei in erster Linie an die Verunreinigung des Paraglobulins mit Ferment zu denken. Auch andere Verunreinigungen aber, Kalksalze z. B., können Einfluss haben. Ob, wie Hammarsten vermuthet, das Paraglobulin durch Bindung von Alkali oder Salz die Ausscheidung des Fibrins begünstigen kann, lasse ich dahingestellt. Mit Rücksicht auf Salz wird diese Vermuthung durch meine Versuche nicht gestützt. So lange aber ein Einfluss des Paraglobulins, frei von jeder Beimengung, nicht nachgewiesen ist — und solchem Einfluss wird von den Ergebnissen der Versuche, in welchen möglichst reine Fibrinogen- und Fermentlösungen gebraucht werden, widersprochen — so lange ist, wie ich glaube, kein Grund für die Annahme, das Paraglobulin spiele eine Rolle bei der Gerinnung des Blutes. Gegen die Beweiskraft meiner Versuche könnte aber eine Einwendung gemacht werden.

Hammarsten hat nachgewiesen, dass Paraglobulin, auch bei der sorgfältigsten Bereitung, von fibrinlösender Substanz verunreinigt sein kann<sup>1)</sup>. Man könnte glauben, das Paraglobulin hätte in meinen Versuchen Anfangs zur Fibrinbildung beigetragen, noch vor dem Augenblick aber, wo die Stäbchen mit dem Fibrin aus den Gläsern herausgenommen wurden, die Zeit gehabt, mittelst der Stoffe, mit welchen es verunreinigt war, wieder einen Theil des Faserstoffes zu lösen.

<sup>1)</sup> Nova Acta, S. 53.

Sehr plausibel dürfte eine solche Annahme wohl kaum genannt werden. Denn es wäre doch sonderbar, dass dann in den verschiedenen Versuchen jedesmal genau ebensoviel Fibrin gelöst wäre, als erst durch das Paraglobulin gebildet sein sollte.

Ich habe mich aber durch besondere Versuche davon überzeugt, dass die genannte Einwendung für die oben beschriebenen Versuche nicht zutrifft.

Eine vorläufige Untersuchung hatte mich schon gelehrt, dass auch, wenn Fibrinogen nur mit Nucleoalbumin und  $\text{CaCl}_2$  vermischt wird, der gebildete Faserstoff allmählig wieder gelöst werden kann, falls das Nucleoalbumin nicht frisch bereitet, sondern längere Zeit mit Wasser in Berührung gewesen ist. Das ist in viel höherem Maasse der Fall mit Nucleoalbumin aus Pferdeblutplasma, als mit aus Rinderblutplasma erhaltenem Nucleoalbumin. Deshalb habe ich in den oben beschriebenen Versuchen immer aus Rinderblut bereitetes Nucleoalbumin verwendet, welches nicht länger als für die Reindarstellung gerade erforderlich war, mit Wasser in Berührung gelassen wurde.

Es gilt nun für das Paraglobulin aus Rinderserum ebenso, dass dasselbe die Fähigkeit, Fibrin zu lösen, erst erhält, wenn es längere Zeit mit Wasser in Contact geblieben ist, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

#### Versuch X.

6 Gläser, a, b, c, d, e und f, wurden zu gleicher Zeit in den Rührapparat gebracht. Jedes enthielt 25 ccm. Fibrinogenlösung, 17 ccm. Hammarsten'sche Fermentlösung und 75 ccm. destill. Wasser. Ausserdem enthielten a, c und e je 25 ccm. 1% Kochsalzlösung und b, d und f je 25 ccm. Paraglobulinlösung (0.227 gr. aschefreies Paraglobulin). Das Paraglobulin war  $4 \times 24$  Stunden dialysirt. Die Stäbchen mit Fibrin wurden nach verschiedenen Zeiten aus den Gläsern herausgenommen, und dann in der gewöhnlichen Weise behandelt. Das Gewicht des Fibrins betrug:

	Paragl.-frei.	Paragl.-haltig.
5 $\frac{1}{2}$ St. nach dem Mischen der Flüssigkeit	a) 0,103 gr.	b) 0,0975 gr.
8 » » » » » »	c) 0,1035 »	d) 0,095 »
11 » » » » » »	e) 0,1045 »	f) 0,087 »

## Versuch XI.

6 Gläser, a, b, c, d, e und f, jedes mit 45 ccm. Fibrinogenlösung, 17 ccm. Hammarsten'sche Fermentlösung, 75 ccm. destill. Wasser. Ausserdem enthielten a, c und e je 30 ccm. 1% NaCl-Lösung und b, d und f je 30 ccm. Paraglobulinlösung (0,403 gr. aschefreies Paraglobulin). Das Paraglobulin war 20 Stunden dialysirt. Das Gewicht des Fibrins wurde gefunden:

	Paragl.-frei.	Paragl.-haltig.
Nach 5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Stunden . . .	a) 0,1665 gr.	b) 0,175 gr.
» 11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> » . . .	c) 0,173 »	d) 0,174 »
» 22 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> » . . .	e) 0,174 »	f) 0,175 »

## Versuch XII.

4 Gläser jedes mit 26 ccm. Fibrinogenlösung, 17 ccm. Nucleoalbuminlösung, 2 ccm. 1% CaCl<sub>2</sub>-Lösung und 75 ccm. destill. Wasser. Ausserdem enthielten a und c je 25 ccm. 1% NaCl-Lösung, und b und d je 25 ccm. Paraglobulinlösung (0,245 gr. aschefreies Paraglobulin). Das Paraglobulin war 20 Stunden dialysirt. Das Gewicht des Fibrins wurde gefunden:

	Paragl.-frei.	Paragl.-haltig.
Nach 5 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Stunden . . .	a) 0,116 gr.	b) 0,115 gr.
» 23 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> » . . .	c) 0,117 »	d) 0,1155 »

Aus diesen Versuchen geht nun hervor, dass das Paraglobulin nicht die geringste fibrinlösende Kraft hat, wenn es, nach dem Fällen mit CO<sub>2</sub> und dem Wiederlösen in NaCl, nicht länger als 20 Stunden dialysirt wird, wie ich gewohnt war, es zu machen. Auch wenn das Fibrin nahezu 24 Stunden mit der Flüssigkeit, aus welcher dasselbe ausgeschieden war, in Berührung blieb, wurde die Menge ebenso gross gefunden, wie wenn es schon 5 oder 6 Stunden nach dem Anfang der Fermentwirkung aus der Flüssigkeit herausgenommen wurde, ungeachtet ob Paraglobulin in der Lösung ab- oder anwesend war. Erst wenn das Paraglobulin längere Zeit mit Wasser in Berührung geblieben war, wenn es 4 × 24 Stunden gegen strömendes Leitungswasser dialysirt war (bei der niedrigen Temperatur, bei welcher die Dialyse stattfand, wurde das Paraglobulin nicht merklich mit Bakterien verunreinigt), kam, wie aus Versuch X zu sehen ist, eine fibrinlösende Wirkung ans Licht.

Die Frage, welcher Art die Stoffe sind, welchen die Lösung des Fibrins zugeschrieben werden soll, wünsche ich hier ausserhalb der Besprechung zu lassen. Für meinen Zweck genügt hier der Nachweis, dass frisch bereitetes Paraglobulin das einmal gebildete Fibrin unberührt liess, und dass man also nicht berechtigt sein würde, gegen meine ersten 9 Versuche — in welchen jedesmal [frisch bereitetes Paraglobulin verwendet wurde — den Einwand zu machen, das Paraglobulin könnte vielleicht erst zur Fibrinbildung beigetragen haben, hätte aber nachher wieder soviel, als mehr wie in der paraglobulinfreien Lösung ausgeschieden war, gelöst.

Durch die oben beschriebenen Versuche kam ich in den Besitz einer relativ beträchtlichen Menge reinen Fibrins. Ich habe diese Gelegenheit für die Bestimmung des Gehaltes des Faserstoffes an Kalk benutzt.

Wie bekannt, hat Brücke<sup>1)</sup> schon in 1857 nachgewiesen, dass sorgfältig ausgewaschenes Blutfibrin an verdünnte Salzsäure Kalk abgibt. Seine Beobachtungen führten ihn zu dem Schluss, dass der Faserstoff den Kalk wahrscheinlich als Calciumphosphat enthält.

Kistia kowsky<sup>2)</sup> und später Freund<sup>3)</sup> bestätigten den Kalkgehalt des möglichst gereinigten Fibrins. Letztgenannter Forscher fand bei der Analyse der Asche des Fibrins darin etwa 50% CaO. Auch Arthus und Pagès<sup>4)</sup> fanden den Faserstoff immer kalkhaltig. «La fibrine», so sprechen sie sich aus, «préparée très soigneusement, et parfaitement lavée, renferme toujours des cendres en proportions sensiblement constantes, et ces cendres sont surtout formées de composés calciques».

Die genannten Forscher haben aber Alle mit aus Blut bereitetem Fibrin gearbeitet. Es wäre möglich, dass bei der Darstellung des Faserstoffes aus Blut die Entfernung der

1) Virchow's Archiv, Bd. XII, S. 186.

2) Pflüger's Archiv, Bd. IX, S. 443.

3) Medicinische Jahrb. 1888, S. 264.

4) Archives de Physiol. norm. et pathol., Ser. V, T. II, p. 743.

Kalksalze nicht gelang, dass dieselben aber dennoch als Verunreinigung aufgefasst werden müssten, umsomehr, als Hammarsten<sup>1)</sup> mitgetheilt hat, dass es ihm nicht gelungen ist, in aus reinen Fibrinogenlösungen erhaltenem Fibrin Kalk sicher nachzuweisen. Er bemerkt dabei aber selbst, dass die von ihm analysirten Fibrinmengen zu klein waren für eine endgültige Entscheidung der Frage.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben es, wenn nicht sicher gestellt, dann doch äusserst wahrscheinlich gemacht, dass Fibrin thatsächlich eine Calciumverbindung sei. In Uebereinstimmung damit hat Pechelharig<sup>2)</sup> in aus reiner Fibrinogenlösung erhaltenem Fibrin Kalk qualitativ nachweisen können. Aber auch die von ihm gebrauchte Fibrinmenge war zu gering für eine quantitative Bestimmung.

Unter diesen Verhältnissen glaubte ich es der Mühe werth, den Kalkgehalt meines, wie oben beschrieben, sehr sorgfältig gereinigten Fibrins zu untersuchen.

Das Fibrin wurde in der Platinschale verbrannt und der Rothglühhitze ausgesetzt, bis die Kohle verschwunden war. Die Asche wurde mit verdünnter Salzsäure ausgezogen. Sie löste sich darin nur theilweise. Sie hinterliess einen braun gefärbten Rückstand, welcher durch Kochen mit starker Salzsäure theilweise in Lösung gebracht werden konnte; die gelb gefärbte Lösung gab mit Ferrocyankalium Eisenreaction.

Aus der mittelst verdünnter Salzsäure erhaltenen Lösung wurde der Kalk auf die bekannte Weise als Calciumoxalat gefällt und als CaO gewogen. Das Resultat war folgendes:

Gewicht des Fibrins.	Asche.	Rückstand der Asche nach der Extraction mit verdünnter HCl.	CaO.	
			Absolute Menge.	Auf 100 Th. trocknen Fibrins.
I. Rind, 3,303 gr.	0,016 gr.	0,007 gr.	0,0021 gr.	0,064 gr.
II. » 2,538 »	0,0215 »	0,0065 »	0,0026 »	0,1003 »
III. Pferd, 1,716 »	0,0135 »	0,0045 »	0,0012 »	0,073 »

<sup>1)</sup> Nova Acta, S. 97.

<sup>2)</sup> Internat. Beitr. z. wiss. Med. Festschr. Virchow gewidmet, Bd. I, S. 15, S.-A.

Es braucht kaum gesagt zu werden, dass die für diese Bestimmungen gebrauchten Fibrinmengen, wenn sie auch grösser wären als diejenigen, über welche andere Forscher, die das Fibrin aus reinen Fibrinogenlösungen darstellten, verfügten, dennoch nicht genügend sind für eine richtige Beurtheilung des Kalkgehaltes des reinen Faserstoffes. Soviel geht doch aber wohl mit Sicherheit aus den gefundenen CaO-Mengen hervor, dass Fibrin, auch wenn es aus reinem, kalkfreiem Fibrinogen erhalten wird, immer Calcium enthält, und zwar in einem Maasse, das keine Schwierigkeit liefert für die Auffassung, dass im Fibrin das Calcium chemisch mit dem Eiweissstoff verbunden ist. Ob das Calciumatom als solches mit dem Eiweiss in Verbindung tritt, oder auf andere Weise, als Calciumphosphat z. B., darüber ist, wie wie ich glaube, einstweilen nichts mit einiger Sicherheit auszusagen. In allen drei Versuchen fand ich in der Asche des Fibrins eine nicht näher bestimmte Menge Eisen. Ueber die Bedeutung desselben wage ich es nicht, ein Urtheil auszusprechen.

Leon Lilienfeld theilte neuerdings einige überraschende Beobachtungen mit, welche im Stande zu sein schienen, ein neues Licht auf die Zusammensetzung der fibrinogenen Substanz zu werfen<sup>1)</sup>.

Diese Substanz sollte durch Behandlung mit künstlichem Magensaft gespalten werden und dabei ein Nuclein liefern.

«Wenn man», so sagt er, «eine ganz reine Fibrinogenlösung, nach Hammarsten's Methode dargestellt, mit Pepsin-Salzsäure versetzt, so entsteht nach kurzer Zeit eine milchige Trübung, welche sich allmählig als ein gut filtrirbarer Niederschlag zu Boden setzt. Schmilzt man denselben mit Soda und Salpeter, so kann man reichliche Phosphormengen in ihm nachweisen. Dass es sich hier nicht um Verunreinigung mit Lecithin handelt, erhellt aus dem Umstande, dass das in künstlichem Magensaft unlösliche Spaltungsproduct des Fibri-

<sup>1)</sup> Verhandl. der Physiol. Gesellsch. Berlin, Sitzung am 21. Juli 1893.

nogens auch nach andauerndem Behandeln mit warmem Alkohol reichliche Phosphormenge enthält ».

Ich habe mich von der Richtigkeit dieser Beobachtung nicht überzeugen können. Wiederholt habe ich Fibrinogen aus Rinder- oder Pferdeblut rein dargestellt, mit Pepsin und Salzsäure behandelt, in keinem Falle aber habe ich dabei die Entstehung eines Niederschlages beobachten können.

War die Fibrinogenlösung nicht salzarm, so bildete sich beim Zusatz von HCl bis auf einen Gehalt von 0,2% eine Fällung, welche sich, nach Zusatz von künstlichem Magensaft bei 37° C. vollständig löste.

War die Fibrinogenlösung vorher, mittelst Dialyse gegen destillirtes Wasser, vom Salzüberschuss befreit, so verursachten die ersten Tropfen der zugefügten verdünnten Salzsäure eine Trübung, welche aber bald von mehr Salzsäure gelöst wurde, sodass die Flüssigkeit bei einem Gehalt von 0,2% Salzsäure wieder vollkommen klar war. Auch in solchen Lösungen bildete sich bei der Digestion mit Pepsin nicht der geringste Niederschlag.

Es ist mir selbstverständlich nicht möglich, für den Unterschied zwischen den Beobachtungen Liliensfeld's und den meinigen eine Erklärung zu geben. Vielleicht werden weitere Mittheilungen Liliensfeld's hierüber Licht bringen.

Nur will ich hinzufügen, dass ich die Asche von mit Soda und Salpeter verbranntem, reinen Fibrinogen phosphorfrei fand. Weil das von mir dargestellte Fibrinogen alle für diesen Stoff charakteristischen Eigenschaften zeigte, kann ich also der Meinung Liliensfeld's nicht beistimmen, nach welcher das Fibrinogen nicht zu den Globulinen, sondern zu den Nucleoproteiden gerechnet werden soll.

Eine andere, sehr bemerkenswerthe Beobachtung Liliensfeld's habe ich vollkommen bestätigen können, dass nämlich aus einer reinen Fibrinogenlösung mittelst Essigsäure eine Fällung erhalten werden kann, welche, in wenig Alkali gelöst, von CaCl<sub>2</sub> allein, ohne Mithilfe von Nucleoalbumin, zur Gerinnung gebracht werden kann.

Ist die Fibrinogenlösung nicht salzarm, so löst sich der Niederschlag in Ueberschuss von Essigsäure nicht merklich, wohl aber, wenn die Flüssigkeit, mittelst Dialyse gegen destillirtes Wasser, so weit entsalzt ist, dass das Fibrinogen noch gerade in Lösung gehalten wird. Versetzt man die salzsaure Lösung mit einer sehr geringen Menge Essigsäure, so trübt sich die Flüssigkeit sofort gleichmässig. Nach einigen Augenblicken zeigen sich Flocken, welche, zumal beim Schütteln des Glases, bald grösstentheils zu einem Gallertklumpen zusammenkleben. Wird jetzt die Gallerte aus der Flüssigkeit herausgenommen, mit destillirtem Wasser gewaschen und in einer äusserst verdünnten  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gelöst, so erhält man eine klare Flüssigkeit, welche, wie Liliensfeld entdeckte, durch Zusatz von  $\text{CaCl}_2$  in wenigen Augenblicken zur Gerinnung gebracht wird. Das Gerinnsel hat vollkommen die Eigenschaften des Fibrins: es löst sich nicht merklich in  $\text{NaCl}$  4%, es löst sich nicht, aber schwillt auf in  $\text{HCl}$  0,2%, es wird dagegen leicht gelöst durch künstlichen Magensaft bei 37° C. Liliensfeld ist, obwohl er sich sehr vorsichtig darüber ausspricht, geneigt zu der Annahme, das Fibrinogen werde durch Essigsäure gespalten in einen Theil, welcher mit Kalk Fibrin liefern kann, und einen anderen Theil, welcher der Gerinnung entgegenwirkt.

Es liegt auf der Hand, hierbei an die Entdeckung Hammarsten's zu denken, dass das Fibrinogen bei der Gerinnung, sowohl durch Erhitzung auf 56—60° C. als durch Fermentwirkung, stets neben einem unlöslichen auch ein lösliches Gerinnungsproduct, das sogenannte Fibringlobulin, bildet. Ich fand nun wiederholt, dass die von der Essigsäurefällung abfiltrirte Flüssigkeit noch spurweise unverändertes Fibrinogen enthielt. Nachdem die Säure mit der entsprechenden Menge Natronlauge neutralisirt war — ich gebrauchte  $\frac{1}{10}$  Normal-Lösungen — so entstand bei 53° oder 54° C. geringe Opalescenz. Die Flüssigkeit wurde dann bis auf 60° C. erwärmt und filtrirt. Das klare Filtrat trübte sich jetzt bei 65° C., und zwar mindestens ebenso stark als vorher bei 60° C. Da nun das lösliche Gerinnungsproduct stets in viel geringerer Menge

entsteht als das unlösliche, und hier also, wenn die bei  $65^{\circ}$  C. gerinnende Substanz nur von der geringen Fibrinogenmenge, welche die Essigsäure in Lösung gelassen hatte, hergestammt war, die Trübung bei  $65^{\circ}$  C. nicht oder kaum hätte bemerkbar sein müssen, so muss hieraus wohl gefolgert werden, dass nach der Fällung mit Essigsäure ausser ein wenig Fibrinogen auch eine bei  $65^{\circ}$  C. gerinnende Eiweisssubstanz in Lösung geblieben war.

Die Vermuthung wird dadurch nahe gelegt, dass das Fibrinogen bei der Behandlung mit verdünnter Essigsäure, ebenso wie bei der Gerinnung durch Fermentwirkung oder durch Erhitzung auf  $56^{\circ}$  C., neben einem unlöslichen auch einen löslichen bei  $65^{\circ}$  C. gerinnenden Eiweissstoff liefert. Man müsste sich dann vorstellen, dass das unlösliche Product anorganischen Kalksalzen Kalk zu entleihen im Stande ist, und dass also die Wirkung des Fibrinferments darauf hinauskommen würde, dass es das Fibrinogen spaltet und zu gleicher Zeit dem einen Spaltungsproduct Kalk abgibt.

Ist diese Vorstellung richtig, so muss auch bei der Behandlung der mit Wasser gewaschenen und in Soda gelösten Essigsäurefällung mit  $\text{CaCl}_2$  nur Fibrin erhalten werden, aber kein Fibringlobulin. Thatsächlich fand ich im von diesem Fibrin befreiten Serum zwar eine sehr geringe Menge einer bei  $52^{\circ}$  à  $54^{\circ}$  gerinnenden Substanz, nachdem diese aber durch Filtriren entfernt war, blieb die Flüssigkeit bei weiterem Erhitzen, selbst bis auf  $100^{\circ}$  C., klar.

Leider ist es mir aber nicht möglich gewesen, diese Untersuchung mehr in Einzelheiten fortzusetzen.

Wie aber auch die Antwort, welche die weitere Forschung auf die von Hammarsten noch unentschieden gelassene Frage, ob das Fibringlobulin als ein Spaltungsproduct oder als eine Modifikation des Fibrinogens zu betrachten ist, geben wird, sein möge, jedenfalls scheint es mir unrichtig, die Bedeutung des Fibrinferments für die Gerinnung als untergeordnet zu bezeichnen. Wenn Lilienfeld sagt: «Zur Erklärung des Gerinnungsvorganges brauchen wir also mithin nicht mehr den complicirten Apparat von Ferment, Serunglobulin und

Fibrinogen»<sup>1)</sup>, so kann ich ihm nur soweit beistimmen, als das Serunglobulin bei der Gerinnung ausser Acht gelassen werden darf. Dass bei der Gerinnung des Blutes der Faserstoff durch die Einwirkung des Ferments, einer Nucleoalbumin-Kalkverbindung, auf das Fibrinogen entsteht, scheint mir durch keine einzige Beobachtung widersprochen zu werden.

---

<sup>1)</sup> L. c., S. 4.