

Verhalten des Globulins zu den Salzen.

Salzglobulin.

Synonyme: salz-albuminöse Verbindung, Salzalbuminal—Denis, Albuminat—Nasse und Salzglobulin—Morochowetz.

Von Prof. L. Morochowetz.

Löslichkeit des Globulins in Salzen. An das Studium der Eigenschaften der Globuline im besonderen gehend, wenden wir jetzt unsere Aufmerksamkeit dem Verhalten des Globulins den Salzen gegenüber und vor allem der Löslichkeit desselben in wässrigen Salzlösungen zu.

Das zuerst von Denis untersuchte Verhalten des Serum- und Eierglobulins den Salzlösungen gegenüber darf mit recht die erste und ehrenvollste Stelle in der Reihe der Grundeigenschaften des Globulins einnehmen. Indem wir alles das in Betracht ziehen, was wir in dieser Beziehung über ein jedes der Globuline im besonderen gesagt haben (N^o 41—7 p. 93, N^o 48—60 p. 90, N^o 61—7 p. 30, 40, 50, 57, N^o 68—74 p. 81 u. N^o 75—80 p. 200), glauben wir uns zu der Behauptung berechtigt, dass möglichst aschenfreies Globulin, woraus es auch dargestellt worden sei, im frischen oder feuchten Zustande in Lösungen von Alkali- oder Erdalkalisalzen, nämlich in all den erprobten und in Tabelle III angeführten Salzen, sich löst. Bei der Erforschung der Löslichkeit der Globuline in Salzlösungen hat man nicht nur dem Zustande des Globulins, in Abhängigkeit davon, wann es bereitet, und wie lange es aufbewahrt worden war, sondern auch noch dem Konzentrationsgrade der Lösung und dem chemischen Charakter eines jeden Salzes Rechnung zu tragen.

Auch dieses Verhalten der verschiedenen Salze dem Globulin gegenüber wurde zuerst von Denis (N^o 48—60 p. 90) beobachtet, und finden wir bei ihm die erste Tabelle, in welcher die Salze nach der Löslichkeit des Globulins in denselben geordnet sind (12 p. 75), wobei Denis in der Löslichkeit des Lactoglobins (15 p. 29), des Fibrins und des Seroglobins keinen besonderen Unterschied findet. Zur ersten Gruppe gehören die besten Lösungsmittel: Chlorbaryum, Kaliumnitrat, Kalium- und Natriumsulfat; dann folgen: Chlorkalium, Chlornatrium und Chlorcalcium: in dritter Reihe kommen Natriumnitrat, Ammonium- und Zinksulfat, Natriumphosphat, neutrales Bleiacetat, Strontiumnitrat, Chlorammonium und Ammoniumalaun. Diese letzte Gruppe, soweit Denis dieselbe am Fibrin studirte, wirkt ziemlich schwach (12 p. 75—6). Nach dieser Gruppe nennt Denis noch einige Metallsalze, welche das Globulin nicht mehr lösen. Was die Alkalicarbonate anbetrifft, so stellte Denis dieselben, insofern die Löslichkeit des Globulins im Spiele ist, den Alkalien, d. h. den besten Lösungsmitteln an die Seite (15 p. 109). Auch Berzelius (4 p. 42) nähert die Alkalicarbonate in Bezug auf die Löslichkeit des Globulins (des Ovo- und Seroglobins) in denselben mehr den Alkalien.

T A B E L L E III.

Salze, welche das Globulin lösen und fällen (mit Ausnahme der mit * bezeichneten).

salpetersaures.....	Na	—	K*	—	NH	—	Mg	—	Ba*	—	Ca
borsaures.....	id*	—	—	—	id						
doppeltborsaures.....	id										
Brom-.....	id*	—	id*	—	id*						
bromsaures.....	id										
weinsaures.....	id	—	id								
Ferrocyan-.....			id*								
Ferricyan-.....			id								
Iod-.....	id	—	id	—	id						
citronensaures.....	id	—	id	—	id						Ca
molybdänsaures.....					id						
milchsaures.....	id										
Rhodan-.....			id	—	id						
schwefligsaures.....	id										
unterschwefligsaures.....	id	—	id								
schwefelsaures.....	id	—	id	—	id						Mg
kohlensaures.....	id*	—	id								
doppeltkohlensaures.....	id*	—	id	—	id						
essigsäures.....	id	—	id	—	id	—	id*	—	Ba	—	Ca
pyrophosphorsaures.....	id										
phosphorsaures.....	id				id						
saures phosphorsaures..					id						
wolframsaures.....	id										
Chlor-.....	id	—	id*	—	id*	—	id*	—	id	—	id
unterchlorigsaures.....	id*	—	id*								
chromsaures.....			id	—	id	—	id*				
doppeltchromsaures.....			id	—	id	—	id*				
oxalsaures.....	id				id						
doppeltoxalsaures.....	id										

Ein noch bedeutenderes Interesse bieten die Beobachtungen Nasse's (84 p. 151), der die Löslichkeit des sog. Fibrins in circa 6%-igen Lösungen verschiedener Salze (p. n. 195—6) in Zahlenwerten bestimmte. Ein Jahr darauf versuchte Zimmermann (111 p. 485) je 2 Gran Fibrin bei Zimmertemperatur in je 2½ Unzen gesättigter Lösungen verschiedener Salze aufzulösen und fand, dass das Fibrin binnen 24 Stunden sich vollständig in Kaliumcarbonat, pulv. temper. (Kaliumsulfat + Kaliumnitrat), Jodkalium, Kaliumacetat, Chlorammonium und Chlorbaryum aufgelöst hatte; 48 St. brauchte es, um sich in borsaurem und phosphorsaurem Natrium aufzulösen; in 72 St. löste es sich in Natriumsulfat, in salzsaurem Ammonium und in Brechweinstein auf (ib. p. 486); in concentrirten Lösungen folgender Salze beobachtete Zimmermann keine Auflösung des Fibrins in weinsaurem Kalium, Natrium- und Magnesiumsulfat, Ammoniumacetat, Natriumnitrat, Weinstein, gewöhnlichem Alaun und schwefelsaurem Chinin. Indem Schmidt in der Folge (95 p. 439) die Salze ihrem Vermögen nach, die Globuline zu lösen, ordnete, setzte er sogleich hinter die Alkalien die Alkalicarbonate, dann die doppeltkohlensauren Alkalisalze und zuletzt die neutralen Alkalisalze (ib. p. 439 u. 454), wobei man, um einen und denselben Effect zu erzielen, letztere in concentrirteren Lösungen als die

Alkalicarbonate anwenden müsse. (ib. p. 454). Spätere Beobachter verlängerten nicht nur die Liste der von Denis angegebenen Salze, sie bestimmten noch genauer die Stelle, welche dieses oder jenes Salz in Bezug auf die Löslichkeit des Globulins in der Reihe der anderen Salze einnimmt.

Besonders interessant sind Hofmeister's (57 p. 248) und Lewith's (71 p. 1) quantitative Bestimmungen. Obgleich die genannten Autoren in Bezug auf die Löslichkeit des Globulins in Salzen auch keine directen Versuche anstellten, so ermöglichen ihre Beobachtungen dennoch Schlüsse zu ziehen, welche sowohl mit den historischen Thatsachen als auch mit unseren eigenen unmittelbaren Beobachtungen im Einklange stehen. Die besten Lösungsmittel sind danach: Natriumcarbonat, Ammoniumacetat, Magnesiumacetat, Kaliumnitrat, Magnesiumnitrat, Ammoniumnitrat, chromsaures Ammonium, Bromnatrium, Bromkalium, Bromammonium, Jodnatrium, Jodkalium, Chlorammonium, Chlormagnesium. Darauf kommen Salze, welche in Bezug auf ihr Vermögen, Globulin zu lösen, in abnehmender Reihenfolge geordnet sind: Chlornatrium, Natriumnitrat, Chlorkalium, chromsaures und kohlenensaures Kali, weinsaures und citronensaures Ammonium, weinsaures Kali-Natron, Ammoniumphosphat, Kaliumacetat, Magnesiumsulfat, weinsaures Natron, Kaliumphosphat, Natriumacetat, Ammoniumsulfat, phosphorsaures und schwefelsaures Natron, endlich Lithiumsulfat.

Infolge der ziemlich rasch eintretenden Veränderungen in der Löslichkeit des Globulins ist es behufs Bestimmung desselben nicht möglich sich der Quantitäten des in dieser oder jener Salzlösung gelösten Globulins zu bedienen; andere Kriterien, wie Fällbarkeit der Lösung durch dieses oder jenes Salz, Dauer des Lösungsprocesses und Temperatur der Ausfällung des Globulins aus dieser oder jener Salzlösung, berechtigen im allgemeinen zu der Ansicht, dass vorläufig keine Thatsachen vorhanden sind, auf Grund derer die Löslichkeit des Globulins in irgendeine Beziehung zu dem chemischen Charakter irgend eines der von uns geprüften Salze (Tab. III), sei es zu der Säure oder der Base, welche in dem Salz enthalten ist, gebracht werden könnte. Ebenso wenig Grund ist vorhanden die Löslichkeit eines Salzes mit derjenigen des Globulins in dessen Lösung zu verknüpfen. Wenigstens haben unsere eigenen an Globulinpräparaten verschiedenen Ursprungs angestellten Beobachtungen uns nicht berechtigt zwischen der Löslichkeit des Globulins und der Wasserlöslichkeit des gegebenen Salzes eine Parallele zu ziehen.

Die Löslichkeit des Globulins in Salzlösungen hängt von der Concentration letzterer ab. Es hat sich nach und nach die Meinung gebildet, dass eine mittelstarke Concentration der Lösungen von Neutralsalzen die Löslichkeit des Globulins am meisten begünstigt; andererseits fehlt es aber auch nicht an Beobachtungen über die Löslichkeit des Globulins sowohl in sehr schwachen als auch in gesättigten Salzlösungen. Und wieder erhalten die oben angeführten Salzreihen Denis's und anderer Forscher ihre frühere Bedeutung. Die besten Lösungsmittel besitzen die Eigenschaft, das Globulin sowohl in den schwächsten als auch in den stärksten Concentrationsgraden aufzulösen. Natriumcarbonat, Kalisalpeter lösen das Globulin immer gut auf, in welchen Lösungen sie auch angewandt werden; dabei erhält eine neutrale Lösung derselben sowohl bei starker Verdünnung als auch bei Sättigung mit demselben Salze das Globulin in Lösung. Dennoch berechtigen tägliche Erfahrungen, sowie Beobachtungen verschiedener Autoren, von Denis an beginnend, besonders aber Hofmeister's, zu dem Ausspruch, dass Lösungen mittlerer Concentration eines jeden Salzes in dieser Beziehung am vortheilhaftesten sind, da sowohl Verdünnung mit Wasser als auch Sättigung derselben

mit dem Salze teilweise Ausscheidung des Globulins zur Folge hat. Als Regel kann dies aber nicht aufgestellt werden, da, wie wir aus dem Studium des Verhaltens der Salzlösungen zu der Temperatur der Fällung (Gerinnung) ersehen werden, gewisse Salze das Globulin besser in schwachen als in mittleren Concentrationen lösen; gleicherweise ist auch die Meinung unbegründet, dass das Globulin in concentrirten Lösungen unlöslich sei. Ueberdies hatten schon Dumas und Mulder (N^o 68—74 p. 61—2) gefunden, dass der in Milch durch Sättigung mit Kochsalz erhaltene Niederschlag, wie lange man denselben mit gesättigter Kochsalzlösung auf dem Filter auch wasche, stets einen Teil seines Globulins der Lösung abgiebt. Namentlich in der Geschichte des Fibrins begegnen wir der unbestreitbaren Thatsachen, dass zur Auflösung desselben sehr häufig concentrirte Lösungen genommen wurden (p. n. 180); doch sind gegenwärtig auch directe Hinweise auf die Löslichkeit des Fibrins in gesättigten Salz-, namentlich Natriumnitratlösungen, vorhanden, wie Limbourg (72 p. 454) ganz richtig bemerkt. Dasselbe beobachtete genannter Autor auch in Bezug auf unterchlorigsaures Kali, Ammoniumnitrat, sowie Brom- und Jodkalium.

Eine schwache Wirkung üben, Limbourg's Beobachtungen nach, gesättigte Lösungen von Chlorammonium, Chlornatrium, sowie Natrium- und Kaliumsulfat aus, während concentrirte Lösungen von Ammonium- und Magnesiumsulfat (ib. p. 454) das Fibrin garnicht lösen. Auf seine Beobachtungen sich stützend, glaubt Limbourg, dass in den erwähnten Fällen die der Lösung des Fibrins angemessene Concentration einen weiten Spielraum hat und für ein jedes Salz eine verschiedene ist, dass aber, was Kalisalpeter anbetrifft, eine concentrirte Lösung das Fibrin weit energischer auflöst als eine verdünnte. Auf Grund eigener und auch Hofmeister's Beobachtungen gelangt Limbourg zu dem Schlusse, dass concentrirte Salzlösungen ihrem Lösungsvermögen nach eine Reihe bilden, welche derjenigen, in welcher die Salze nach ihrem Fällungsvermögen des Globulins geordnet sind, gerade entgegengesetzt ist (ib. p. 454).

Darauf können wir unsererseits entgegenen, dass unter den in Tab. III angeführten Salzen kein einziges ist, dessen concentrirte Lösung nicht wenigstens etwas Globulin aufzulösen vermöchte, das Ammoniumsulfat etwa ausgenommen.

Schon das oben Gesagte berechtigt uns zu dem Schlusse, dass vollständige Ausfällung der Globuline durch Sättigung einer gegebenen salzhaltigen Globulinlösung mit demselben Salze unausführbar ist.

Fällung des Globulins aus salzhaltigen Lösungen. Kann die Löslichkeit in Salzlösungen für eine Grundeigenschaft des Globulins angesehen werden, so dürfte dessen Fällbarkeit durch Salze aus Lösungen derselben oder anderer Salze nicht einmal allen für Lösungsmittel des Globulins geltenden Salzen zuerkannt werden: die meisten Salze fallen es sehr schwer, viele—garnicht (Tab. III mit * bezeichnete), und thatsächlich nur eins fällt es ohne Rückstand. Wenn Dutrochet (21 p. 42) zum theil recht hatte, als er den allgemeinen Satz über das „Albumin“ aufstellte, dass alle Substanzen, die es auflösen, je nach dem Umständen es auch fallen, so kann sein Schluss in Bezug auf die Fällbarkeit durch Salze nur mit Vorbehalt als richtig erkannt werden.

Ausserdem muss man berücksichtigen, dass viele Autoren, die über die Fällung proteinhaltiger Flüssigkeiten durch Sättigung mit Salzen reden, nicht erwähnen, ob sie dabei mit dem blossen Erscheinen eines Niederschlags sich begnügten, oder die Flüssigkeit mit dem Salze wirklich sättigten, nicht aber die Sättigung auf Grund des Ausfallens des Globulins beurteilten; denn das Ausfallen dürfte weder vollständige Fällbarkeit des Globulins im gegebenen Falle noch Sättigung mit dem

Salze im eigentlichen Sinne des Wortes beweisen. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur wird das Globulin von keinem der in Tab. III genannten Salze so vollständig gefällt, dass dessen Vorhandensein in der Mutterlauge nicht nachgewiesen werden könnte. Die einzige Ausnahme bildet das Ammoniumsulfat, doch unter der Bedingung, dass die zu versuchende Lösung mit diesem Salze bei Gegenwart einer genügenden Menge des Salzes in Substanz und unter sorgfältigem Umrühren und darauffolgendem raschem Abfiltriren des Niederschlags gesättigt werde. Bleibt dagegen die Flüssigkeit nach der Sättigung eine Zeitlang stehen, so lassen sich in dem Filtrat Spuren von Globulin leicht nachweisen. Besonders scharf tritt diese Erscheinung bei der Fällung des Globulins aus den natürlich vorkommenden Flüssigkeiten (Eiweiss, Serum) und auch aus schwachalkalischen Lösungen im allgemeinen zu Tage.

Nach den ersten Beobachtungen von Parmentier & Deyeux (87 p. 84) über die Fällbarkeit der Milch durch Sulfate drückt Fourcroy (N^o 68—74 p. 52) sich bestimmter darüber aus, dass Milch von Salzen gefällt werde, wobei er der Ansicht ist, dass diese Erscheinung mit Wasserentziehung verknüpft sei (23 p. 400). Denis sagt (15 p. 90), dass schon halbgesättigte Alaunlösung das Serum fälle. Denis's Ansicht nach (ib. p. 130) lösen sich in Globulinlösungen alle Kalium-, Natrium- und Ammoniumsalze, wobei die Globulinlösungen mit dem Steigen des Salzgehalts sich verdicken, eine breiartige Consistenz annehmen und trübe werden. Ebenso verhalte sich auch Magnesiumsulfat (ib. p. 130). Denis zweifelt nicht an der wichtigen Rolle gesättigter Lösungen, und empfiehlt zum Waschen des frischgefällten Globulins (Plasmins) nicht nur ganz gesättigte sondern auch nahezu gesättigte Kochsalzlösungen (16 p. 32—3). Unstreitig begünstigt Umschütteln der globulinhaltigen Flüssigkeit mit Krystallen oder Pulver des zum Versuche dienenden Salzes die Fällung des Globulins bedeutend. In der Geschichte dieses Körpers finden wir Hinweise auf die Anwendung von Excentriken zu stärkerem und rascherem Umschütteln der Flüssigkeit. Dennoch muss man gestehen, dass vollständige Ausscheidung des Globulins bis jetzt nur mit einem Salze, dem Ammoniumsulfat, gelungen ist. Mit gesättigten Lösungen irgend eines andern der genannten Salze ist es nicht möglich das Globulin aus einer Lösung desselben oder irgend eines anderen, auf das erstere nicht reagirenden, Salzes ganz auszuschcheiden. Auch O. Nasse (85 p. 504) giebt vollständige Fällbarkeit des Globulins nur durch Ammoniumsulfat zu, während die übrigen Salze bloss einen grösseren oder geringeren Teil der Proteine fällen. Besser wird das Globulin durch gesättigte Lösungen eines oder zweier Salze in ebenfalls gesättigter Lösung eines Salzes, welches entweder dieselbe Base oder dieselbe Säure enthält, gefällt. Doch auch hier wurde vollständige Fällung nicht beobachtet.

Zu alledem muss auch noch der Concentration der Lösung im Verhältniss zum Globulingehalt Rechnung getragen werden. Je weniger Globulin in einer gegebenen Lösung enthalten ist, desto schwerer wird es nicht nur von gesättigten Salzlösungen, in welchen Mengenverhältnissen diese auch genommen werden, sondern auch durch Versetzung mit dem Salze in Substanz bis zur Sättigung ausgefällt. Sehr einfache Versuche können dies beweisen. Eine starke Globulinlösung wird in einzelnen Porzionen mit verschiedenen Mengen einer das Globulin in Lösung erhaltenden Salzlösung vermischt. Die Sättigung oder der Zusatz gesättigter Lösungen desselben oder eines anderen, mit dem ersteren nicht in Wechselwirkung tretenden, Salzes zeigt, dass, je verdünnter die Globulinlösung ist, desto schwerer die Fällung vor sich geht; ferner, dass bei einem gewissen Verdünnungsgrade auch gar keine Fällung erfolgen kann, abgesehen davon, dass viele gute Lösungsmittel des Globulins sowohl in gesättigten Lösungen als auch beim Zusatz der Substanz bis

sur Sättigung das Globulin nicht fällen. Dieser Umstand erklärt, warum Denis und nach ihm Liebig und andere Forscher Auflösung des Fibrins in gesättigten Salzlösungen beobachten. Es giebt zahlreiche Angaben über vollständige Fällung des Globulins verschiedenen Ursprungs; doch dürften diese Behauptungen eher für die eifrige Verteidigung einer Lieblingsidee anzusehen sein. So redet der langjährige und fruchtlose Streit (p. n. 212 und folg.) zwischen Hammarsten und Schmidt schon deshalb zu Gunsten Schmidt's, der zuerst die Meinung aussprach, dass die Globuline durch Salze unvollständig gefällt werden, dass sein Gegner, wenn nicht ihm so doch, durch die Umstände genötigt, der Wahrheit Zugeständnisse machen musste. Abgesehen davon, dass in den Behauptungen über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Globulin die Vorstellung von der Möglichkeit der Gegenwart von Körpern, welche ihren Reactionen nach dem Globulin ähnlich sind, eine nicht geringe Rolle spielte, sind auch die Methoden, welche zum Aufsuchen des Globulins in der Mutterlauge dienen, wie Kowalewski (66 p. 253) bemerkt, bei weitem nicht befriedigend, und können die empfindlichsten Reactionen die Gegenwart eines Proteinkörpers (des Globulins) auch unerkant lassen.

1. Steigerung des Salzgehalts in der Globulinlösung. A. Sättigung mit einem Salz. Das Studium sowohl der Löslichkeit des Globulins in Salzen als auch der Fällbarkeit desselben durch Salze gestattet kaum irgend welche allgemeine Schlüsse zu ziehen. Wohl hatte schon Virchow im Jahre 1854 (106 p. 573—4) bei der Sättigung proteinhaltiger Flüssigkeiten mit Salzkristallen beobachtet, dass Chlorcalcium, Magnesiumsulfat, danach Natriumsulfat und Chlornatrium rascher und vollkommener als die anderen von ihm erprobten Salze, Alaun schwächer wirken, während von Natriumsulfat die Lösung verhältnissmässig langsam und nicht vollständig gefällt werde. Diese Beobachtungen veranlassten Virchow zu der Aussage, dass das Vermögen der Salze, proteinhaltige Flüssigkeiten zu fällen, im geraden Verhältniss zu der Wasserlöslichkeit der Salze stehe, und die Ausscheidung des Globulins dahin zu erklären, dass die Salzkristalle der proteinhaltigen Flüssigkeit Wasser entziehen, infolgedessen das „Albumin“, welches zu seiner Auflösung keine genügende Wassermenge mehr findet, sich ausscheidet¹⁾. Bald darauf fand auch Wittig (108 p. 13), dass sogar stark concentrirte Kaliumcarbonatlösung das Hämatoglobin fälle. Diese Beobachtungen bestätigte im Jahre 1857 Hoppe-Seyler (60 p. 553), welcher ebenfalls beobachtete, dass durch Zusatz von Kaliumcarbonat in kleinem Porzionen nicht nur das Hämatoglobin sondern auch sämmtliches Albumin aus seinen Lösungen ausgefällt werden könne (ib. p. 555).

Nach Mehu's Angaben darüber (N. N. 48—60 p. 152), dass Ammoniumsulfat alle proteinhaltigen Flüssigkeiten fälle, wobei der Niederschlag die Fähigkeit, in Salzen aufs neue sich aufzulösen, nicht einbüsse, sind Heynsius' Beobachtungen von Interesse. Dieser Forscher fand, dass bei Sättigung mit Neutralsalzen Serum und Eiweiss nicht in gleichem Maasse gefällt werden. Unter den Chloriden bewirkt das Calciumsalz die beste und vollständigste Fällung, Chlormagnium eine weniger gute

¹⁾ Am langsamsten und unvollständigsten wirkte K_2SO_4 ; am schnellsten und stärksten, ausser dem Magnesiumsulfat, das $CaCl_2$, ziemlich schnell und stark das Natronsulfat und das Chlorkalium, mässig stark das Alaun. Im ganzen stellte sich also heraus dass die coagulierende Eigenschaft der Salze in geradem Verhältnisse zu ihrer Löslichkeit im Wasser stand dass es sich hier um eine Wasserentziehung handelt. Indem

die Salzkristalle aus der albuminösen Flüssigkeit Wasser ausziehen, wird das Eiweiss armer daran, und je stärker die Anziehung der Krystalle zum Wasser, d. h. je grösser die Löslichkeit des Salzes in Wasser ist, um so schneller und vollständiger wird das Eiweiss, das nicht mehr die nöthige Wassermenge zu seiner Lösung behält, sich ausscheiden (106 p. 574).

und Chlornatrium die unvollkommenste. Chlorkalium bewirkt nur Trübung, während Chlorammonium nicht nur keinen Niederschlag erzeugt, sondern die Lösung auch klar lässt. Unter den untersuchten Nitraten: nämlich Kalium-, Natrium-, Ammonium-, Baryum-, Calcium- und Magniumnitrat, erzeugt nur Natriumnitrat einen einigermaßen bedeutenden Niederschlag. Phosphorsaures Natrium und Ammonium, Ammoniumoxalat, Rhodanammonium und auch Ammoniumacetat bewirken entweder nur unbedeutende oder auch gar keine, und nur Natriumacetat reichliche Fällung. Neutrales Kalium- und Natriumsulfat verursachen nur unbedeutende Trübung. Sättigung mit Ammoniumsulfat bewirkt vollkommene Fällung, wobei die abfiltrirte Flüssigkeit keine Proteine mehr enthält. Dieselben Resultate erhält man mit saurem schwefelsaurem Natrium und mit Ammoniumsulfat; saures schwefelsaures Ammonium dagegen bewirkt keine vollständige Fällung (56 p. 331—2).

Pinkus (89 p. 57) schlägt übrigens vor, an Stelle von wasserhaltigem Natriumsulfat und Ammoniumsulfat, das wasserfreie Na_2SO_4 zu verwenden. Erwärmt man die betreffenden Eiweisslösungen auf 30° und fügt das wasserfreie Salz in kleinen Porzionen hinzu, lässt 12 Stunden bei etwa 40° stehen und filtrirt warm, so fällt Natriumsulfat die Eiweisskörper genau so gut wie Ammoniumsulfat aus. Die Lösungen filtriren leicht und schnell eiweissfrei, und der Niederschlag wird durch Auflösen in eiskaltem Wasser salzfrei gelöst erhalten.

Lewith's (71 p. 1) und Hofmeister's (57 p. 255) Versuche, den Einfluss der Salze auf die Fällung des Hühnereiwisses und des Serums quantitativ zu bestimmen, geben ein gewisses Recht zu der Behauptung, dass bei einer und derselben Säure am besten das Lithiumsalz, dann, absteigend, das Natrium-, Kalium-, Ammonium- und zuletzt das Magnesiumsalz wirke, während bei einer und derselben Base in erster Reihe die schwefelsauren, dann die phosphorsauren, essigsäuren, citrönsauren, weinsäuren, doppeltkohlsauren, chromsauren, salpetersauren Salze und endlich die Chloride Fällung bewirken. Auf reine Globulinlösungen können diese Angaben nicht unmittelbar bezogen werden, da zu diesen Versuchen Flüssigkeiten genommen wurden, in welchen die anorganischen Bestandteile mit dem zum Fällen benutzten Salz in Wechselwirkung treten konnten (ib. p. 255). Lewith (71 p. 5) sättigte die Flüssigkeiten mit den Salzen bei 30° — 40° und liess die Lösungen 24 St. stehen, was die Richtigkeit des Schlusses über die Wirkung der Salze auf die Globulinlösungen noch bekräftigt. Dieser Forscher fand, dass Kaliumsulfat, Kaliumnitrat und unterchlorigsaures Kalium, Ammoniumnitrat, Chlorammonium, Ammoniumacetat, Rhodanammonium, Calciumacetat, salpetersaures Baryum, Chlorbaryum, Baryumacetat, Chlormagnium, salpetersaures und essigsäures Magnium in globulinhaltigen Flüssigkeiten keine Niederschläge erzeugten. In proteinhaltigen Flüssigkeiten erzeugten Chlorkalium, Kaliumacetat, Chlornatrium, schwefelsaures, salpetersaures, unterchlorigsaures, phosphorsaures und essigsäures Natrium, Chlorcalcium, Calciumnitrat und Magnesiumsulfat Niederschläge. Hofmeister erklärt die von ihm bemerkten Widersprüche in Halliburton's (s. w. unten) und Lewith's Angaben ganz richtig durch die grössere Löslichkeit des Chlorkaliums und des schwefelsauren und phosphorsauren Natriums bei der Temperatur, bei welcher Lewith seine Beobachtungen anstellte (71 p. 5—6). Halliburton beobachtete, dass diese Salze proteinhaltige Flüssigkeiten trotz Umschütteln bei Zimmertemperatur (15° — 20°) mittels der Excentrik nicht fällten.

Unsere Beobachtungen stimmen mit denjenigen der anderen Autoren darin überein, dass in Bezug auf die Salze die Fällbarkeit des Globulins der Löslichkeit desselben entgegengesetzt ist, d. h. dass je glatter und vollkommener ein gegebenes Salz die Substanz fällt, desto schlechter das Globulin sich darin löst, wie sich das auch von selbst versteht

Dieser Satz ist mit der Löslichkeit der in Tabelle III gegebenen Salze aufs engste verknüpft. Wir wiederholen aber noch einmal, dass das Gesagte sich nur auf die allgemeinsten Thatsachen bezieht. So bildet z. B. Ammoniumsulfat eine frappante Ausnahme nach der einen, Kaliumnitrat—nach der anderen Seite hin. Wie schon erklärt, ist ersteres das einzige sichere Fällungsmittel für das Globulin, während letzteres dasselbe gar nicht fällt. Sehr schwach oder garnicht fallen es auch: chromsaures Magnesium, Bromkalium, Bromnatrium und Bromammonium, Jodkalium und Jodammonium, salpetersaures Ammonium und Magnesium, chromsaures Kalium, essigsaures Ammonium und Magnesium, chromsaures Ammonium und sogar doppeltkohlensaures Natrium. Dies hat eine besondere Bedeutung, wenn die Versuchslösungen nicht sehr concentrirt sind. Die Salze, welche das Globulin bei gewöhnlicher Temperatur nicht fällen, sind in Tab. III mit einem Sternchen * bezeichnet.

Ausser all diesen Umständen ist auch noch den quantitativen Verhältnissen des Globulins Rechnung zu tragen. Schon den ersten Beobachtern war es bekannt, dass je mehr Proteinsubstanz eine Flüssigkeit enthält, desto leichter dieselbe durch verschiedene Agentien ausgefällt wird. Schmidt's Beobachtungen nach, besitzt auch mehr oder weniger reines Globulin die Eigentümlichkeit, um so leichter auszufallen, als es in einer gegebenen Lösung in grösserer Menge vorhanden ist. Im allgemeinen war das nach dem, was wir schon darüber gesagt, zu erwarten, nämlich: dass je weniger concentrirt die Lösung das Globulins ist, desto schwerer oder auch gar nicht dieses von Salzlösungen ausgefällt werde. Eigentlich ist der eine Satz in dem anderen enthalten. Ein jeder Beobachter hat mehr als einmal Gelegenheit gehabt sich zu überzeugen, dass je globulinreicher eine Lösung ist, desto leichter dieselbe von Salzen gefällt wird. Bei Kauder (65 p. 420) finden wir quantitative Angaben, welche dies veranschaulichen:

ein Gehalt an	0,4260	Proteinsb. in 100 Cc. erfordert	24,11
" "	0,9852	" " — " "	23,06
" "	1,4778	" " — " "	22,02
" "	1,9704	" " — " "	20,97
" "	2,4630	" " — " "	19,92
" "	2,9556	" " — " "	18,87

grm. Ammoniumsulfat zur vollständigen Fällung des Globulins (ib. p. 420). Nicht weniger interessante Angaben in Bezug auf das Hühnereiweiss finden wir bei Hofmeister (57 p. 255) aufgezeichnet:

Bei einem Globulingehalt an:

	Ammoniumsulfat.	Kaliumacetat.
0,5 in 100 Cc. sind zur Fällung erforderlich	16,9	—
1,0 " — " " " " "	15,0	19,8
2,0 " — " " " " "	13,4	16,2
3,0 " — " " " " "	12,8	14,4
4,0 " — " " " " "	12,3	12,6
5,0 " — " " " " "	12,3	9,0
6,0 " — " " " " "	12,3	7,2
7,0 " — " " " " "	11,8	9,0
8,0 " — " " " " "	—	9,0

B. Sättigung mit einem Salz durch Einengen der Lösung. Fällung des Globulins durch Salze wird auch beim Einengen der Globulin-

lösungen bei niedrigen Temperaturen, um die coagulirende Wirkung mehr oder weniger hoher Temperaturen zu vermeiden, beobachtet.

C. Fällung durch Salze beim Umschütteln der Mischung. Fast alle Autoren weisen darauf hin, dass die Sättigung mit Salzen unter Umrühren der Flüssigkeit stattfand, wobei auch bemerkt wurde, dass die Proteine dabei leichter ausfielen, abgesehen davon, dass die Auflösung des Salzes an sich selbst rascher von statten ging. Spätere Beobachter fanden jedoch, dass rasches und starkes Umschütteln während der Auflösung des Salzes das Globulin vollständiger niederschlug. Denis, Heynsius führten das Umschütteln in verkorkten Flaschen aus, Halliburton aber benutzte zu diesem Zwecke stets einen besonderen, mit einer Excentrik versehenen Apparat, welcher durch einen Gasmotor in Thätigkeit gesetzt wurde und 100 Umschüttelungen in der Minute gab. Dennoch wurde in einer und derselben Flüssigkeit beim Umschütteln und bei der Fällung auf gewöhnliche Weise, wie z. B. mit Natriumsulfat, kein Unterschied beobachtet (33 p. 177). Sowohl Natriumsulfat als auch Jodkali fällten die proteinhaltigen Flüssigkeiten bei gewöhnlicher Temperatur nicht (ib. p. 180); salpetersaures und essigsaures Natrium erzeugten zwar bedeutende Niederschläge, fällten aber die proteinhaltigen Flüssigkeiten nicht vollständig. Bei 20-stündigem Schütteln wurden Niederschläge auch mit kohlensaurem Natron erhalten. Es ist interessant, dass Halliburton, auf eine Lösung von Seroglobulin aus Pferdeblut einwirkend, ungeachtet lange andauernden Schüttelns keine vollständige Fällung beobachtete (ib. p. 190). Essigsaures und phosphorsaures Natron sowie Chlorcalcium bewirkten vollständige Fällung. Natriumphosphat, Chlorkalium, unterchlorigsaures, salpetersaures und schwefelsaures Kali, Chlorammonium und Chlorbaryum bewirken gar keine Fällung (ib. p. 191).

D. Doppelte Sättigung. Vollständige Fällung kann natürlich auch bei der Sättigung einer und derselben Globulinlösung mit 2 und mehr Salzen nicht erwartet werden, weil die Gesamtmenge zweier Salze in einer gesättigten Lösung die Salzmenge in einer mit einem Salze gesättigten Lösung nur um weniges übersteigt, da ein Salz das andere verdrängt. Der erste Forscher, der sich doppelter Sättigung behufs Fällung des Globulins bediente, war wiederum Denis (16 p. 39), und bewog ihn das soeben über das Verhältniss der 2 Salze Gesagte offenbar, die Sättigung bei höheren Temperaturen vorzunehmen, wobei schon andere Verhältnisse im Spiele waren. Das Studium des Verhältnisses zweier Salze zu einander in einer und derselben Lösung bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gehört einer späteren Zeitperiode an. Halliburton (33 p. 174) stellte einige Beobachtungen über die Sättigung mit 2 Salzen an und nannte das Verfahren „method of double saturation, or saturation with two salts“, wobei mit einem der Salze, gewöhnlich Magnesiumsulfat, die Flüssigkeit zuerst gesättigt, und dann erst das Filtrat mit dem zweiten Salze behandelt wurde. In manchen Fällen wandte Halliburton sogar dreifache Sättigung—method of triple saturation—an (ib. p. 174). Zur Sättigung mit Salzen benutzte er das Serum verschiedener Tiere, sowie Herzbeutelflüssigkeit, Hydroceleflüssigkeit, die Flüssigkeit der Bauchwassersucht und pleuritische Exsudate (ib. p. 177) unter Umschütteln mittels der Excentrik; dabei stellte es sich heraus, dass: 1) Natriumsulfat auch nach der Sättigung mit Magnesiumsulfat die Protein-substanz nicht vollständig fällt; 2) Natriumnitrat, Ammoniumalaun, wie es scheint, Jodkalium, Natriumacetat nach der Einwirkung von Magnesiumsulfat schon keine Fällung mehr bewirken; dasselbe kann auch von Natriumcarbonat gesagt werden. Vollständige Fällung findet auch mit Chlornatrium nicht statt. Nach der Sättigung des Serums mit Kochsalz wird es von Natriumsulfat vollständig gefällt. Chlorkalium, unterchlorigsaures, salpetersaures und schwefelsaures Kali endlich, sowie

Chlorammonium erzeugen auch nach der Sättigung des Serums mit Magnesiumsulfat gar keine Niederschläge (ib. p. 192).

Behufs vollständiger Fällung der proteinhaltigen Flüssigkeiten sieht Halliburton folgende Combinationen für die besten an: Magnesiumsulfat und Natriumnitrat, Magnesiumsulfat und Ammoniumalaun, Magnesiumsulfat und Jodkalium, Chlornatrium und Natriumsulfat (ib. p. 192).

2. Verminderung des Salzgehalts. A. Durch Wasserzusatz. Dass das Globulin aus dessen natürlich vorkommenden Lösungen durch Wasserzusatz ausgeschieden wird, ist längst bekannt (N.N. 48—60 p. 79, 90, 101); doch war Denis der erste, welcher (1835, 12 p. 72 u. folg.) dieses Verhalten des Wassers mit den Eigenschaften des Globulins, in gewissen Grenzen der Concentration der Salzlösungen sich aufzulösen, verknüpfte und auf die Abhängigkeit der Ausscheidung des Globulins von der Verminderung des Salzgehaltes in einer und derselben Lösung hinwies. Diese Beobachtungen waren eine unmittelbare Folge des von Denis aufgestellten Satzes, dass das Globulin in Wasser unlöslich sei (N.N. 48—60 p. 90). Es ist offenbar, dass, wenn das Globulin infolge des Vorhandenseins einer bestimmten Salzmenge in der Lösung sich aufgelöst hat, schon eine relative Verminderung des Salzes in der gegebenen Lösung Ausscheidung des Globulins aus derselben bedingen muss. In der That gelangten spätere Autoren zu denselben Resultaten, und wurde die Lehre von der Unlöslichkeit des Globulins in Wasser und, im Einklang damit, auch die Lehre von der Fällbarkeit desselben durch Wasser aus dessen salzhaltigen Lösungen einerseits als Lehrsatz in die Lehrbücher aufgenommen, andererseits wurde sie die Grundlage der Methode der Abscheidung und Darstellung des Globulins im sog. „reinen Zustande“. Leider begnügten sich die Autoren mit den äusseren Erscheinungen des Processes und zwar in deren gröberer Form: hatte man Globulin vor sich, so musste es sich in Salzen auflösen und durch Wasser gefällt werden!

Wie jedoch tägliche Erfahrungen und auch zahlreiche Beobachtungen zeigen, die aber, wenigstens für die Verfasser von Lehrbüchern, in den Bücherschätzen verborgen liegen, kann die erwähnte Regel keineswegs für eine ausnahmslose gelten, und gehören die Ausnahmen nicht zu den seltenen. Wir kennen kein einziges Salz, aus dessen Lösung das Globulin durch Wasser vollständig ausgefällt würde. Wie stark die Verdünnung mit Wasser auch sei, die salzhaltigen Globulinlösungen werden bei keiner Temperatur, nicht einmal (!) beim Kochen vollkommen gefällt. Dieser Satz stimmt ganz mit den täglichen Beobachtungen und auch mit dem von Kühne (N.N. 61—7 p. 46) ausgesagten und von Weyl (107 p. 72—5) unterstützten Satze überein, dass das Globulin in Salzlösungen jeglicher Concentration löslich sei.

Ausser der unvollkommenen Fällung durch Wasser ist auch noch der Charakter des Salzes, aus dessen Lösung man das Globulin durch Verdünnung mit Wasser auszuschneiden wünscht, in Betracht zu ziehen. Es stellt sich heraus, dass die Wirkung des Wassers in dieser Beziehung der fallenden Wirkung der Salze gleichgestellt werden kann, obgleich die bezügliche Wirkung des Wassers im ganzen weniger energisch erscheint als die analoge Wirkung der Salze. Schon Denis (16 p. 31—2) hatte bemerkt, dass Fällung mit Wasser die Fällung mit Salzen ersetzen könne, und umgekehrt: doch bemerkte er auch, dass der Vorrang in dieser Beziehung dem Salze gehört. Auch Heynsius behauptet, Wasser allein scheidet weniger Globulin aus als Wasser im Verein mit Kohlensäure ¹⁾.

¹⁾ Durch Verdünnen mit Wasser wird weniger Myosin ausgeschieden, als durch die vereinigte Wirkung des Wassers und der Kohlensäure (52 p. 14).

Andererseits wird mit der Verdünnung einer salzhaltigen Globulinlösung mit Wasser der Procentgehalt des Salzes überhaupt geringer, so dass man im allgemeinen der Löslichkeit des Globulins in schwachen Lösungen Rechnung zu tragen hat. Von diesem Gesichtspunkte aus kann hier alles, was wir über die Löslichkeit des Globulins in Salzlösungen gesagt, Anwendung finden (p. n. 231—3). In der That: in Salzlösungen, aus welchen das Globulin mit Wasser ausgefällt wurde, bleibt immer ein Teil davon in Lösung zurück und zwar ein je geringerer, je grösser die Verdünnung ist. Bei Schmidt (95 p. 439) finden wir eine Angabe darüber, dass das Globulin aus seinen gesättigten Neutralsalzlösungen von Wasser zwar gefällt wird, aber nicht vollständig, dass dabei nur ein Teil desselben sich ausscheidet (ib. p. 439). Somit läuft alles auf die Auflösung des Globulins in Salzlösungen geringerer Concentration hinaus. Dies bezieht sich hauptsächlich auf diejenigen Salze, welche bei der Sättigung der Globulinlösung mit denselben die Ausscheidung des Globulins bewirken; diejenigen Salze aber, welche bei der Sättigung der Globulinlösung das Globulin nicht fällen, halten auch nach der Verdünnung mit Wasser das sämmtliche in derselben enthaltene Globulin in Lösung. Demgemäss sind die besten Lösungsmittel sowohl bei schwacher als bei starker Concentration gute Lösungsmittel. So z. B. bewirken Kaliumnitrat, Natriumnitrat oder doppeltkohlensaures Natron, Chlorammonium u. s. w., wie sehr wir dieselben mit Wasser auch verdünnen mögen, in Globulinlösungen keine Fällung. Schon Zimmermann (111 p. 485) bemerkte, dass eine Fibrinlösung in Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Kaliumnitrat und Kaliumacetat von Wasser nicht gefällt wurde (ib.). Vergleichen wir die auf Fällung mit Wasser oder, so zu sagen, Verminderung des Procentgehalts des Salzes in der Globulinlösung bezüglichen Thatsachen mit der auf Vergrösserung des Salzgehalts bezüglichen, natürlich dort, wo Fällung des Globulins stattfindet, so müssen wir in beiden Fällen, wenigstens für eine gewisse Reihe von Salzen, das Vorhandensein gewisser, mehr oder weniger beständiger Beziehungen zwischen der Menge des Globulins und des Salzes in einer gegebenen Lösung anerkennen, da sowohl die Vergrösserung als auch die Verminderung des Salzgehalts bei gewissen mittleren Concentrationen Verminderung des Globulingehalts nach sich zieht. Bei der Verdünnung einer salzhaltigen Globulinlösung mit Wasser fällt der Procentgehalt des Salzes; folglich muss im allgemeinen der Löslichkeit des Globulins in schwachen Lösungen Rechnung getragen werden. Von diesem Gesichtspunkte aus kann alles das, was wir über die Löslichkeit des Globulins in Salzen gesagt (p. n. 231), hier angewandt werden.

B. Dialyse. Das einzige Mittel, das Globulin von den Salzen zu befreien, ohne dessen wesentlichste Eigenthümlichkeiten zu verändern, ist die Dialyse. Da das Globulin verhältnissmässig nur in geringem Grade die Fähigkeit besitzt, durch natürliche oder künstliche Membranen zu dringen, so wird es leicht von den Salzen befreit, indem es dieselben dem Wasser abgiebt.

Das von Zeit zu Zeit erneuerte äussere Wasser des Dialysors entzieht der Globulinlösung allmählig die Salze. Im allgemeinen führt sowohl die einfache Verdünnung salzhaltiger Globulinlösungen mit Wasser als auch die Dialyse solcher zu einem und demselben Prozesse, nämlich zu der Verminderung der Salzmenge in einem und demselben Volum der Lösung des Globulins, welches hier wie dort sich ausscheiden muss. Doch bietet auch von diesem Standpunkte aus die Dialyse unstreitig grosse Vorteile: erstens nimmt bei einfacher Verdünnung mit Wasser nicht nur der Salzgehalt, sondern auch, wenn auch nur relativ, doch in denselben Sinne, auch der Globulingehalt ab; dabei fördert dieser letztere Umstand das Verbleiben des Globulins in der Lösung, da es je leichter gelöst bleibt, in je gerin-

gerer Menge es vorhanden ist, (s. unten-Einfluss der Wärme). Um alles Globulin aus der Flüssigkeit auszuschleiden, ist es notwendig auch alles Salz zu entfernen! Dies kann einzig durch Dialyse erreicht werden, wobei die Verdünnung der zur Dialyse genommenen anfänglichen Lösung mit Wasser ihre Bedeutung ganz oder, richtiger gesagt, fast ganz verliert.

Die Arbeiten von Dutrochet (21 p. 45; 20 p. 137), Brücke (6 p. 77), Graham (31 p. 1) und Hoppe-Seyler (59 p. 245), welcher Brücke's Beobachtungen über die Undurchgängigkeit des Serumglobulins (Albumins) durch tierische Membranen bestätigte, und noch mehr in der Folge erschienene Arbeiten bestätigten den Satz, dass die Salze aus den zur Dialyse genommenen proteinhaltigen Flüssigkeiten sich rasch ausscheiden; so verlassen z. B. das Serum zuerst die Chloride, dann die Phosphate, wie Hoppe-Seyler (59 p. 245), der sich einer Schweinsblase zur Dialyse bediente hatte, zeigte. Graham war es (1862, 31 p. 36) jedoch, der den Gedanken aussprach, dass durch Dialyse die Colloïdsubstanzen von den Krystalloïdsubstanzen ¹⁾ vollständig befreit werden können. Dies erklärt, warum Graham die Dialyse für das beste Verfahren hielt, jene von diesen zu befreien, und diese Methode für die zur Reindarstellung des Globulins beste ansah. Soweit mir bekannt ist, war jedoch Wittich der erste, welcher darauf hinwies, dass bei der Dialyse des Hühnereiweisses gegen destillirtes Wasser das Globulin sich auf die Membran niederschlägt (109 p. 307). Schon nach ihm fand Kühne (68 p. 179) einen ebensolchen, aber aschenfreien Niederschlag auf dem Dialysor wie Wittich.

Seitdem hat die Dialyse, wie wir schon gesehen, in der Chemie der Protein-substanzen allgemeine Anwendung gefunden (p. n. 100).

Praktisch genommen, lief alles auf die Einrichtung eines schnellwirkenden Dialysors hinaus, damit die proteinhaltigen Flüssigkeiten während der Dialyse vor Zersetzung bewahrt würden.

a. Dialysoren. Anfänglich wurden Rindsblasen, von manchen aber, wie z. B. von Hoppe-Seyler (59 p. 245), Schweinsblasen benutzt. Botkin bediente sich der Eiermembran oder richtiger gesagt der Eier selbst, die durch schwache Salzsäure von der kalkhaltigen Schale befreit worden waren, so dass ihm zu gleicher Zeit die Membran als Dialysor und das Eiweiss als Versuchsobject (5 p. 26) dienten. Darauf schlug Graham runde Gummidialysoren, die mit Pergamentpapier verbunden waren und auf dem Wasser schwammen (31 p. 63) und auch glockenförmige Glasgefäße vor, welche auf dem äusseren Bade durch ein Glaskreuz, das auf dem Boden desselben lag, gehalten wurden oder an Fäden hingen (ib. p. 31 u. Taf. I. Fig. 1—3). Solche Dialysoren wurden in der Folge von Schmidt und auch in unseren Laboratorium benutzt, wo man dieselben aus einfachen Glasflaschen von verschiedener Grösse mit abgetrenntem Boden herstellte; ein solcher Dialysor wird am Halse aufgehängt und der breite untere Teil mit Pergamentpapier verbunden.

Obenerwähnte runde Dialysoren benutzend, beobachtete Wittich (109 p. 307) sogar nach 50-tägiger Dialyse von verdünntem Hühnereiweiss keinen Fäulnisprozess unter der Bedingung jedoch, dass der Niederschlag jedesmal abfiltrirt und das äussere Wasser gewechselt wurde. Sowohl Graham als auch spätere Autoren bestrebten sich die zum Versuch dienenden Flüssigkeiten in dünnen Schichten zu dialysiren und zugleich die Dialysationsfläche zu erweitern. So bereitete Heynsius aus

¹⁾ Die Reinigung löslicher Colloïdsubstanzen lässt sich selten nur durch andere bekannte Mittel bewirken und die Dialyse giebt offenbar das beste Verfahren ab, solche Substanzen frei von

Krystalloïdsubstanzen darzustellen. Die Reinigung von Albumin lässt sich mit viel Vortheil auf dem Dialysator vornehmen—(31 p. 36).

einem Stück Pergamentpapier Säcke oder auch Schachteln mit einem 2 cm. grossen Boden, wobei die Ränder der Schachtel mittels eines Glasrahmens auseinander gehalten wurden; dieser Dialysor fasste 100 cc. Flüssigkeit in einer 5 mm dicken Schicht; alle 24 Stunden wurden 10 Liter Wasser verbraucht (53 p. 522—7). Um Fäulniss und Veränderung der aus den proteinhaltigen Flüssigkeiten erhaltenen Niederschläge vorzubeugen, bestrebte sich ein jeder Autor die Dauer der Dialyse möglichst zu verkürzen, zu welchem Zwecke dem Boden der Dialysoren ein grosser Flächenraum gegeben und für beständigen Wasserwechsel gesorgt wurde. Eine der in dieser Beziehung zweckmässigsten Einrichtungen gehört Kühne. So viel mir bekannt ist, war bis jetzt von Kühne's Dialysor, Hammarsten's (42 p. 460) und meine eignen (80 p. 179) kurzen Angaben ausgenommen, noch keine genauere Beschreibung erschienen. Krukenberg (67 p. 38) giebt zwar eine Abbildung dieses Apparats, doch ist dieselbe in Bezug auf den wesentlichsten Teil nicht ganz richtig, da die Darstellung des Pergamentrohrs keine gelungene ist. Ebenso wenig gelungen ist die Abbildung dieses Dialysors in dem Preiscourant von Desaga, dem Erbauer von Kühne's Dialysoren (17 p. 40). Zu der Zeit, als dieser Dialysor, wenn ich mich nicht irre im Jahre 1874, eingeführt wurde, lernte ich den Apparat in Professor Kühne's Laboratorium kennen. Zu diesem Dialysor werden Rohre aus Pergamentpapier von verschiedenem Caliber, wie sie in Carl Bradeeger's Anstalt in Elwagen (Württemberg) fabricirt werden, benutzt. Nach der Wasserprobe in Bezug auf das Nichtvorhandensein grösserer Oeffnungen wird ein Stück eines solchen Pergamentrohrs bogenförmig in ein hohes Glasgefäss gebracht, wobei die nach aussen geführten Enden desselben mittels eines Glasstäbchens, welches durch Oeffnungen in den Enden des Rohrs selbst geht, in der gehörigen Lage erhalten werden. Durch einen Trichter wird so viel von der Versuchsfüssigkeit in die Rohre eingegossen, dass sie sich in dünner Schicht zwischen den Blättern desselben lagert. Das äussere Wasser, welches durch einen Trichter auf den Boden des Gefässes fliesst, verlässt es durch eine Ableitungsöffnung am oberen Rande desselben (Fig. 6). Wir geben diese Zeichnung von Kühne's Dialysor, die, unserer Ansicht nach, den Apparat treuer wiedergiebt als die Abbildungen desselben, denen man sonst in der Literatur begegnet. Doch auch dieser röhrenförmige Dialysator hat seine Mängel: er verbraucht eine verhältnissmässig grosse Menge Wasser von aussen, wobei die Wassermenge auch im Innern der Rohre zunimmt, infolgedessen die Schicht bedeutend dicker wird, die Dialyse sich verzögert und die Rohre eine cylinderförmige Gestalt annehmen. Um letzteres zu verhüten führen wir in jedes Ende des Rohres ein aus sehr dünnen Glasstäbchen gebildetes Glasrähmchen als Querholz ein; diese Einrichtung gestattet den Rändern nicht sich abzurunden, so dass das Rohr einen ziemlich engen Raum mit parallelen Wandungen bildet (Fig. 7).

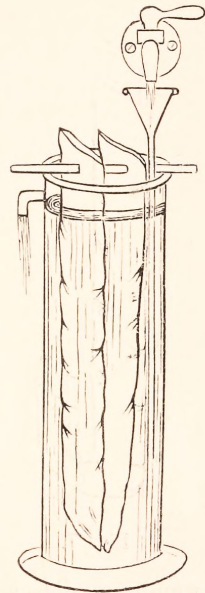


Fig. 6.

Einen ähnlichen Apparat schlug Huizigna (64 p. 394) vor: ein aus gehärtetem Cautchouc ausgesägter 5 mm. starker Rahmen bildet das Gerippe des Dialysors, dessen Pergamentmembranen an beide Seiten des Rahmens mit chromhaltigem Leim angeklebt werden (10 Grm. Gelatine, in 50 Grm. Wasser aufgelöst und dann mit einer Lösung von 0,5 Grm. doppeltchromsaurem Kali in 10 Grm. Wasser

vermischt). Der Dialysor wird in einen Becher mit Wasser gebracht, in welchem das Wasser durch einen besonders eingerichteten Siphon sich beständig erneuert.

Schmilt (97 p. 6—8), der die Dichtigkeit des Pergamentpapiers, welches er zu sehen Gelegenheit hatte, für ungenügend fand, schlug zur Bereitung von Dialysoren, anstatt dessen, Wechselepapier von der Fabrik de la Rue vor. Das in Stücke von erforderlicher Grösse zerschnittene Papier wurde 10—12 Stunden der Einwirkung von 0,25-iger Salzsäure ausgesetzt, um es von den Salzen und dem grössten Teil des Leims zu befreien. Die Säure entfernte man durch Auswaschen mit destillirtem Wasser. Zuletzt wurde das gewaschene Papier mit 1%-iger Gelatinelösung bei 30°—40° durchtränkt und getrocknet. Bei der Einrichtung des Dialysors sowie vor dessen Benutzung wurde das Papier mit Wasser befeuchtet, auf den Rahmen gebunden, getrocknet u. s. w.

Trotz Aronstein's & Schmidt's Einwürfen findet Heynsius, dass zwischen dem deutschen, dem englischen und dem Papier, mit welchem Graham experimentirte, kein Unterschied vorhanden sei (53 p. 536—7).

Laptschinski (69 p. 65), der gleich anderen sich Pergamentpapiers bediente, rät die Dichtigkeit desselben nicht nur mittels Wasser zu prüfen sondern, um sich zu überzeugen, dass es keine Oeffnungen enthält, es auch gegen das Lampenlicht zu halten.

Auch Hammarsten begnügt sich mit Pergamentpapier. Dabei empfiehlt er (39 p. 416) zu den Dialysoren Flaschen mit abgetrenntem Boden oder zu chemischen Versuchen dienende Becher zu benutzen. Es muss erwähnt werden, dass Al. Schmidt sich schon früher solcher Flaschen bedient hatte und im J. 1876 in solchen Flaschen-Dialysoren seine Versuche im Laboratorium zu Heidelberg demonstirte. Uebrigens wird ein jeder, der einen Blick auf Graham's Zeichnungen (31 p. 36, Taf. I) wirft, gestehen müssen, dass Fig. 3 gerade einen solchen Dialysor, wie ihn Hammarsten beschreibt, darstellt.

Trotz des allgemeinverbreiteten und, sagen wir, nicht unbegründeten Gebrauchs von Dialysoren aus vegetabilischem Pergament, findet Struve (103 p. 231) Mängel sowohl in der

Anwendung dieses letzteren als auch in dem Auffangen des Diffusats, insofern er zur Herstellung von Dialysoren mit Wasser und Aether gewaschene Harnblasen und Därme empfiehlt!

Halliburton (33 p. 186) benutzte Graham's runden Dialysor, bei dem das Wasser im äusseren Gefässe mittels zweier Rohre, eines Zuleitungs- und eines Ableitungsrohres, beständig gewechselt wurde.

Ungeachtet dieser von Halliburton eingeführten Verbesserung sind Graham's runde oder platte Pergamentdialysoren in der Beziehung unvorteilhaft, dass nur unbedeutende Mengen Flüssigkeit eingeführt werden können, und die Schicht, wie Schmidt (96 p. 95) empfiehlt, nicht stärker als 2 mm. sein darf.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass feingefaltete Filter aus feinem Pergamentpapier als die besten Dialysoren anzusehen sind. Es ist mir nicht gelungen aufzuhellen, wem der Gedanke, solche Dialysoren anzuwenden, gehört: Müller (83 p. 49), Mohr (76 p. 301) oder Keferstein (64 p. 392). Müller (83 p. 49) schreibt sich dieses Verdienst zu, indem er behauptet einen solchen Dialysor schon im J. 1863 benutzt zu haben. In den Arbeiten, auf welche er hinweist (82 p. 234; 81 p. 351), ist aber



Fig. 7.

von der Herstellung solcher Apparate nicht die Rede. Im J. 1866 beschrieb Mohr einen solchen Dialysor und gab eine Abbildung desselben: ein feingefalteter Filter aus Pergamentpapier steht in einem Becher mit Wasser, während die Versuchsflüssigkeit in den Filter einfließt (76 p. 301). Müller empfiehlt feingefaltete Filter aus Pergamentpapier herzustellen und dieselben oben mit einem Schnürchen zusammenzubinden, damit dessen Ränder sich nicht auseinanderspreizen können. Der Filter wird in einen Trichter gesteckt, in welchem das Wasser sich ununterbrochen erneuert (83 p. 50).

S. Domanoff und ich schlugen einen ähnlichen Apparat vor, den wir „Filterdialysor“ (80 p. 180) nannten, und empfahlen die Benutzung von Glastrichtern mit einem Oeffnungswinkel von 25° — 30° . Noch bessere Resultate erzielte ich dadurch, dass ich den Filter nicht unmittelbar sondern mittels zweier Glasringe (Fig. 8), die an ihrem Umkreise 3 Vorsprünge haben (Fig. 9) in dem Trichter befestigte, infolgedessen das äussere Wasser den Filter besser umspült. Da die Kanten des Filters die Trichterwand nicht berühren, so kann die äussere Flüssigkeit in dessen Falten nicht stehen bleiben u. s. w.

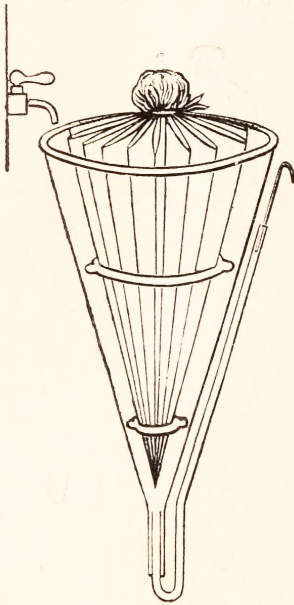


Fig. 8.

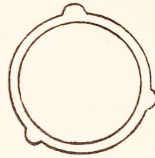


Fig. 9.

Das Wasser fliesst durch einem Hahn von oben in den Trichter und verlässt ihn, nachdem es die Krystalloidsubstanzen aufgenommen, durch dieuntere Trichteröffnung durch ein Glasrohr, welches, sich nach oben umbiegend, auf der Höhe endigt, welche der Wasserstand der äusseren Flüssigkeit im Dialysor haben soll. Um den Wasserstand derselben auch während der Apparat in Thätigkeit ist, nach Wunsch höher oder niedriger bringen zu können, wird in das Ableitungsrohr ein anderes, mit einem Stückchen Gummischlauch befestigtes Rohr eingefügt (Fig. 8); dieses kann herausgezogen oder tiefer hineingedrückt und dadurch der Wasserstand der äusseren Flüssigkeit im Trichter gehoben oder gesenkt werden. Damit die Ränder des Filters nicht auseinandergehen, werden die Falten nach Herstellung desselben, in zwei Gruppen, eine rechte und eine linke, geteilt, und wird der obere freie Rand der Falten derartig ausgeschnitten (Fig. 10), dass die Einschnitte in demselben den Faden aufnehmen, der die Falten in einer bestimmten Lage erhalten soll.

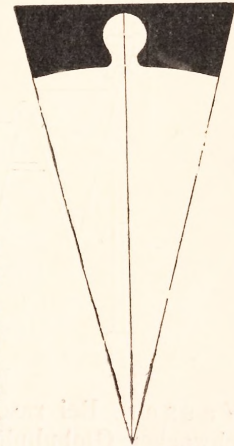


Fig. 10

Fig. 10 zeigt einen solchen gefalteten Filter, wobei der gestrichelte Teil das, was abgeschnitten werden soll, zeigt. Indem man solche Filterdialysoren entweder in gerader Linie (Fig. 11) auf besonderen Stativen oder in einer Spirallinie (Fig. 12) in den Ringen eines gewöhnlichen Laboratoriumstativs in Batterien anordnet, kann man an Wasser bedeutend dadurch sparen, dass man es aus einem Dialysor in den nächstfolgenden u. s. w. einfließen lässt.

Es sei hierbei erwähnt, dass die Herstellung unserer Pergament-Filter-Dialysoren von der bekannten Firma Carl Schleicher & Schült in Düren (Rheinland) übernommen worden ist, während die Glastrichter zu denselben von der nicht minder bekannten Firma C. Gerhardt, Marquardt's Lager chem. Utensilien in Bonn a. Rh. geliefert werden.

b. Vollständige Ausfällung des Globulins aus Salzlösungen. Was für einen Dialysor wir auch benutzen, welchen Ursprungs das Globulin auch sei, unter günstigen Umständen fängt es an, sich niederzuschlagen, sobald das Salz zu diffundieren beginnt: je rascher das Salz sich entfernt, desto rascher schlägt das Globulin sich nieder. In unserem Dialysor findet vollständige Ausscheidung des Globulins in 16—20—30—48 Stunden statt. Bei sorgfältiger Dialyse sind in dem Dialysat keine Spuren von Globulin nachzuweisen: die Fällung eines möglichst aschenfreien Globulins aus dessen Salzlösungen ist bei der Dialyse gegen Wasser eine vollständige.

c. Aussehen des durch Dialyse erhaltenen Globulinniederschlags. a) Bei Dialyse gegen

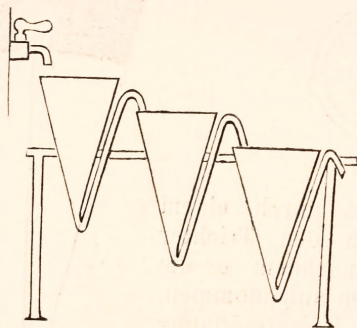


Fig. 11.

Wasser. Bei rascher Dialyse insbesondere schwacher Globulinlösungen entsteht ein feinflockiger Niederschlag, und je schwächer die Lösung ist, und je langsamer der Wasserwechsel vor sich geht, desto kleiner sind die Globulinflocken; umgekehrt, je stärker die Lösung und je schneller der Wasserwechsel ist, desto grösser sind die Flocken, desto ähnlicher werden sie Gallerte- oder, richtiger gesagt, Milchbreistücken. Ja noch mehr: experimentirt man mit einer ziemlich starken Salzglobulinlösung, so verwandelt sich bei öfterem Wasserwechsel, aber ruhigem Stehen des Apparats, die gesammte Flüssigkeit im Dialysor in eine ununterbrochene geléeartige Masse, in eine die ganze Flüssigkeit umfassende Gallerte! Diese Erscheinung lässt sich am besten in Graham's rundem Dialysor, in welchem aber, grösseren Effects halber, die Versuchslösung eine 2—4 cm. dicke Schicht bilden muss, beobachten.

Die auf obige Weise erhaltenen Flocken, gallertartigen Massen und Gallerte stellen Globulin in mehr oder weniger reinem Zustande vor und werden durch alle

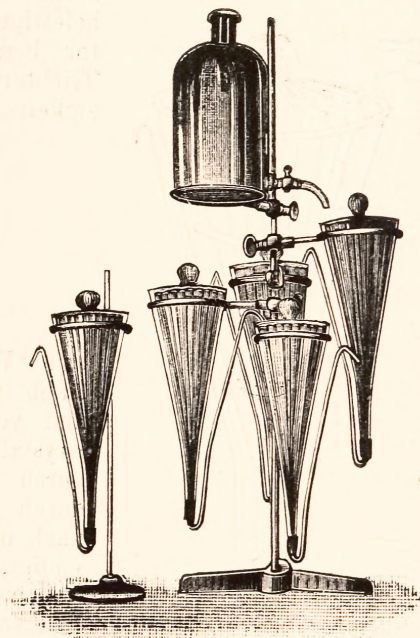


Fig. 12.

Globulinreactionen charakterisirt: nämlich lösen sich leicht in Salzlösungen mittlerer Concentration, in Salzsäure und Alkalien 1%₀₀ und dergl.

Erinnern wir daran, dass die Dialyse im allgemeinen möglichst schnell ausgeführt werden muss; denn je länger das sich ausscheidende Globulin unter Wasser oder in feuchtem Zustande verbleibt, desto schneller geht es in einen in den genannten Agentien schwerlöslichen Zustand über (79 p. 772; Kap. XVIII).

Ueber die Gewinnung von Globulin verschiedenen Ursprungs im gallertartigen Zustand in unserm Laboratorium machten wir schon im Jahre 1884 eine Mitteilung ¹⁾.

β) Bei Dialyse gegen eine Salzlösung. Ein anderes Verfahren, das Globulin in Gestalt von Flocken oder Gallerte zu erhalten, ist die Dialyse gegen gesättigte Lösungen des Globulin fällender Salze. Bei diesem Verfahren, gallertförmiges Globulin zu erhalten, laufen wir nicht Gefahr, es in schwerlöslicher Form, wie bei der Dialyse gegen Wasser, erscheinen zu sehen. Es versteht sich von selbst, dass je stärker eine Globulinlösung ist, und je energischer die als äussere Flüssigkeit genommene Salzlösung das Globulin fällt, desto schneller die Globulingallerte sich bildet und desto fester dieselbe ist. Am besten wird diese Operation folgendermaassen ausgeführt: der Boden des äusseren Gefässes des Dialysors wird mit einer genügend dicken Schicht des zur Fällung dienenden Salzes, z. B. Ammoniumsulfat, Chlornatrium, Magnesiumsulfat und dergl. in Gestalt von Pulver oder kleinen Krystallen bedeckt; darauf wird sie mit einer gesättigten Lösung desselben Salzes im Ueberschuss übergossen und dann die zum Versuch dienende Globulinlösung im runden Dialysor auf die concentrirte Salzlösung gebracht. Das als Niederschlag oder als Gallerte erhaltene Globulin löst sich leicht in Wasser auf Kosten des in der Gallerte enthaltenen Salzes auf.

Fällungstemperatur des Globulins aus Salzlösungen. Das Verhalten des Globulins, wie wir es in diesem Kapitel dargelegt, wurde bei gewöhnlicher Zimmertemperatur (16–20°) studirt oder, richtiger gesagt, auf dieselbe bezogen. Mit dem Wechsel der Temperatur, namentlich mit dem Steigen derselben, erfahren die Salzglobulinlösungen Veränderungen, welche, wenn auch nicht immer, von Globulinausscheidung begleitet ist, d. h. von einem Process, der, wie wir dargethen haben (N. N. 41—7 p. 59), fälschlich „Gerinnung“ genannt wird.

Fällung proteinhaltiger Flüssigkeiten durch Wärme ist längst bekannt (N. N. 48—60 p. 50), wir wollen aber solche historische Thatsachen benutzen, in welchen mehr oder weniger reines Globulin eine Rolle spielte. Auch hier eröffnet Denis mit seinen Arbeiten die Reihe der diesem Gegenstande gewidmeten Untersuchungen. Im Jahre 1835 zeigte er zum ersten Mal, dass eine nahezu gesättigte Fibrinlösung in Salzen bei 74° (12 p. 74) ausfällt (gerinnt), und dass bei derselben Temperatur auch eine Serumglobulinlösung gerinnt (ib. p. 85—6), während Gautier (29 p. 227) für eine dialysirte Fibrinlösung in 10%-igem Chlornatrium 61° als Fällungstemperatur fand. Ferner beobachtete Denis für das Ovoglobulin als Fällungstemperatur 60—65° (15 p. 72—3). Dieselbe Temperatur giebt er auch für die Fällung des Serumglobulins (ib. p. 86) und für eine Salzfibrinlösung (ib. p. 112) an, indem er jedoch hinzufügt, dass eine alkalisirte Salzglobulinlösung bei 72—74—75° (ib.

¹⁾ Bei Michailoff (74-a p. 16) begegnen wir folgendem Satz: „An Angaben über Darstellungsmethoden des Albumins und des Caseins im gallertartigen Zustande fehlt es ganz, ausser den Mittheilungen meiner Schüler und meinen eignen

im Journ. der Russ.-phyk.-chem. Gesellsch. (J. d. ph. ch. G. 1886—87)“. Offenbar waren Michailoff unsere im J. 1884 veröffentlichten Beobachtungen (78 N. N. 19, 20) unbekannt.

p. 114) gerinnt; für das Lactoglobulin fand Denis die Fällungstemperatur 88° — 100° , während Trübung schon bei 55 — 60° eintritt (ib. p. 100). Fällung des Seroglobulins endlich hat auch bei gewöhnlicher Temperatur statt, jedoch bei Sättigung der Flüssigkeit mit Chlornatrium oder Magnesiumsulfat (ib. p. 86). Eine ähnliche Fällung mit Salzen bei Zimmertemperatur beobachtete derselbe Autor auch bei Globulin anderen Ursprungs. Ausserdem findet Denis (166 p. 39), dass sowohl Plasma als Serum, denen ein Teil ihres Globulins durch Sättigung mit Magnesiumsulfat entzogen wurde, bei nachfolgender Sättigung mit Natriumsulfat unter Erwärmen bis 50° wieder gefällt werden.

Schon diese Thatsachen würden zur Annahme berechtigen, dass die Fällungstemperatur des Globulins aus dessen Lösungen sowohl von der Menge des Salzes als auch von anderen chemischen Agentien, die noch daneben vorhanden sind, abhängt. Das soeben Gesagte wird durch zahlreiche historische Data bestätigt. Seit Ende des XVIII Jahrhunderts benutzte man zur Fällung der Eiweisskörper, z. B. der Milch, hohe Temperaturen und Sättigung mit einem Salz. So schlug Scheele im J. 1780 (94 p. 146), um das Casein zu fällen, vor, kochende Milch mit irgend einem Neutralsalz zu sättigen. Parmentier & Deyeux (87 p. 84) erwähnen ebenfalls der Fällung des Caseins, wenn Milch bei Gegenwart neutraler Salze, insbesondere schwefelsaurer, gekocht wird. In neuerer Zeit stellte Zahn (110 p. 598) eben solche Beobachtungen an Milch an. Lehmann (70 p. 342), nach ihm Eichwald (22 p. 166, 169) und Storch (102 p. 124, 144, 149) sprechen sich noch bestimmter aus, nämlich dass unter dem Einflusse verschiedener Salze die Fällungstemperatur der Milch, des Eiweisses und des Blutserums sich verändert. Auch in der speciellen Geschichte des Globulins begegnet man verschiedenen Hinweisen dieser Art. So sättigen Hammarsten und seine Schüler behufs vollständigerer Fällung des Globulins die Versuchsfüssigkeiten bei höheren Temperaturen, 30 — 35° (M. N. 48—60 p. 145). Dabei beobachtete Hammarsten Fällung des dialysirten Globulins sogar beim Kochen (ib. 149) nicht, während Starke Fällung eines solchen Globulins schon bei 50° (ib.) gewährte. Bardach (2 p. 218) beobachtete, dass Milch bei 100° in circa zwölf Stunden, bei 130° in einer Stunde, bei 140° in zwanzig Minuten, bei 150° in drei Minuten gerinnt.

Nichtsdestoweniger bestanden spätere Autoren trotz der vielen Widersprüche, auf welche sie stiessen, auf der Annahme einer beständigen „Gerinnungstemperatur“ des Globulins gleichen Ursprungs. Es versteht sich von selbst, dass wenn das Globulin aus dieser oder jener Quelle unter dieselben qualitativen und quantitativen Bedingungen kam, die Autoren eine und dieselbe Fällungstemperatur beobachteten, welche folglich ausschliesslich für den gegebenen Fall eine Bedeutung hatte.

Kühne fand (68 p. 275), dass eine Myoglobin (Myosin)-Lösung in 10%-iger Chlornatriumlösung bei 55° anfängt sich zu trüben und bei 60° ausfällt. Halliburton (34 p. 136) dagegen beobachtete Myosin, welches bei 40° gerann, und erhielt eine Myosinlösung, welche bei Körpertemperatur gerann (ib. p. 137—140). Baumhauer (3 p. 120) fand, dass ein wässriges Extract aus dem Fleische von Fischen (*Rhombus barbatus* N. und *Merlangus vulgaris*) bei 50° gefällt wird.

Hammarsten nimmt als Fällungstemperatur des Seroglobulins 69 — 76° an, für das Fibrinogen dagegen in derselben, weniger als 5%-igen, Lösung 52 — 55° (38 p. 19) an. Fredericq (p. n. 214) fand als Fällungstemperatur des Fibrinogens (eigentlich des Plasma) 56° . Weyl (107 p. 74) bestimmt seinerseits die Fällungstemperatur und findet dieselbe für das Vitelloglobulin in 10%-iger Chlornatriumlösung 75° , für das Myoglobin in einer gleichen Lösung 55 — 60° und für das Seroglobulin 75° (ib. p. 78).

Hoppe-Seyler (62 p. 423) empfiehlt, gleich Schmidt, das Plasma sogar zur Abtrennung des Fibrinogens auf 56° zu erhitzen und danach zur Ausscheidung des Seroglobins die Flüssigkeit ebenso wie das Serum zu behandeln! Hoppe-Seyler nimmt auch für das Myoglobin als beständige Temperatur 55° an (ib. p. 412). Hammarsten geht noch weiter: durch Fällung mittels Temperaturerhöhung meint er nicht nur das Fibrinogen vom Seroglobin sondern auch noch ein Globulin, welches bei 64°—66° gerinnt, abtrennen zu können, während das Fibrinogen bei 55° ausfällt, das Seroglobin bei 75° (42 p. 447). Diese im Hinblick auf ganz entgegengesetzte eigene Beobachtungen unerklärliche Zuversicht leitet den Autor zu ganz unbegründeten Schlüssen. So erklärt er die von ihm beobachtete Gerinnbarkeit des Seroglobins bei 68° durch das Vorhandensein eines besonderen Globulins, dessen Fällungstemperatur 64° sei, und welches die Fällungstemperatur des Seroglobins von 75° bis 68° herabgesetzt (!) haben sollte (43 p. 447)!

Dieser blinde Glaube an die Beständigkeit der Fällungstemperatur war es, welcher Cahn dazu führte Myoglobin sowohl in der Netzhaut des Auges (8 p. 213) als auch im Gehirn (ib. p. 219) anzunehmen; in diesen Gebilden fand Cahn einen Körper, welcher gleich dem Myosin bei 55° ausfiel! Derselbe Grund bewog auch Hammarsten das Vorhandensein von zwei Globulinen im Serum anzunehmen, eines, welches bei 64° und eines andern, welches bei 75° ausfällt. Und dies trotz eigner Beobachtungen, nach welchen ein an Salzen armes Seroglobin in der Wärme auch garnicht gerinnen kann (44 p. 474)!

In späterer Zeit findet die Frage nach der Beständigkeit der Gerinnungstemperatur einen energischen Verfechter in Halliburton (33 p. 162—3), sowohl in der Hinsicht, dass genannter Autor ohne genügenden Grund 74° für die beständige Fällungstemperatur des Seroglobins ansah, als auch in der, dass er ausserdem noch das Vorhandensein von drei Proteinen, deren Gerinnungstemperaturen 73°, 77°, 84° sind, jedoch unter sehr willkürlichen Bedingungen (...indem man unter „Vorsichtsmaassregeln“ auch Ansäuern ¹⁾ mit Essigsäure (33 p. 155; 79 Kap. XIX) vornahm!) annimmt (79 Kap. XIX). Aber durch Neutralisiren kann man die Coagulationstemperatur des Blutes selbst bis auf 56° herabsetzen, wie es neuerdings Patein (87-a p. 470) gezeigt hat. Dasselbe kann auch in Bezug auf die Arbeiten von Halliburton 1888 (35 p. 255) und 1889 (36 p. 540), Haycraft & Duggen (48 p. 473), Haycraft (47 p. 1) u. s. w. gesagt werden. Genannte Autoren beobachteten in einer und der selben Flüssigkeit bei Temperaturerhöhung mehrere Fällungen und sahen einen jeden dieser Niederschläge für einen selbständigen Proteinkörper an, dem eine beständige Fällungstemperatur eigen sei ²⁾!

Es muss bemerkt werden, dass alle diejenigen Autoren, bei denen wir Angaben über die Beständigkeit der Fällungstemperatur des Globulins dieses oder jenes Ursprungs finden, keine selbständigen Untersuchungen in dieser Richtung anstellten, und ihr Verhalten dieser Frage gegenüber oder, besser gesagt, ihre Vorstellung von der Fällungstemperatur ihnen gleichsam als etwas Ererbtes aus den Lehrbüchern zufiel. Ganz anders urteilen über diese Frage solche

¹⁾ „But in order to carry out effectually this apparently simple proceeding it is necessary to adopt several precautions, and first to ensure that the fluid under investigation should be as nearly as possible always of the same reaction. As will be seen later on, one of the most important factors in producing variations in the tem-

perature of coagulation of a liquid is the amount of free acid present: up to a certain point, the greater the acidity, the earlier does coagulation occur“ (33 p. 155).

²⁾ Die Erklärung der Bedeutung der Fällungstemperatur im erwähnten Falle wird in Kap. XIX gegeben werden (79 p. 804).

Autoren, welche eigene Beobachtungen über die Gerinnungstemperatur der Proteinkörper angestellt haben. Ausser dem, was wir über diesen Gegenstand mitgeteilt (N. 48—60 p. 62—69), finden spätere Autoren, z. B. Gobley (30 p. 10), dass die Fällungstemperatur des Eidotters von Vögeln bei der Verdünnung mit Wasser von 75° bis auf 85° steigt. In demselben Sinne spricht sich auch Schmidt über wässriges Linsenextract aus, nämlich dass dessen Fällungstemperatur durch äussere Umstände bedingt werden könne, jedenfalls aber eine unbeständige sei. In der That fand Schmidt in drei Fällen bei Versuchen mit der Linsensubstanz—dem Lentoglobulin (N. 41—7 p. 93), dass in einem Fall die Fällungstemperatur 90° war, in dem zweiten—bei 70° Trübung, bei 85° Fällung erfolgte, in dem dritten Trübung bei 53° und Fällung bei 79° eintrat. Diese Unterschiede in der Fällungstemperatur glaubte Schmidt in den erwähnten Fällen durch einen Unterschied an Wassergehalt erklären zu können (95 p. 443). Gautier (28 p. 36) nimmt an, dass die Fällungstemperatur nicht nur von der Verdünnung der gegebenen Globulinlösung mit Wasser sondern auch von der Art der Erwärmung abhängt; auch in Fällen rascheren oder langsameren Erwärms der in Arbeit genommenen Flüssigkeit lasse sich ein Unterschied wahrnehmen! Endlich giebt Heynsins im Jahre 1874 die erste sehr interessante Tabelle der Veränderung der Fällungstemperatur einer proteinhaltigen Flüssigkeit durch den Salzgehalt (53 p. 528).

Obgleich Hammarsten die Ansicht der meisten Autoren teilte, dass in den allermeisten Fällen die Gerinnungstemperatur des Seroglobins als 75° anzunehmen sei, musste er dennoch zugeben, dass dieselbe auch 68° und sogar 80° sein könne, und dass auf die Fällungstemperatur des Seroglobins überhaupt die Menge des Globulins und des Salzes und sogar die Schnelligkeit, mit welcher die Erwärmung der Lösung vor sich geht, einen Einfluss ausüben können (40 p. 64). Weiter findet Hammarsten, dass eine Salzfibrinogenlösung zwischen 52° und 55° gerinnt, mit einer sehr geringen Natronmenge dagegen eine „Gerinnungstemperatur“ von 56°—58° zeigt (41 p. 599). In der Folge (42 p. 445) boten Hammarsten sich Fälle dar, wo in Chlornatriumlösung aufgelöstes Fibrinogen schon bei 37° und 40° ausfiel, obgleich der Autor diese Fällungen durch den Einfluss von Fermenten zu erklären sucht. Auch Sebelien, ein Schüler Hammarsten's, fand dass die Fällungstemperatur des „reinen Caseins“ mit dem Steigen des Salzgehalts fällt: bei 5% Chlornatriumgehalt zeigte die Flüssigkeit keine Neigung, in der Wärme gefällt zu werden, während bei dem Steigen des Salzgehalts bis 10% das Gemenge bei 75° opalescirte und bei 82° sich trübte (45 p. 445—6). Schliesslich findet Hammarsten, dass die Ausscheidung des Globulins aus dessen Lösung durch Sättigung mit Kochsalz in hohem Grade von der Temperatur abhängt¹⁾. Weiter beobachtete Otto (86 p. 154), dass Blutserum sogar bei Gegenwart einer bedeutenden Magnesiumsulfatmenge in der Wärme auch nicht gerinnen kann, wenn die Flüssigkeit zugleich eine genügende Menge sauren phosphorsauren Natriums enthält. Indem Varrene nach Wurtz's Methode bereitetes Hühnereiweiss (79 Kap. XIV) mittels verschiedener Salze untersuchte, fand er, dass manche Salze die Fällungstemperatur seines Präparats steigerten, die andern herabsetzten (104 p. 129). Auch Kauder (65 p. 422) giebt Abhängigkeit der Veränderung der Fällungstemperatur proteinhaltiger Flüssigkeiten von der Globulin- und Salzmenge zu. Ein anderer Anhänger der Lehre

¹⁾ „Die mehr oder weniger reichliche Ausscheidung des Paraglobulins aus dem Serum durch Eintragen von überschüssigem, fein gepulvertem Koch-

salz hängt übrigens sehr von der Temperatur ab“ (19 p. 425).

von der „Beständigkeit der Gerinnungstemperatur“, Fredericq, giebt uns gegen diese Lehre eine Waffe in die Hand, indem er mitteilt, dass das Fibrinogen des Plasma bei 56° (24 p. 20), das Fibrinogen der Hydroceleflüssigkeit bei 60° (ib. p. 23) gerinnt.

Chittenden & Wickoff-Cummins (9 p. 16) finden, dass das Myoglobin seine Gerinnungstemperatur verändert, je nachdem es in 5%-iger Chlornatrium- oder Chlorammoniumlösung bereitet wurde. Im ersten Falle tritt Trübung bei 51°—57° und Fällung bei 57°—62° ein, in zweiten trübt sich die Flüssigkeit bei 40°—45° und wird bei 44°—48° gefällt.

Die Beobachtungen von Corin & Ansiaux (11 p. 92), Marcus (73 p. 572), Starke (101 p. 19), Mörner (77 p. 91, 98), Halphen (37 p. 1), Hougardy (63 p. 229), Ramsden (90 p. XXV), Ringer (91 p. 378; 92 p. 300), Ringer & Sainsbury (93 p. 160) etc. zeugen ebenfalls für die Abhängigkeit der Coagulationstemperatur des Blutserums und des Globulins von den Salzen. Eine Eiweisslösung z. B. von 25 cc. Eiweiss auf 200 cc. Wasser gerinnt, nach Ringer (91 p. 378), beim Kochen nicht (AN 68—74 p. 89) sondern wird bloss milchig. Versetzt man dagegen diese Lösung mit Chlorecalcium, so tritt beim Erhitzen Gerinnung ein.

Zur Erzielung übereinstimmender Werte für die Coagulationstemperatur schlägt Hewlett (50 p. 493) seinerseits vor, die Bestimmungen unter gewissen Normalbedingungen vorzunehmen, und zwar, womöglich: 1) im natürlichen Zustand der Lösungen, 2) in destillirtem Wasser, 3) in 5%-iger Salzlösung. Auch Anwendung einer bestimmten Concentration wäre wünschenswert. Sollen durch verschiedene Coagulationstemperaturen Eiweisskörper unterschieden werden, meint Starke (101 p. 19), so müssen drei Bedingungen vorhanden sein: nämlich gleiche Reaction, gleiche Salzconcentration und gleiche Concentration der Eiweisskörper; dieser letzte sei der schwächste der drei Factoren, da Schwankungen um das 10-fache erst Differenzen von 2° erzeugen.

Duclaux (18 p. 64) führt aus, dass fractionirte Wärmecoagulation kein Mittel sei, die Existenz verschiedener Albuminstoffe im Eiereiweiss zu begründen. Er stützt seine Ansicht hauptsächlich damit, dass die Coagulationstemperaturen nicht constant sind, weil sie einerseits von der Schnelligkeit und Dauer der Erhitzung, andererseits von leichten Differenzen in der Natur und Menge der in der Lösung enthaltenen Mineralstoffe abhängen.

Arthus (1 p. 394) studirte das Verhalten der Fibrinlösungen in 1% Fluornatrium und fand, dass die Lösungen sich trüben und beim allmäligen Erwärmen coaguliren, zunächst bei 52°—56°, und zwar bei je höherer Temperatur, je geringer der Fibringehalt und je grösser der Gehalt an Fluornatrium ist. Bei gleichem Gehalt an letzterem zeige sich der Coagulation vorausgehende Trübung bei 48° für 1,04% Fibrin, bei 48,5° für 0,35% bei 50° für 0,10%, bei 81° für 0,02% Fibrin. Bei gleichem Fibringehalt von 1,04% und 0,5% Fluorid trete dieselbe bei 46° ein, mit 1% Fluorid bei 48° (ib. p. 397). Zusatz kleiner Dosen Chlornatrium erhöhe den Trübungspunkt, grosse Dosen setzen denselben herab. Eine Fibrin-Fluornatriumlösung mit der Trübungstemperatur von 46° trübe sich bei 52° nach Zusatz von 7% Chlornatrium, bei 41° mit 12% Chlornatrium. Werden die Lösungen verdünnt, so scheidet sich weniger Coagulum bei 56° aus (ib. p. 398—9). Auch Hayem (49 p. 118) fand, dass Fällung des Fibrinogens durch Erhitzen auf 50° verschiedene Resultate liefert, je nach der Natur des Lösungsmittels und der Art der Erwärmung. Um die Gerinnung des Hühnereiweisses beim Kochen zu verhindern, versetzte endlich Clautrian (10 p. 91) je 1 Liter, mit 0,05 einer 2—5%-igen Natriumboratlösung (borate de soude), mit nur 0,001—0,006 einer eben solchen Eisen-

sulfatlösung (sulfate ferreux), während er von einer 10%-igen Lösung salpetersauren Harnstoffs zu demselben Zwecke schon 4—5 gr. zu je 1 Liter zusetzte.

Besondere Beachtung verdienen Varenne's (105 p. 427) Beobachtungen, die ihn die feste Ueberzeugung gewinnen liessen, dass Salze die Gerinnungstemperatur stark—um 15° bis über 100°—beeinflussen ¹⁾. Mit der Steigerung des Kochsalz-, Magnesiumsulfat- und Natriumhyposulfitgehalts um 0,1%—10% steigt allmähig die Temperatur der ersten Gerinnung des mit 700—800 cc. verdünnten Hühnereiwisses um 0,01%—0,1%. Baryumnitrat und Chlorbaryum dagegen setzen die Fällungstemperatur herab; desgleichen auch molybdänsaures Ammonium und salpetersaurer Harnstoff. Zusatz von 0,1%—5% arsenigsaurem Natrium, 0,1%—1% Jodnatrium und 0,1%—0,5% Borax endlich steigert die Gerinnungstemperatur; bei einem grösseren Gehalt an diesen Salzen gerinnt die Flüssigkeit auch beim Kochen nicht mehr.

Die Beobachtungen vieler Autoren, unter andern auch Spiro's (99 p. 182), zeigen, dass auch organische Stoffe die Fällungstemperatur der Eiweisskörper beeinflussen (79 p. 756; Kap. XVII). Nicht geringere Berücksichtigung verdienen auch die Beobachtungen über die Gerinnungstemperatur des Eierklars von Pauli (88 p. 315), dem aber unsere diesbezüglichen Beobachtungen vom Jahre 1892 (79 p. 464) gänzlich unbekannt geblieben sind. Sämtliche Bestimmungen von Pauli (88 p. 318) werden zunächst nur an einem durch Schlagen und Filtriren von faserigen Bestandteilen sorgfältig gereinigten Eierklar vorgenommen. Die ca. 12% Eiweisslösung wird nun beständig von kaltem Wasser umspült und unter Chloroformdampf gehalten: „Für die Verwendung dieser Eiweisslösung, die ein Gemisch von verschiedenen Eiweisskörpern (Globulinen und Albuminen) darstellt, sprechen neben der leichten Erhältlichkeit und hohen Concentration noch gewichtige Umstände“ (ib. p. 318). Die Concentration der Eiweisslösung war in allen Fällen dieselbe, indem 2 cc. der ursprünglichen schwachalkalischen Eiweisslösung durch die zugesetzte Salzlösung stets auf 10 cc. Gesamtvolum gebracht wurden. Die Salze wurden nach vorher geprüfter neutraler Reaction in aequimolecularen Mengenverhältnissen (Gramm-Moleculargewicht auf 1000 gr. H₂O) unter Berücksichtigung des Krystallwassers und der zugesetzten Eiweisslösung verwendet. Der Coagulationspunkt wurde festgestellt durch Verschwinden einer bestimmten Schriftprobe hinter der undurchsichtig gewordenen Lösung. In den angeführten Tabellen und Curven sind stets aequivalente Concentrationen (von 0,25 bis höchstens 8,0 Salz) und Celsiusgrade zu Grunde gelegt (ib. p. 320). Die Gerinnungstemperatur wurde unter dem Einflusse steigender Mengen von Chloriden (von 0,5 bis 6,0), Bromiden (von 0,5 bis 4,0) Jodiden (von 0,25 bis 8,0) Nitraten (von 0,25 bis 3,0), Acetaten (von 0,25 bis 8,0), Sulfaten (von 0,5 bis 2,5), Chromaten (von 0,25 bis 4,0), Oxalat (von 0,25 bis 2,0) und Citrat (von 0,25 bis 1,0) beobachtet (ib. p. 320—6). Die Versuche von Pauli ergaben zunächst, dass der Zusammenhang zwischen der Gerinnungstemperatur einer Eiweisslösung und der zugesetzten Salzmenge immer ein stetig steigender ist, soweit denselben nicht das Aufhören der Löslichkeit des Salzes oder des Eiweisses unterbricht. Diese steigende Concentration hat anfänglich stets ein Steigen der Gerinnungstemperatur zur Folge. Dieses Ansteigen wird bei arithmetischer Progression des Salzgehalts langsamer, um in der Regel zu einem Maximum zu führen. In vielen Fällen schliesst sich an dieses Maximum bei weiterer Zunahme des Salz-

¹⁾ „J'ai entrepris, avec l'aide de M. Heisch, un certain nombre de recherches sur la modification qu'apportent des doses variables de différents sels sur le point de coagulation du blanc d'œuf.

Ces modifications sont considérables, car, dans certains cas, la coagulation peut se produire à froid, et, dans certains autres, elle ne peut plus avoir lieu même à 100°“ (105 p. 427).

gehaltenes unmittelbar ein Abfall der Gerinnungstemperatur an, in anderen bleibt das Maximum innerhalb der erreichbaren Concentrationen stationär; in manchen tritt nach längerer Constanz ein langsames Sinken der Gerinnungstemperatur ein (ib. p. 326).

1. Beobachtungsmethoden der Fällungstemperatur. Die Fällungstemperatur wird auch noch jetzt nach einer Methode bestimmt, die sich wenig von der von Hewson (1772. 51 p. 32) vorgeschlagenen unterscheidet. Man bringt die in Arbeit genommene Flüssigkeit in eine mit einem Thermometer versehene Flasche, die ihrerseits in ein Gefäß mit Wasser gestellt ist, welches über einer Lampe erwärmt wird ¹⁾. Dasselbe Verfahren beschreiben auch Prévost & Dumas (1823, 19 p. 301).

Einer Beschreibung dieser Methode begegnet man hie und da bei diesem oder jenem Autor ohne irgend welche Hinweise auf die Arbeiten der Vorgänger, zuweilen aber mit grösseren Einzelheiten. So empfiehlt Hoppe-Seyler (61 p. 135) das Probiergläschen mit dem Thermometer durch den Pfropfen in einen mit Wasser angefüllten, auf dem Sandbade stehenden Kolben einzuführen (dabei eine Abbildung—ib. p. 43). Weyl (107 p. 73—4) bringt 100 cc. der gegebenen Flüssigkeit in ein Probiergläschen, in welchem ein Thermometer steckt, welches nur mit der Kugel in der Flüssigkeit taucht; darauf wird das Probiergläschen in einen Becher mit 400 cc. Wasser so gestellt, dass es um 1 cm. vom Boden absteht. Man erwärmt langsam, damit die in dem Probiergläschen befindliche Flüssigkeit im Laufe von 30 Minuten um 80°, von 10° bis auf 90°, erwärmt werde (ib. p. 73—4).

Gamgee (27 p. 15) giebt die Beschreibung und Abbildung des ganzen zur Bestimmung der Fällungstemperatur dienenden Apparats. Das Probiergläschen mit der Substanz und dem Thermometer wird in einen Becher mit Wasser gebracht, welcher seinerseits in einen anderen, grösseren, durch einen Korkring gehaltenen Becher gestellt ist, der auf einem Kupfernetz steht und von unten erwärmt wird. Eine fast eben solche Einrichtung sehen wir auf einer von Krukenberg gegebenen Abbildung (67 p. 60). Einen ähnlichen Apparat benutzte auch Hewlett (50 p. 493); er ersetzte aber das Wasser durch flüssiges Oel.

Mit Hilfe der obenbeschriebenen Methoden ist es jedoch schwer, ja fast unmöglich, die Temperatur auf einer und derselben Höhe zu erhalten. Schäfer beseitigt diesen Uebelstand durch einen Apparat, in welchem nicht nur auf die Dauer eine gleichmässige Temperatur unterhalten werden kann, sondern auch die Möglichkeit gegeben ist, dieselbe nach der einen oder der anderen Seite hin rasch zu ändern. Schäfer's Apparat wurde von Halliburton beschrieben (33 p. 153 mit Abbildung). Das Wasser aus der Wasserleitung rinnt durch 2 Schläuche, von denen der eine als Schlangenrohr durch ein von unten erhitztes Bad geht und dann, aus diesem mit dem erwärmten Wasser austretend, sich mit dem andern, das kalte Wasser zuleitenden Schlauche vereinigt. Beide Schläuche sind mit Klemmen versehen, mit deren Hilfe die Temperatur des Gemenges nach Wunsch erhöht oder erniedrigt werden kann. Das Gemenge aus kaltem und heissem Wasser tritt in einen Kolben ein, in welchem das Probiergläschen mit der gegebenen Flüssigkeit und dem Thermometer gestellt ist. Der Hals des Kolbens ist mit einem Ableitungsrohr für das Wasser versehen.

Schäfer's Apparat nicht kennend, construirte der Mechaniker Rasumoff ²⁾ einen ähnlichen zum Reguliren der Temperatur durch einen beständigen Wasser-

¹⁾ „I took a wide-mouthed phial, containing some serum, and placing a thermometer in it, I put it into water which was kept warm by a lamp underneath; and, in making this expe-

rimient with as much accuracy as I could....“ (51 p. 32).

²⁾ Einer der Repräsentanten der Firma Rasumow & Schiller in Moskau.

strahl dienenden Apparat. Derselbe ist für gynäkologische Zwecke bestimmt, kann aber nach einigen Abänderungen Schäfer's Apparat ersetzen. Rasumoff's Apparat,

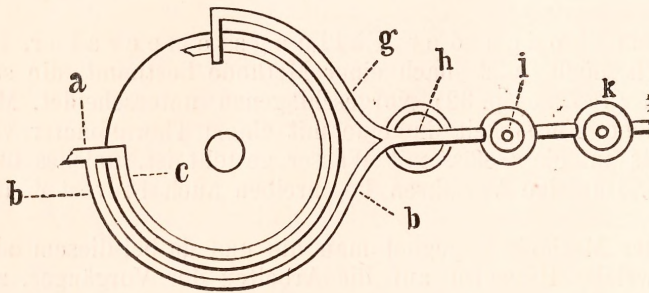


Fig. 13 (von oben).

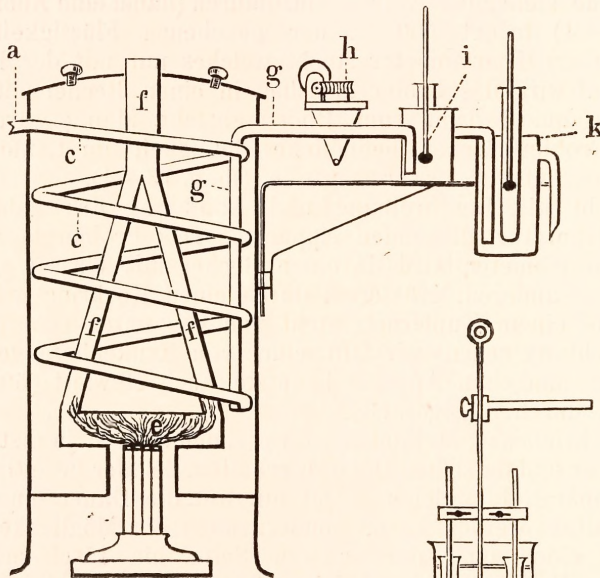


Fig. 14 (Durchschnitt).

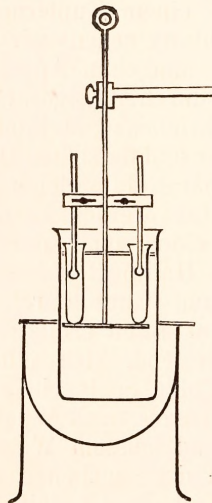


Fig. 15.

den ich durch Anbringung eines gemeinsamen Hahns *h* (Fig. 13 u. 14) behufs Regulirung des Zuflusses des kalten und heissen Wassers abgeändert habe, lässt sich leicht von Ort zu Ort tragen und über einer gewöhnlichen Petroleumlampe, ohne dass das Glas abgenommen zu werden braucht, mittelst der Luftkanäle *e* u. *f*, erwärmen. Das Wasser aus der Wasserleitung *a* geht durch zwei Kupferrohre *b* und *c*, von denen das eine *c* in Gestalt eines Schlangenrohrs ein Blechgefäss mit Wasser durchzieht und das Gefäss, aber schon mit erwärmten Wasser, verlassend (*g*), sich mit dem andern, das kalte Wasser direct aus der Wasserleitung zuführenden Rohre *b* vereinigt. An der Vereinigungsstelle der Rohre ist ein Hahn *h*, angebracht, mittels dessen die Wasserzufuhr aus dem einen Rohr vermehrt oder vermindert werden kann, bei gleichzeitiger Vermehrung oder Verminderung der Wasserzufuhr aus dem andern Rohr. Darauf tritt das Wasser in einen Behälter ein, wo das kalte Wasser mit dem warmen sich vermischt, und die Temperatur des Gemenges durch ein Thermometer *i*

angezeigt wird. Schliesslich tritt das auf eine bestimmte Temperatur gebrachte Wasser in eine Flasche *k* ein, in welche das Probiergläschen mit der gegebenen Flüssigkeit und dem in dieser tauchenden Thermometer gestellt ist. In den meisten Fällen bedient man sich aber einer einfacheren, wie schon erwähnt noch von Hewson empfohlenen, Einrichtung. Um gleichzeitig mehrere Probiergläschen beobachten zu können, haben wir ein verzinnertes kupfernes Stativ (Fig. 15) con-

struiert, an dessen Stock bewegliche Klemmen für die Thermometer sich befinden. Mit Hilfe einer entsprechenden Klemme kann der Stock des Stativs gehoben oder in das mit Wasser angefüllte Glas, welches in einem durch einen Gasbrenner erwärmten Kupferkesselchen taucht, herabgelassen werden.

2) Abhängigkeit der Fällungstemperatur von den quantitativen Verhältnissen des Globulins und des Salzes. Zahlreiche historische Thatsachen sowie unmittelbare Beobachtungen lassen uns eine gewisse Abhängigkeit zwischen den Globulin- und Salzmengen in einer gegebenen Lösung und der Temperatur erkennen.

Mannigfache in unserem Laboratorium während einer langen Reihe von Jahren und von zahlreichen Forschern angestellte Beobachtungen haben uns die Möglichkeit in die Hand gegeben dieses Verhalten der Salzglobulinlösungen in drei charakteristischen Gruppen darzustellen.

A. Abhängigkeit der Fällungstemperatur von der Salzmenge. Zu der ersten Gruppe von Erscheinungen gehören die Beobachtungen über die Abhängigkeit der Fällungstemperatur der Salzglobulinlösungen von dem verschiedenen Salzgehalt bei beständigem Globulingehalt.

Bei Heynsius (53 p. 527) finden wir interessante Angaben in dieser Beziehung: 1) die beim Waschen des bei der Dialyse von Hühnereiweiss ausgeschiedenen Niederschlags erhaltenen Waschwässer, 2) dialysirtes Hühnereiweiss; 3) und 4) dialysirtes Serum und Eiweiss mit gleichem Proteingehalt wurden mit Kochsalzlösungen von gleichem Volum, aber verschiedenem Salzgehalt verdünnt, dann erhitzt, und die Temperatur der Ausscheidung der Gemische notirt.

% NaCl in der Mischung	Gerinnungstemperatur			
	1 (ib. p. 528)	2 (ib. p. 529)	3 (ib. p. 531)	4 (ib. p. 531)
unvermischt	48	28	40	38
0,0005	—	28	—	—
0,005	56	30	58	52
0,05	66	48	52	54
0,5	68	58	—	56
1	72	60	60	58
4	74	65	68	58
8	75	67	—	62
16	72	69	75	68
32	62	65	72	62

Man muss Heynsius beistimmen, dass die Temperatur der Fällung mit der Zunahme des Salzgehalts anwächst, die Sättigung mit Kochsalz dieselbe dagegen wieder herabsetzt (ib. p. 532). Heynsius' Angaben über die Steigerung der Fällungstemperatur durch Kochsalz werden durch die Arbeiten von Haass bestätigt (32 p. 5). Weiter führte Hammarsten Versuche mit einer und derselben 1,325%-igen Seroglobulinlösung, doch von verschiedenem Salzgehalt aus, und zwar: bei 15,9% wurde Fällung bei 69°, bei 10,6%, 5,0% und 2,5%—bei 75° erhalten, wobei Hammarsten noch hinzufügt, dass er Gerinnung 1%—2%-iger Seroglobulinlösungen bei 70—72° (40 p. 65) beobachtet hatte. Starke (100 p. 18) findet, dass bei der Dialyse von Serum, wenn der Proteingehalt 1%—1,5% betrug, die Flüssigkeit im Dialysor bei 50° gerann: bei Zusatz von Kochsalz stieg jedoch die Temperatur und erreichte bei 5% Chlornatrium 75°—80°! Sebelien (98 p. 456—8) findet, dass das Lactoglo-

bin bei 5% Salzgehalt in der Lösung bei 72° gerinnt, bei 2,5% Salz die Gerinnung bei 80°, bei 0,5%—bei 78° und ohne Salz bei 72° statthat.

Indem ich zu der Beschreibung meiner eignen Beobachtungen übergehe halte ich es für nötig vor allem zu erklären, dass zur Bestimmung der Beständigkeit des Globulingehalts in den zu prüfenden Flüssigkeiten gleiche Volumina der gegebenen salzhaltigen Globulinlösung abgemessen und dann zu einem jeden derselben Salzlösung in aufsteigender arithmetischer Progression, während das zur Ausgleichung der Volumina aller Gemische dienende Wasser in absteigender Progression zugegeben wurde, nämlich:

Globulinlösung. . .	1—	1—	1—	1—	1—	1—	1—	1—	1—	1—	
Salzlösung.	1—	2—	3—	4—	5—	6—	7—	8—	9—	9 +	in Subst.
dest. Wasser	8—	7—	6—	5—	4—	3—	2—	1—	0—	0—	
Summa.	10—	10—	10—	10—	10—	10—	10—	10—	10—	10—	

und in allen Portionen eine und dieselbe Globulinmenge (*Gb*) war, wobei der letzte Fall ein Beispiel von Sättigung eines gleichen Volums Globulin mit dem trocknen Salz in Substanz, mit 9 Vol. einer Lösung des zu prüfenden Salzes versetzt, vorstellt. In unserem Laboratorium wurden die verschiedensten Salze in verschiedenartigsten Lösungen geprüft; am besten aber bedient man sich bei Zimmertemperatur gesättigter Salzlösungen, einmal weil solche Lösungen beständige Verhältnisse vorstellen, das andere—weil die Resultate der Beobachtungen an solchen Salzlösungen unstreitig den Charakter grösserer Gesetzmässigkeit besitzen müssen. Nimmt man als Lösungskoeffizienten *k*—die Salzmenge an, welche sich in 100 Teilen Wasser bei gewöhnlicher Zimmertemperatur auflöst, so drückt sich der Gehalt eines jeden Salzes in den oben angeführten Gemengen folgendermaassen aus:

$$0,1k - 0,2k - 0,3k - 0,4k - 0,5k - 0,6k - 0,7k - 0,8k - 0,9k - 1,0k.$$

Die Salzmenge, welche das Globulin in der anfänglichen Lösung auflöst, wurde nicht in Betracht gezogen, da sie überall dieselbe und infolge der Verdünnung mit Wasser und mit den Lösungen des gegebenen Salzes verhältnissmässig unbedeutend war. Gewöhnlich notirten wir das Eintreten der Opalescenz, der Trübung und der Fällung. Als Beispiel möge folgende Tabelle dienen:

		0,1k—0,2k—0,3k—0,4k—0,5k—0,6k—0,7k—0,8k—0,9k—1,0k													
Sero-	globin	{	Opalescenz	70—	70—	71—	72—	73—	50—	16—	16—	16—	16	}	MgSO ₄
			Trübung.	73—	74—	75—	75—	74—	69—	40—	35—	16—	16		
			Fällung. . .	75—	75—	76—	77—	77—	70—	61—	40—	35—	16		
id.	{	Opalescenz	64—	70—	76—	79—	80—	78—	77—	70—	68—	—	}	NaNO ₃	
		Trübung. . .	76—	75—	81—	81—	82—	82—	83—	77—	72—	—			
		Fällung. . .	77—	80—	82—	84—	86—	85—	84—	75—	73—	—			

Beobachtungen haben uns gezeigt, dass man sich mit der Anzahl der Proben auf die charakteristischsten: 0,1k—0,5k—0,9k—1,0k beschränken kann.

Auf Grund unserer vielfachen Beobachtungen geben wir die Temperatur der Fällung des Ovoglobins in 2%-iger Chlornatriumlösung mit 6%-igem Gehalt an Protein-

substanz. Es muss bemerkt werden, dass die Salze in untenstehender Tabelle in vier Gruppen geordnet sind, wobei sie der Fällungstemperatur nach in aufsteigender Reihe einander folgen. Ausserdem weist das Zeichen > darauf hin, dass die Flüssigkeit bei höherer als bei der unmittelbar nachstehenden Temperatur gerinnt.

TABELLE IV.

Temperatur der Fällung des Globulins in Abhängigkeit von der Salzmenge.

	0,1 k —	0,5 k —	0,9 k —	0,1 k	
I Gruppe	20 —	20 —	20 —	20 —	Iodnatrium
	66 —	69 —	66 —	— —	Natriumacetat
	65 —	70 —	53 —	— —	Natriumsulfat
	68 —	71 —	64 —	— —	Chlorkalium
	20 —	72 —	60 —	— —	doppeltchroms. Kali
	72 —	73 —	52 —	— —	Chlorcalcium
	70 —	75 —	81 —	— —	Magnesiumnitrat
	74 —	76 —	62 —	— —	Ammoniumnitrat
	67 —	77 —	75 —	— —	Ammoniumoxalat
	75 —	77 —	35 —	— —	Magnesiumsulfat
	80 —	86 —	73 —	— —	Natriumnitrat
	75 —	>100 —	20 —	— —	Iodammonium
	90 —	>100 —	60 —	— —	Iodkalium
II Gruppe	56 —	65 —	63 —	>20 (50)	Chlorammonium
	65 —	70 —	67 —	>20 —	Bromammonium
	67 —	70 —	67 —	— —	Kaliumsulfat
	72 —	75 —	55 —	>20 —	Chlormagnium
	79 —	81 —	80 —	— —	Bromkalium
	84 —	87 —	85 —	— —	Kaliumnitrat
III Gruppe	65 —	20 —	20 —	20 —	weinsaures Kali
	66 —	20 —	20 —	— —	Ammoniumacetat
	67 —	20 —	20 —	— —	Ammoniumsulfat
	77 —	20 —	20 —	— —	Kaliumcitrat
	70 —	67 —	66 —	— —	Kaliumacetat
	71 —	68 —	66 —	— —	Rhodanammonium
	74 —	67 —	45 —	— —	Calciumnitrat
	75 —	74 —	73 —	— —	Chlornatrium
	80 —	65 —	20 —	— —	unterschwefligsaures Natron
	90 —	82 —	20 —	— —	chromsaures Kali
>	100 —	73 —	70 —	>20 —	Natriumbromid
>	100 —	>100 —	80 —	20 —	Natriumcarbonat
>	100 —	>100 —	84 —	— —	Kaliumcarbonat
IV Gruppe	72 —	73 —	74 —	>20 —	Baryumnitrat
	73 —	74 —	15 —	20 —	Baryumchlorid
	74 —	76 —	78 —	— —	Baryumacetat
	75 —	76 —	78 —	— —	Calciumacetat

	0,1k	—	0,5k	—	0,9k	—	0,1k	
	75	—	78	—	79	—	> 20	— unterchlorigsaurer Kali
	77	—	78	—	79	—	> 20	— unterchlorigsaurer Natron
	74	—	79	—	> 100	—	20	— Magnesiumacetat
	> 100	—	> 100	—	> 100	—	> 100	— borsaurer Natron

Bei dem Studium dieser vier Beobachtungsgruppen wird man vor allem gewahr, dass die Fällungstemperatur einer und derselben quantitativ genommenen Globulinlösung 1) von der Eigenschaft des Salzes, 2) von dessen Quantität abhängt, 3) von dem Sättigungscoefficienten des einen Salzes in Bezug auf denjenigen des anderen nicht abhängt und 4) irgend eine gesetzmässige Beziehung zwischen der chemischen Structur des Salzes und der Fällungstemperatur nicht beobachtet wird.

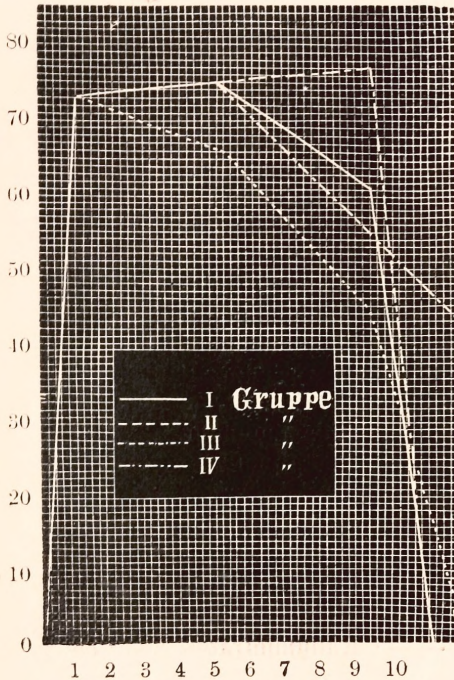


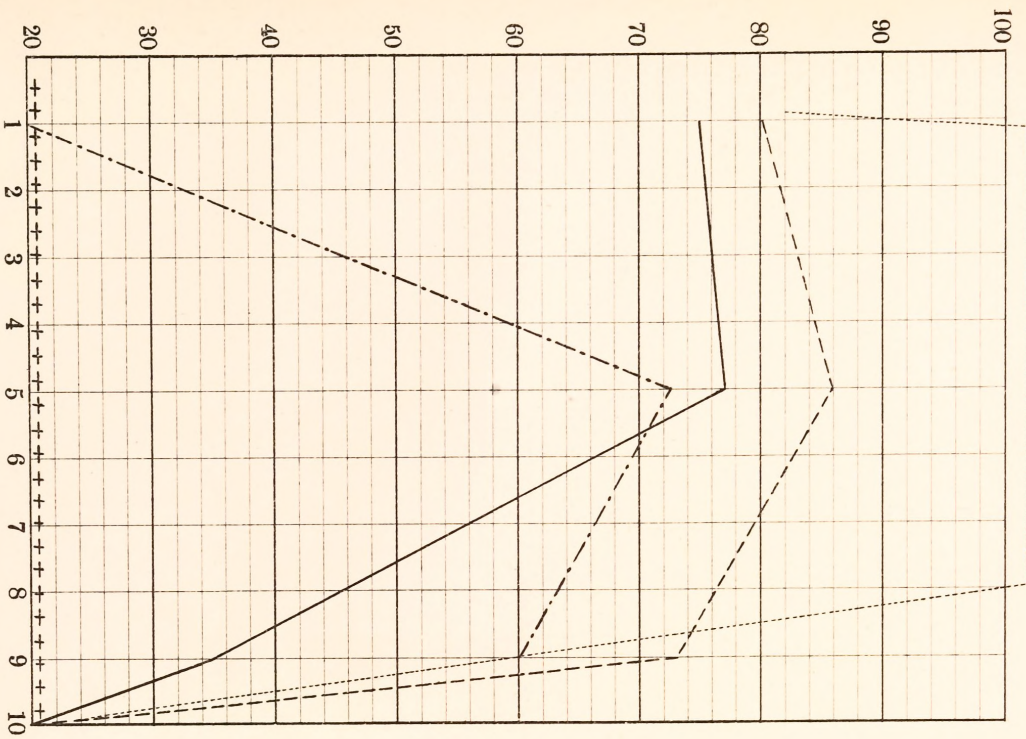
Fig. 16.

Curve rasch bis 74°, 0,1k entsprechend, und kann diese Temperatur annähernd als mittlere maximale Grösse für die Salze der III Gruppe gelten, während die drei andern Gruppen eine gemeinsame Curve bis 76°, entsprechend 0,5k, haben, welche die maximale Grösse für die Gruppen I und II vorstellt, während Gruppe IV ihr Maximum bis 78°, entsprechend 0,9k, erreicht. In allen 4 Fällen fällt die Curve (Fig. 6 und Tabellen V, VI, VII & VIII), unmittelbar nachdem sie ihr Maximum erreicht hat, rasch ab, und erreicht für die Gruppen I, III und IV—20° bei 1,0k, d. h. bei der Sättigung mit den Salzen dieser Gruppen scheidet sich das Globulin bei Zimmertemperatur aus. Was Gruppe II anbetrifft, so scheiden die Salze dieser Gruppe, wie aus Tab. IV (p. n. 257) u. VI ersichtlich ist, das Globulin, 1,0k entsprechend, nicht aus. Andererseits „gerinnen“ die Flüssigkeiten in den drei andern Gruppen I (Tab. V), III (Tab. VII) und IV (Tab. VIII), wo, entsprechend 0,5k (Gr. I—Iodkalium und Iodammonium, III—Kalium- und Natriumcarbonat, IV—Magnesiumacetat) und sogar 0,9k (Gr. IV—Magnesiumacetat), die Fällungstemperatur über 100° liegt, nicht, sie werden sogar beim Kochen nicht gefällt! Zum Schluss muss gesagt werden, dass in Gr. I Iodkalium auch bei Zimmertemperatur starke

Wenn wir dann zu der Analyse der Zahlenwerte übergehen, so bemerken wir vor allem, dass 5) mit der Vergrösserung der Salzmenge auch die Fällungstemperatur in allen vier Gruppen steigt und 6) dass dieselbe nachdem sie ein gewisses Maximum erreicht hat, bei der Steigerung des Salzgehaltes zu fallen beginnt. Von diesem Moment an macht sich in den 4 Gruppen ein scharfer Unterschied erkennbar: für die Gruppen I und II entspricht das Maximum—0,5k, für Gruppe III—0,1k, für Gruppe IV—0,9k.

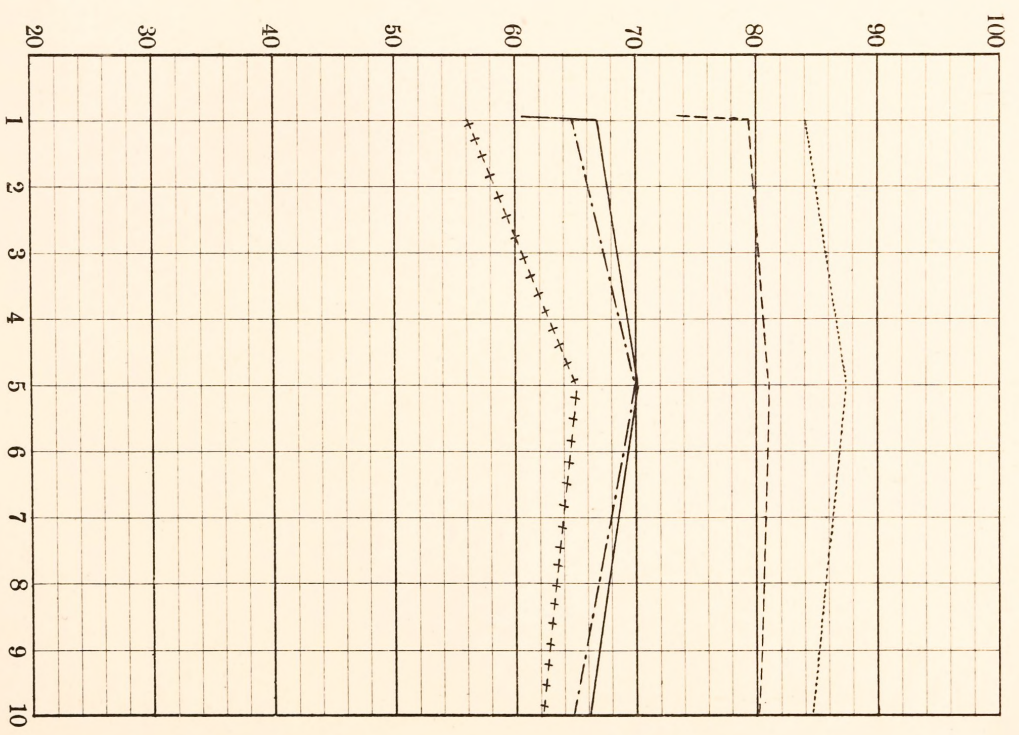
Wenn man aus einer jeden Gruppe das mittlere Glied, nämlich aus Gruppe I—das Ammoniumnitrat, aus Gruppe II—das Chlormagnesium, aus Gruppe III das Calciumnitrat, und aus Gruppe IV—das Calciumacetat, nimmt, auf der Abscisse die Zehntel des Fällungscoefficienten, auf der Ordinate die Temperaturen vermerkt (Fig. 16), so steigt der erste für alle Gruppen gemeinsame Teil der

Tabelle V.



I Gruppe: MgSO₄—NaNO₃---K₂CrO₇.....NaI++++KI.....

Tabelle VI.

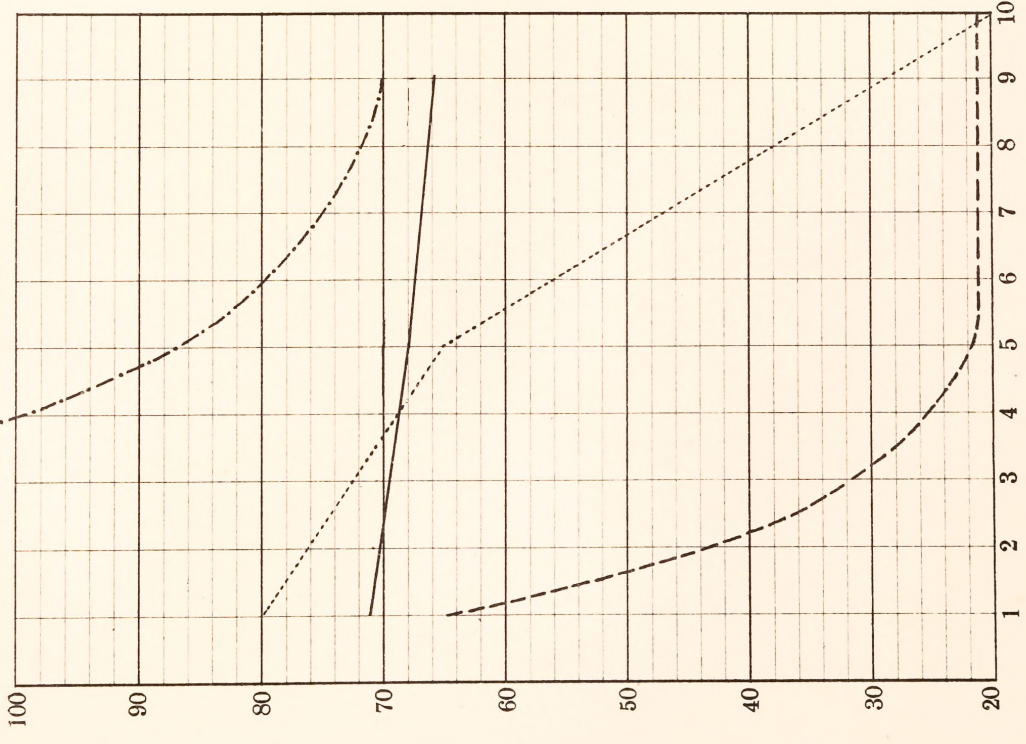


II Gruppe: K₂SO₄—KBr---KNO₃.....NH₄Br.....NH₄Cl++++

Die Curven der Fällungstemperatur der Salzglobulinverbindungen (s. p. n. 257-8).

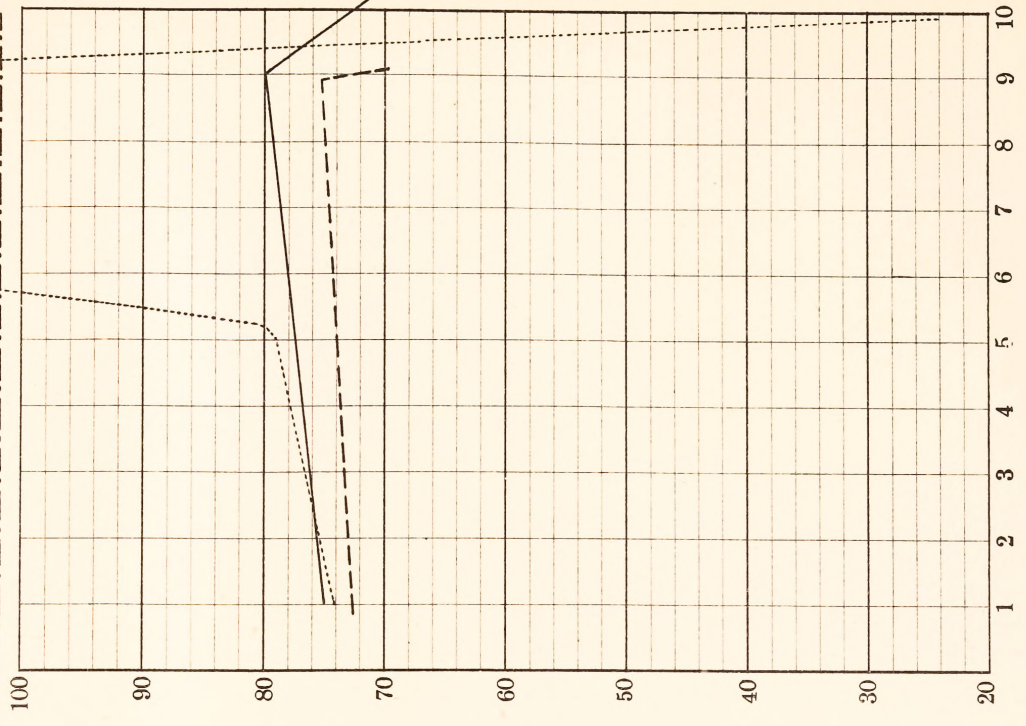
(Die Abscissen stellen die Temperatur, die Ordinaten—die Zehntel des k dar).

Tabelle VII.



III Gruppe: NH₄CNS—NaHSO₃.....NaBr.....K₂H₄C₄O₆----

Tabelle VIII.



IV Gruppe: KClO₃—MgC₄H₆O₇.....BaCl₂.....Na₂B₄O₇----

Die Curven der Fällungstemperatur der Salzglobulinverbindungen (s. p. n. 257-8).

(Die Abscissen stellen die Temperatur die Ordinaten—die Zehntel des *k* dar).



Fällung bewirkt, in Gr. IV borsaures Natrium in allen obenangeführten Fällen unter 100° keine Fällung hervorbringt!

B. Fällungstemperatur in Abhängigkeit von der Globulinmenge bei Beständigkeit der anderweitigen gleichen Bedingungen.—Derartige Versuche werden sehr einfach mit einer und derselben Salzglobulinlösung, die aber unter 100° gefällt wird, ausgeführt. Irgend eine Globulinlösung verdünnen wir mit dem doppelten, dreifachen, u. s. w. immer grösseren Volum einer und derselben zur Prüfung dienenden Salzlösung und untersuchen die erhaltenen Lösungen auf ihre Fällbarkeit in der Wärme. Eine Ovoglobulinlösung in 5%-iger Kochsalzlösung, die in der Siedhitze gefällt wurde, büsste z. B. diese Fähigkeit ein, nachdem eine Portion derselben mit dem zwölffachen Volum 5%-iger Kochsalzlösung verdünnt worden war. Stellt man solche Versuche mit Lösungen von verschiedenem Procentgehalt, 0,1—10% Salz, z. B. Kochsalz, an, so gewinnt man leicht die Ueberzeugung, dass bei einem gewissen Verdünnungsgrade das Globulin die Fähigkeit, beim Kochen auszufallen (zu gerinnen), einbüsst, mit anderen Worten, dass bei einem gewissen Globulingehalt dessen Salzlösung beim Kochen nicht nur keine Fällungen ausscheiden, sondern sich auch nicht trüben kann.

Indem man solchen Versuchen verschiedene Salze unterwirft, kommt man zu dem Schlusse, dass die Fähigkeit des Globulins, in der Wärme auszufallen, von der Concentration der Salzlösungen, die zur Verdünnung gedient haben, abhängt. Im allgemeinen gesprochen, braucht eine gegebene Globulinlösung, damit beim Kochen keine Gerinnung erfolge, mit einem um so geringeren Volum der entsprechenden Salzlösung verdünnt zu werden, je höher die Temperatur ist, bei welcher die Fällung des Globulins stattfindet (Tab. IV) Es versteht sich von selbst, dass je schwächer die anfängliche Lösung ist, desto schneller der genannte Zweck erreicht wird, d. h. dass bei desto geringerer Verdünnung beim Kochen des Gemenges Fällung ausbleibt. Dies weist auf eine grosse Mannigfaltigkeit möglicher Combinationen aus Globulin, Salz und Wasser hin, welche beim Kochen nicht gerinnen. Daraus geht klar hervor, dass solche Mengenverhältnisse, in welchen auf das Ovobulin bezogene Zahlenwerte figuriren, keine Bedeutung haben, um so mehr, als auch ein und dasselbe Globulin in Bezug auf die Löslichkeit veränderlich ist. Nichtsdestoweniger sind die respectiven Globulinmengen, mit der Gerinnungstemperatur der verschiedenen Lösungen verglichen, wertvolle Fingerzeige auf die Richtigkeit des soeben ausgesprochenen Satzes auch in Bezug auf die unter dem Siedepunkt stehenden Temperaturen der Lösungen.

So findet z. B. bei Ovoglobin in 1%-iger Chlornatriumlösung

1 Vol.	mit	1 Vol.	1% NaCl	Fällung bei	63°	statt
1	"	2	"	"	70°	"
1	"	4	"	"	79°	"
8	"	8	"	"	über 100°!	"

Ein anderes Beispiel: bei Myoglobin findet in 10%-iger Chlorammoniumlösung

1 Vol.	mit	0 Vol.	10% NH ₄ Cl.	Fällung bei	61°	statt
1	"	1	"	"	65°	"
1	"	3	"	"	68°	"
1	"	7	"	"	70°	"
1	"	9	"	"	75°	"
1	"	10	"	"	über 100°!	"

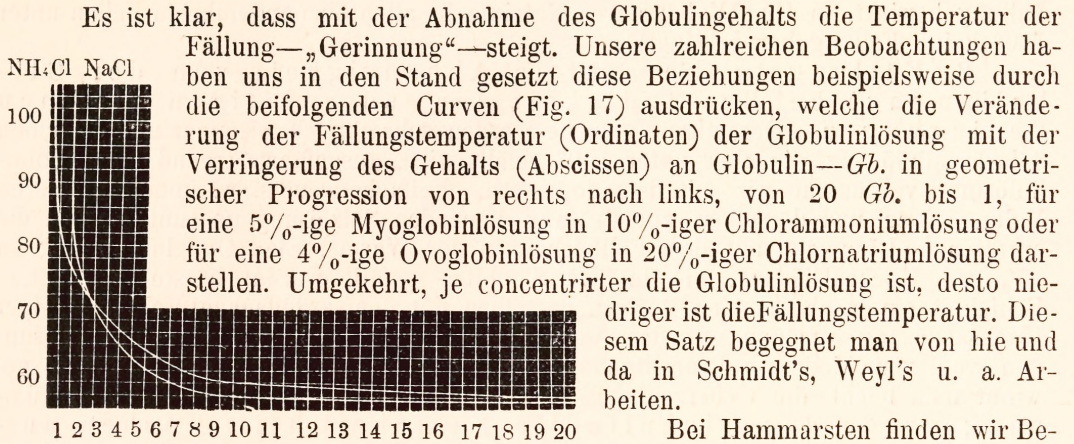


Fig. 17.

Bei Hammarsten finden wir Beobachtungen, die unsern Schluss unmittelbar bestätigen. 3 Seroglobinproben mit gleichem Salzgehalt, 9,3% Chlornatrium, aber verschiedenen Seroglobinmengen zeigten (40 p. 65):

Portion 1 mit	2,6%	Globulin die Fällungstemperatur	68°
" 2 "	1,72%	" "	71°
" 3 "	0,866%	" "	74°

Indem wir die Angaben über die Fällungstemperatur des Globulins in Abhängigkeit von der Salzmenge und von der Globulinmenge vereinigen, erhalten wir für ein jedes Salz eine besondere sehr complicirte sphärische Oberfläche für die Fällung des Globulins!

C. Gleichzeitige Veränderung des Globulin- und Salzgehalts in der Lösung muss noch complicirtere Curven für die Fällungstemperatur liefern. Derartige Erscheinungen können in zweierlei Gestalt auftreten: entweder als gleichzeitige Zunahme des Globulin- und Salzgehalts, oder als gleichzeitige Abnahme desselben.

Gleichzeitige Zunahme des Gehalts an Globulin und Salz wird nur in einem charakteristischen Falle beobachtet—nämlich bei dem Abdampfen der Salzlösung über Schwefelsäure oder bei niedriger Temperatur z. B. in dem von uns erbauten Luftbade (Fig. 18) zu raschem Einengen von Flüssigkeiten bei niedriger Temperatur. Ein von aussen mit Asbestpappe bekleideter Metallkasten ist mit Metallplatten *a* versehen, welche so angeordnet sind, dass zwischen ihnen und den Wänden des Kastens sich Spalte befinden, die abwechselnd vor und hinter den Platten liegen, so dass der Luftstrom den durch die Pfeile bezeichneten Weg nehmen kann. Die Luft wird in dem Metallkasten *b*, erwärmt, welcher behufs einer gewissen Filtration der Luft Seitenöffnungen hat, und mit locker geschichtetem Asbest, angefüllt ist. Durch die am Boden befindlichen Oeffnungen *c* tritt die erwärmte Luft in den Kasten, streicht unter der ersten Platte hin, erwärmt sie, geht durch den Spalt über die auf der Platte befindliche Flüssigkeit oder dergl. unter der nächsten in den zweiten Spalt u. s. w. und entweicht durch das Rohr *k*. Indem man mittels einer Klappe *k* die Rohröffnung verändert, ändert

man auch leicht den Luftzug. In die Seitenwände des Kastens eingelassene Thermometer *e* zeigen die Temperatur in demselben an.

Zum Hineinbringen der Flüssigkeiten und dem Aufstellen derselben auf den Platten ist an dem Kasten eine mittels federnder Riegel gut verschliessbare Tür angebracht.

Ein starker Luftzug wird durch einen elektrischen Ventilator bewerkstelligt.

Auch die gleichzeitige Abnahme des Salz- und Globulingehalts ist nur in einem Falle interessant: wenn die Salzglobulinlösung mit Wasser verdünnt wird. Sowohl Concentration als Verdünnung

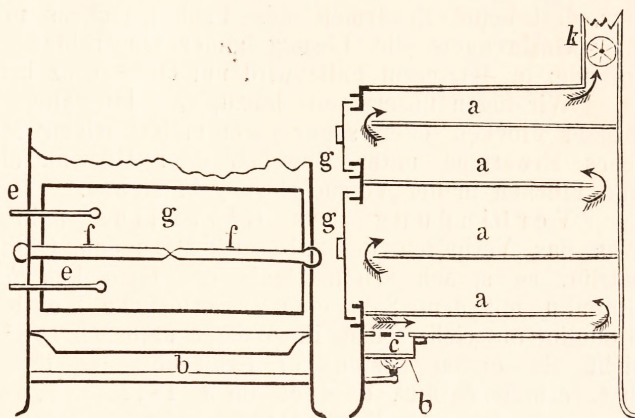


Fig. 18.

der Lösungen können in Bezug auf die Fällungstemperatur verschiedenartige Weisungen geben. In ganzen ist man hier genötigt dem Charakter des Salzes, dessen Menge und der Globulinmenge Rechnung zu tragen. Wenn man von diese letzten sagen kann, dass, je mehr Globulin vorhanden ist, desto niedriger die Fällungstemperatur derselben sei, so muss in Bezug auf das Salz der Charakter der Gruppe, der das gegebene Salz angehört, sowie der Concentrationsgrad der Salzlösung im besondern berücksichtigt werden. Hier können wiederum 2 Fälle vorkommen: 1) wenn solche Lösungen verdünnt werden, die eine Salzmenge enthalten, welche Steigerung der Temperatur bedingt, oder eine solche, welche die Curve der Fällungstemperatur bis zur Wendung giebt und 2) wenn die Salzmenge Herabsetzung der Fällungstemperatur bedingt oder die Curve nach der Wendung giebt (p. n. 258). Im ersten Falle, natürlich unter der Bedingung, dass die Verdünnung mit Wasser nicht einmal partielle Ausscheidung des Globulins nach sich zieht, wird eine der Verdünnung proportionale Herabsetzung der Fällungstemperatur erhalten. So entsteht z. B. bei Verdünnung einer Globulinlösung in 5%-iger Chlorammoniumlösung mit Wasser bei

1 : 1	Wasser—Trübung	bei 45°	—	Fällung	bei 60°
1 : 2	" — "	" 43	—	" "	55°
1 : 3	" — "	" 38	—	" "	50°

Bei der Verdünnung von Globulinlösungen in concentrirten Salzlösungen steigt zuerst die Gerinnungstemperatur bis zu der Wendung der Curve, wonach weitere Verdünnung Fallen der Fällungstemperatur nach sich zieht, wenn die Verdünnung an sich selbst keine Fällung bewirkt. Kürzer gesagt, unter solchen Umständen wird eine umgekehrt laufende Curve der Fällungstemperatur erhalten.

D. Endlich kann die Fällungstemperatur auch von den Bedingungen des Erwärmungsprocesses selbst abhängen. Hammarsten fand z. B., dass eine Seroglobulinlösung bei langsamer Erwärmung bei 74° gerinnt, während bei schnellerer—Fällung erst bei 78—79° beobachtet wird (40 p. 64). Auch Weyl findet, dass

rasches Erwärmen von Vitellin in 10%-iger Kochsalzlösung Fällung bei 75° oder sogar bei 80° hervorruft, während bei langsamem Erwärmen Ausscheidung von Niederschlägen ungefähr bei 70° statthat (107 p. 78). Andererseits bemerkte Heynsius, dass beim Erwärmen des Probirgläschens mit der Lösung über der Flamme eines Gasbrenners die Lösung immer ein trüberes Aussehen bekommt als im Wasserbade: in letzterem Falle wird nur Opalescenz bemerkt ¹⁾.

Wir fügen unsererseits hinzu, dass langsames und ruhiges Erwärmen Bildung grosser Flocken oder sogar einer gallertartigen Masse bedingt, während durch rasches Erwärmen unter Bewegen oder Umschütteln schneller kleinere Gerinnsel und Flocken in der Versuchslösung entstehen.

Verbindung des Globulins mit Salzen. Salzglobulin. Was das Verhalten des Salzes selbst zu dem Globulin in dessen Salzlösungen anbetrifft, so sprach schon Denis den Gedanken aus, dass im gegebenen Falle das Globulin mit dem Salz eine wasserlösliche Verbindung eingehe, während das Globulin an sich selbst in Wasser unlöslich sei ²⁾. Dass Denis diesen Ausspruch nicht als ersten besten zur Erklärung des löslichen Zustandes des Globulins that, erhellt daraus, dass er im J. 1842 (18 p. 59) dessen mutmaassliche Verbindung mit Salzen „albuminate de sels“ — Salzalbuminat, oder „composé salino-albumineux“ — salzig-albuminöse Verbindung nannte. Dieser Gedanke findet einen Anklang auch in den Arbeiten von Nasse (7 p. 156), der diese Verbindung eines Salzes mit einer Proteinsubstanz mit demselben Namen „Salzalbuminat“ benannte.

Zu der Zeit, als Denis's erste Angaben erschienen, erklärte auch Mitscherlich ³⁾, dass die Proteinsubstanzen in den natürlichen Bedingungen ihres Vorkommens Verbindungen mit Salzen vorstellen.

Später erkennt Heynsius (54 p. 624) die Verbindung des Globulins mit Erdalkalisalzen an. Gegenwärtig auch Harnack (46 p. 3051—2) und Pauli (88 p. 349) geben die Möglichkeit einer Verbindung des Globulins mit Salzen zu (79 p. 476; Kap. XII).

Nachdem Mendelejeff als Verfechter der Theorie von der in wässrigen Lösungen stattfindenden chemischen Verbindung aufgetreten ist (74 p. 1 u. folg.), gewinnt die Frage nach der chemischen Verbindung des Globulins mit Salzen in wässrigen Salzlösungen an Bedeutung; dies um so mehr, als die Existenz einer chemischen Verbindung des Globulins mit Alkalien und Säuren schon keinen Zweifel mehr aufkommen lässt (79 Kap. XII und XIII).

Leider entbehren wir in Bezug auf die Salzglobulinlösungen der gewöhnlichen Stützpunkte ⁴⁾, welche in derartigen Fäl-

¹⁾ „Damit ist auch in Uebereinstimmung, dass die Art des Erwärmens auf die Gerinnung grossen Einfluss hat. Wenn man die Eiweisslösung unmittelbar über der Flamme erhitzt, so wird die Flüssigkeit immer viel trüber, als wenn sie langsam in einem Wasserbad bis auf 100° erwärmt wird. Ja es geschieht bisweilen, dass man bei directer Erhitzung über der Flamme flockige Gerinnung eintreten sieht, während bei langsamer Erwärmung nur ein höherer Grad von Opalescenz zu Stande kommt“ (55 p. 557).

²⁾ „Comme la forme liquide n'a lieu, pour l'albumine, que par la consistance de la substance, de sels et d'eau, il faut la considérer comme résultat d'une combinaison, et non d'un état moléculaire“ (13 p. 18).

³⁾ „.....eine Thatsache, dass wir die organischen Substanzen, Eiweissstoff, Käsestoff, Blutroth nie ganz rein vorfinden, noch darstellen sondern immer nur verbunden mit Salzen“ (75 p. 117).

⁴⁾ In seinen „Untersuchungen der wässrigen Lösungen auf Grund des specifischen Gewichts“ erwähnt Mendelejeff zwar des Eiweisses und des „Eiweissstoffs“ (73 p. 517), doch müssen wir auf Grund dessen, was wir darüber gesagt (besonders auf p. 163 №№ 48—60), sowie dessen, was wir über die Alkaliverbindungen des Globulins (79 Kap. XII) darlegen, erklären, dass die in Mendelejeff's Arbeit erwähnten Proteinkörper Alkaliverbindungen des Globulins sind.

len zu den entsprechenden Schlüssen leiten. Es fehlt uns sogar an den wichtigsten Angaben über die quantitativen Verhältnisse der Löslichkeit des Globulins irgend welchen Ursprungs in wässerigen Salzlösungen. Die Veränderlichkeit der Löslichkeit des Globulins erlaubt uns nicht, mit Sicherheit zu sagen, dass wir bei dem Versuch, dieselbe zu bestimmen, am Ende des Versuchs noch Globulin gleicher Löslichkeit vor uns haben (79 Kap. XVIII).

Es ist nicht zu leugnen, dass es eine dieser Ansicht auch ganz entgegengesetzte giebt, da z. B. Limbourg den Lösungsprocess des Fibrins in Salzen als eine ausschliesslich physikalische Erscheinung betrachtet (72 p. 458).

Wenn wir nicht die Möglichkeit haben, uns solcher Zahlenwerte zu bedienen, welche durch unmittelbare Bestimmung einer in irgend einer Salzlösung sich auflösenden Globulinmenge gewonnen wurden, so kann uns das Studium der Fällungstemperatur des Globulins aus dessen Salzlösungen in dieser Hinsicht einige Winke geben.

Die Wärme ist ein mächtiges Agens, welches auf den Zustand des Globulins in dessen Salzlösungen eine Wirkung ausübt, welche sich hauptsächlich durch Ausscheidung des Globulins aus diesen Lösungen kennzeichnet. Je energischer das Globulin von der Salzlösung festgehalten wird, desto höher muss offenbar die Temperatur der Ausscheidung desselben sein, oder, mit andern Worten, diejenige Lösung löst das Globulin energischer auf, deren Fällungstemperatur höher ist, und, umgekehrt: Salzlösungen, welche das Globulin wenig oder garnicht auflösen, scheiden dasselbe bei niedrigerer Temperatur aus. In der That sehen wir, dass in einer jeden der vier Salzgruppen in Tafel IV (p. n. 257) das nachfolgende Salz das Globulin energischer gelöst hält als das vorhergehende. So fällt z. B. in borsaurem Natrium (Gr. IV) das Globulin sogar beim Kochen nicht aus, während Iodnatrium (Gr. I) oder die vier ersten Glieder der III Gr. eine und dieselbe Globulinmenge bei Zimmertemperatur schwer auflösen (fällen). Betrachtet man die Salzgruppen in horizontaler Richtung, so erkennt man klar, dass es für ein jedes Salz einen Konzentrationsgrad giebt, bei welchem das Globulin am energischsten in der Lösung erhalten wird.

Zieht man ferner in Betracht, dass mit der Abnahme der Globulinmenge bei anderweitigen gleichen Bedingungen die Fällungstemperatur steigt (p. n. 260), so unterliegt keinem Zweifel, dass dasjenige Salz das Globulin besser löst, bei welchem die Fällungstemperatur höher ist, d. h. dass bei gleicher Temperatur mehr Globulin dort enthalten sein wird, wo bei gleichem Globulingehalt die Fällungstemperatur höher ist.

Löst somit die der höchsten Fällungstemperatur entsprechende Salzmenge die grösste Menge Globulin auf, so muss offenbar Ab- oder Zunahme des Salzgehalts Abnahme des Globulins nach sich ziehen: von letzterem ist in beiden Fällen je weniger vorhanden, je weniger davon, der gegebenen Temperatur entsprechend, in einer schwächeren oder stärkeren als die obenerwähnte Lösung des gegebenen Salzes gelöst bleiben kann (p. n. 257—8). Daraus folgt weiter, dass irgend eine Globulinlösung, die bei einer gewissen Temperatur gefällt wird, nicht sämtliches Globulin ausscheidet, sondern dass ein gewisser, den Bedingungen der Löslichkeit, der Temperatur und der Salzmenge entsprechender, Teil in der Lösung zurückbleibt.

Zieht man einerseits in Betracht, dass mit der Zunahme der Salzmenge, von Null an beginnend, auch die Fällungstemperatur steigt, mit andern Worten, mit dem Steigen des Salzgehalts auch mehr Globulin gelöst wird; berücksichtigt man andererseits, dass das Globulin in Wasser nicht löslich ist, und dass mit der Wasserzunahme die Fällungstemperatur fällt, d. h. die Löslichkeit des Globulins in

der gegebenen Lösung mit der Wasserzunahme abnimmt, so darf man wohl sagen, dass die Globulinmenge Gb (N. N. 41—47 p. 72), die sich in einer gewissen Salzlösung auflöst, im geraden Verhältniss zu der Salzmenge s , die in der Lösung enthalten ist, und im umgekehrten zu der Wassermenge a steht, nämlich:

$$Gb = \frac{s}{a} \dots \quad (1)$$

Diese Formel genügt allen Grössen für a , nämlich mit der Zunahme von a fällt die Löslichkeit des Globulins, so dass bei $a = \infty$, $Gb = 0$ wird, was bei der Verdünnung mit einer sehr grossen Wassermenge der Fall sein muss, und was bei einer solchen Verdünnung—bei der Dialyse (p. n. 246), wo alles Globulin ausgeschieden wird, auch der Fall ist. Die Dialysationsergebnisse stimmen auch noch in einer anderen Beziehung mit unserer Formel überein, nämlich wenn $s = 0$ ist, was, natürlich, eins und dasselbe ist, da sowohl das Nichtvorhandensein eines Salzes als auch eine sehr grosse Wassermenge Bedingungen sind, welche die Auflösung des Globulins verhindern. Von 0 an beginnend, steigt mit der Salzmenge s auch die Globulinmenge (vergl. p. n. 258—die Curve) und die Formel bleibt richtig bis zu den allerhöchsten Fällungstemperaturen, wobei die maximale Löslichkeit des Globulins für die Gruppen I und II (s. Taf. IV und die Curve p. n. 258) für $s = 0,5k$ ist! Demgemäss gestaltet sich unsere Formel für die meisten (!) Salze folgendermaassen:

$$Gb = \frac{0,5k}{a} \dots \quad (2)$$

für einen kleineren Teil derselben, nämlich für Gr. III—

$$Gb = \frac{0,1k}{a} \dots \quad (3)$$

und für Gr. IV, d. h. den kleinsten Teil der Salze,

$$Gb = \frac{0,9k}{a} \dots \quad (4)$$

Ueber diese Grenzen hinaus muss mit der Salzzunahme auch $Gb = \frac{s}{a}$ eine bedeutende Veränderung erfahren, da die Löslichkeit des Globulins bei der Vergrösserung des Salzgehalts durch irgend eine Quantität s' abnimmt und die Fällungstemperatur fällt (p. n. 258), so dass man im allgemeinen den Ausdruck $Gb = \frac{s}{s'a}$ und im besonderen für die Gruppen I und II im Moment der Sättigung

$$Gb = \frac{0,5k}{0,5ka}, \text{ für III—} \frac{0,1k}{0,9ka} \text{ und für IV—} \frac{0,9k}{0,1ka} \dots \quad (5)$$

hat, wobei immer eine positive Grösse erhalten wird, was sich auch durch Versuche bestätigt, nämlich dass vollständige Fällung auch durch Sättigung nicht erreicht werden kann.

Somit steigt für die meisten Salze (Gr. I und II) die Löslichkeit des Globulins mit dem Salzgehalt und erreicht ihr Maximum $0,5k$ entsprechend, worauf

sie aber abzunehmen beginnt und desto geringer ist, je mehr Salz die gegebene Lösung enthält. Anfangs geht die Löslichkeit mit der Salzzunahme parallel, fällt aber nach der Erreichung ihres Maximums und bildet mit der ersten so zu sagen einen Winkel, manchmal sogar einen stumpfen. Den grössten Globulingehalt besitzt die Lösung dann, wenn das Globulin in der Lösung am energischsten zurückgehalten wird; darauf beginnt aber bei der Zunahme des Salzgehalts Ausscheidung, man möchte sagen Verdrängung des Globulins aus der Lösung durch dasselbe Salz, welches das Globulin auflöst; und je höher jetzt der Salzgehalt ist, desto mehr Globulin wird verdrängt. Die maximale Löslichkeit des Globulins für die Gruppen I und II— $0,5k$ in Betracht ziehend, dürfen wir kühn annehmen, dass die Salzmenge k , die bei gewöhnlicher Temperatur sich auflösen vermag, im genannten Falle so zu sagen durch das Globulin ergänzt wird, d. h. dass die andere Hälfte $0,5k$ durch Gb ersetzt wird. Diese Grösse Gb , für die Gruppen I und II, die gewissermaassen als Aequivalent der Hälfte des Sättigungscoefficienten erscheint, bildet mit der ersten Hälfte von k die Verbindung $0,5k + Gb$, in welcher Gb allmählig durch den übrigen Teil $0,5k$ ersetzt werden kann; je mehr dieses letzteren, desto weniger Globulin ist vorhanden. In demselben Sinne kann für Gr. III die Verbindung $0,1k + Gb$ und für Gr. IV— $0,9k + Gb$ angenommen werden, wo das Globulin ebenfalls durch die bis zur Ergänzung ersetzenden Salzmengen im ersten Falle $0,9k$, im zweiten— $0,1k$ verdrängt werden kann. Bei vollständiger Sättigung war vollständige Fällung zu erwarten, doch findet eine solche, wie wir gesehen, nicht statt (p. n. 237). Ob hier ein Aequivalentkampf vor sich geht, oder der Löslichkeitscoefficient des gegebenen Salzes in Abhängigkeit von der Gegenwart des Globulins sich verändert—sind Fragen, die in Ermangelung diesbezüglicher Beobachtungen jetzt noch nicht beantwortet werden können. Anzeichen eines solchen Kampfes beobachten wir bei der Fällung des Globulins mit Ammoniumsulfat, wo, wie wir sagten (p. n. 234—5), beim Umschütteln des mit Ammoniumsulfat gesättigten Gemenges, welches zudem noch Krystalle desselben Salzes enthielt, vollständige Fällung erfolgte, während beim Stehen der Flüssigkeit das Globulin teilweise sich wieder löste, um beim Umschütteln aufs neue auszufallen u. s. w.. Dafür zeugt auch die unvollkommene Fällbarkeit des Globulins bei Sättigung mit allen übrigen Salzen.

Auch von einer anderen Seite her erhalten diese gesättigten Verbindungen des Globulins mit einem Salze $0,5k + Gb$, $0,1k + Gb$ und $0,9k + Gb$, die den höchsten Punkt des Zerfalls oder, wie man sich gewöhnlich ausdrückt, der Fällung oder „Gerinnung“ aufweisen, das Recht zu existiren. In der That, wenn wir die Beispiele der „Fällung“ von Salzglobulinlösungen über $55—60^{\circ}$ in Betracht ziehen, so trägt dieser Process im allgemeinen den Charakter einer chemischen Zersetzung; zieht man dagegen die „Fällung“ von Globulinlösungen bei niedrigeren Temperaturen in Betracht, wo übrigens die Gesetzmässigkeit der Verhältnisse dieselbe ist wie bei höheren, so wird niemand Anstand nehmen, in dem erwähnten Falle eine Erscheinung von Dissociation anzuerkennen. So finden wir bei Hammarsten zufällige Hinweise auf die Löslichkeit des beim Erwärmen auf $37^{\circ}—40^{\circ}$ mit Kochsalz gesättigten Pferdeblutserums erhaltenen Niederschlags in der Mutterlauge, sobald das Gemenge die Zimmertemperatur angenommen hat ¹⁾. Auch bei Fredericq giebt

¹⁾ Ein bei Zimmertemperatur, $17—20^{\circ}$ C., mit NaCl möglichst vollständig gesättigtes, filtrirtes Pferdeblutserum trübt sich regelmässig beim Erwärmen auf etwa $37—40^{\circ}$ C., und wenn diese mehr weniger stark getrübe Flüssigkeit dann

abgekühlt wird, klärt sie sich allmählig wieder auf. Doch löst sich dabei gewöhnlich der Niederschlag nicht absolut vollständig auf, sondern es bleibt regelmässig ein sehr geringfügiger Theil ungelöst zurück (39 p. 425).

es Angaben über die Wasserlöslichkeit eines zwischen 40° und 59° , zuweilen unter 40° , seltener über 55° , ausgeschiedenen Niederschlags aus mit Magnesiumsulfat gesättigtem Serum (N~~N~~ 48—50 p. 146). Bei Ringer (91 p. 164) finden wir interessante Angaben zu Gunsten der Löslichkeit des Globulins bei niederen Temperaturen und dessen Fällbarkeit bei höheren (nicht über 55°): eine auf angegebene Weise (p. n. 343) bereitete Lactoglobulinlösung giebt beim Erwärmen auf 30° — 40° einen Niederschlag, der beim Abkühlen der Flüssigkeit auf 0° u. s. w. verschwindet. Auch Corin & Ansiaux (11 p. 92) machten die Beobachtung, dass die durch Erhitzen erzeugten Niederschläge beim Erkalten der Flüssigkeit sich in der Mutterlauge wieder auflösten.

In der That scheidet eine gesättigte Globulinlösung in mässig concentrirter Magnesiumsulfat- oder Chlornatriumlösung, auf 40° — 45° erwärmt, einen Globulin-niederschlag aus, welcher in der Mutterlauge sich löst, sobald das Gefäss, welches das Gemenge enthält, in abgekühltes Wasser gestellt wird, oder bei Zimmertemperatur sich abkühlt. Auch wenn man feingehackte Froschmuskeln eines durch die Blutgefässe mit 0,6%-iger Chlornatriumlösung gut ausgewaschenen Frosches mit 0,6—5%-iger Kochsalzlösung übergiesst, so erhält man nacheinander Aufgüsse, welche von 37° an bis incl. 55° Niederschläge ausscheiden, die sich leicht in Salzlösungen, Säuren (Salzsäure und Schwefelsäure) und Alkalien 1‰ auflösen.

Somit wird eine Verbindung, die bei höherer Temperatur sich zersetzt, bei der Temperatur ihrer Entstehung wieder hergestellt!

Von den soeben beschriebenen Verhältnissen ausgehend, erklärt man sich leicht auch die Fälle, wenn das Globulin sich über 60° ausscheidet und wenn, wie schon bekannt, Niederschläge erhalten werden, die trotz der auf die Erwärmung folgenden Abkühlung sich in der Mutterlauge nicht mehr auflösen. Bei der Erwärmung bis über 60° Grad haben wir eigentlich zwei Prozesse vor uns, wovon der eine in der Fällung des Globulins, der andere in der Veränderung des ausgeschiedenen Niederschlags unter dem Einfluss derselben Temperatur mit dem Uebergang in den in der Mutterlauge unlöslichen Zustand, das sog. „geronnene Protein“ (79 p. 772; Kap. XVIII), besteht.

Somit sind auch hier Dissociationserscheinungen vorhanden, wobei aber einer der reagirenden Körper durch Ueberführung in den unlöslichen Zustand eliminiert wird, infolgedessen er an der Wiederherstellung der anfänglichen Verbindung nicht mehr teilnehmen kann, wenn diese auch wieder auf die anfängliche Temperatur gebracht wird.

Andererseits findet unser Gedanke eine Bestätigung auch noch in mehreren nacheinander folgenden Fällungen einer und derselben Globulinlösung beim Steigen der Temperatur.

In der That stellt der bei allmäliger Erwärmung der Globulinlösung bei einer gewissen Temperatur zuerst erscheinende Niederschlag niemals die sämmtliche in Lösung befindliche Globulinmenge vor. Hält man, sobald sich Trübung zeigt, mit Hilfe z. B. des Apparats, der auf Seite 254, Fig. 13—14 abgebildet ist, die Globulinlösung auf einer und derselben Temperaturhöhe bis zur Bildung eines Niederschlags, filtrirt dann bei entsprechender Temperatur rasch durch einen Plantamour'schen Trichter und erwärmt das Filtrat aufs neue, so gewahrt man Bildung eines Niederschlags schon bei etwas erhöhter Temperatur. Wird auch dieser Niederschlag abfiltrirt, so entsteht ein neuer, bei noch höherer Temperatur u. s. w.

Als Beispiel wollen wir einige am Ovoglobulin unter den bei der Zusammenstellung von Tafel IV (p. n. 257) vorhandenen Bedingungen, angestellte Beobachtungen anführen. Eine Globulinlösung, welche 0,1% Ammoniumsulfat enthält, giebt

6 aufeinander folgende Fällungen bei 75°, 76°, 77°, 79°, 80° und 83°; bei einem Gehalt an 0,5*k* 7 solcher Fällungen, und zwar bei 20°, 65°, 75°, 76°, 79°, 84° und 85°. Dieselbe Ovoglobulinlösung gab bei 0,9*k* Ammoniumcitrat Fällungen bei 33°, 75° und 90°; bei 0,5*k* Kaliumcitrat—bei 20°, 72° und 100°; bei 0,9*k* chromsauren Kali entstanden Fällungen bei 20°, 57° und 70°. Selbstverständlich können solche Beobachtungen nur an den niederen Gliedern einer jeden Salzgruppe in Taf. IV mit Erfolg gemacht werden, da die höheren Glieder derselben den ersten Niederschlag bei verhältnissmässig hoher Temperatur, den zweiten bei 100° und sogar höher u. s. w. ausscheiden.

In den meisten Fällen ist es auch in der Siedhitze nicht möglich alles Globulin aus dessen Salzlösungen auszuschneiden, so beständig ist die Verbindung des Salzes mit dem Globulin! Freilich muss mit der Temperaturerhöhung in einer und derselben Lösung die Globulinmenge immer geringer werden, demgemäss man im allgemeinen sagen kann, dass die Globulinmenge in einer Salzlösung im umgekehrten Verhältniss zu der Temperatur steht, so dass unsere Formel (1) sich in

$$Gb = \frac{s}{at} \dots \quad (6)$$

verwandelt: in der Lösung wird je weniger Globulin zurück gehalten, je höher die Temperatur ist. Daraus folgt klar, dass die sog. Fällungs (Gerinnungs)-temperatur des Globulins in weiten Grenzen schwankt, und dass kein Grund vorhanden ist, diese Temperatur für irgend eins der Globulinpräparate für charakteristisch zu halten.

Giebt man einmal chemische Bindung des Globulins mit einem Salze zu, so ist es, wie mir scheint, folgerichtig anzunehmen, dass eine Vergrösserung des Salzgehaltes im Vergleich zu den Mengen (für die Gruppen I und II—0,5*k* für Gr. III—0,1*k* und für Gr. IV—0,9), welche das Globulin am besten zu lösen vermögen, es möglich macht das Globulin aus dessen Verbindung mit dem Salze zu verdrängen, und dass diese Verdrängung durch Temperaturerhöhung gefördert wird!. In diesen letzten Fällen wird die Abhängigkeit der Globulinmenge von der Menge des Salzes und der Temperatur sich ungefähr folgendermassen ausdrücken lassen:

$$Gb = \frac{0,5k (0,1k \text{ oder } 0,9k)}{as't} \dots \quad (7)$$

Aber auch diesem gemäss kann die Erhöhung der Temperatur bis zum Siedepunkt der Lösung die vollständige Ausscheidung des Globulins sogar bei $s' = 0,5k, 0,9k$, oder 0,1*k*, d. h. bei Sättigung der Lösung mit dem entsprechenden Salze, nicht garantiren. Ist das Band zwischen dem Globulin und dem Salz wirklich so stark?! Wie dem auch sei, mehr oder weniger vollständige Fällung kann erreicht werden, wenn man die Sättigung der Flüssigkeit bei erhöhter Temperatur oder, als äusserste Grenze, beim Kochen vornimmt. Indem wir zugleich mit der Temperaturerhöhung den Salzgehalt der Lösung vergrössern, fördern wir die Bedingungen für die Verdrängung des Globulins aus dessen Salzlösungen. Wenn auch nicht an reinem Globulin, so doch an verschiedenen Derivaten desselben ist längst bemerkt (N. 68—74 p. 49) worden, dass Sättigung einer proteinhaltigen Flüssigkeit mit einem Salze beim Kochen Fällung auch noch dort bewirkt, wo einfaches Kochen oder auch Sättigung mit dem Salze bei Zimmertemperatur eine solche nicht bewirkten. Die

Ausscheidung des Globulins bei Zimmertemperatur durch Sättigung mit einem Salz kann als ein besonderer Fall der von uns studirten Dissociationserscheinungen in Salzglobulinlösungen, nämlich als der verhältnissmässig selten beobachtete Fall betrachtet werden, wo uns die Möglichkeit geboten ist, Temperaturerhöhung durch Vergrösserung der Salzmenge zu ersetzen. Indem wir auf diese Weise die Menge des Salzes vergrössern, wenden wir so zu sagen das Gesetz des Masseneinflusses an, auf Grund dessen wir die Dissociationstemperatur in Bezug auf das Globulin bis zur Zimmertemperatur herabsetzen; dabei büssen auch die erhaltenen Producte—die Globulinniederschläge—die Fähigkeit nicht ein, Verbindungen mit Salzen einzugehen, sobald der Einfluss der überschüssigen Salzmenge, z. B. durch Verdünnung mit Wasser, beseitigt ist, da die Globulinniederschläge unter 60° , der Temperatur, bei welcher das frische typische Globulin sich zersetzt (79 p. 772; Kap. XVIII), erhalten wurden, wobei die Niederschläge im trocknen Zustand die Fähigkeit behielten, sich noch nach Jahren aufzulösen.

Die beste Bestätigung des Gesagten finden wir in Galeotti's (25 p. 492 und 26 p. 461) Arbeit, obgleich der Autor seine Beobachtungen nicht an reinem Globulin sondern an Hühnereiweiss anstellte, worüber Näheres in Kap. XII, über die Verbindungen des Globulins mit Alkalien (79 p. 486), mitgeteilt werden soll.

Galeotti (25 p. 461) bestimmt die Eiweiss- und Ammoniumsulfatmengen, welche bei der allmäligen Ausfällung von Eiweisslösungen mit diesem Salz einerseits gelöst bleiben, andererseits ausgefällt werden. Die Resultate sind graphisch dargestellt (25 p. 492 und 26 p. 464), und aus den Resultaten ist der Schluss gezogen, dass es sich bei der allmäligen Ausfällung des Eiweisses nicht um eine fractionirte Fällung verschiedener Eiweisskörper, sondern um eine regelmässige Abscheidung einer unlöslichen Phase desselben Eiweisskörpers durch die höhere Salzconcentration handelt. Mischt man Eieralbuminlösungen mit bestimmten Mengen einer Ammoniumsulfatlösung, so entstehen mitunter die Niederschläge nicht sofort sondern erst nach einiger Zeit. Für die hier in Betracht kommenden Concentrationen stellte Galeotti eine Isotherme aus, so dass man also künftig für jede Concentrationsänderung des Systems: Eiereiweiss, Ammoniumsulfat und Wasser für die Temperaturen $14-16^{\circ}$ wird vorausbestimmen können, ob und wieviel Eiweiss ausfallen und ob es sofort oder erst nach einiger Zeit sich abscheiden wird. Solche Niederschläge stellen eigentlich keine bestimmten Verbindungen des Globulins mit Salzen vor, sondern können mechanisch verschiedene Mengen des Salzes zurückhalten, da im gegebenen Fall die Globulinniederschläge nichts anderes als Eliminationsproducte sind. Dies bestätigen auch Galeotti's Beobachtungen (26 p. 463), welche gezeigt haben, dass die durch Ammoniumsulfat erzeugten Niederschläge beinahe ganz frei von diesem Salze sein können.

Das hier Dargelegte giebt eine gewisse Richtung unserem Urtheil über die Bedeutung der Sättigung von Salzglobulinlösungen mit Salzen. Von Fourcroy (p. n. 237) und Virchow (p. n. 234—5) an erklärten die Autoren die Fällung durch Salze dadurch, dass den Globulinlösungen Wasser entzogen wird. Neuerdings sprach Nasse (85 p. 504) sich dahin aus, dass eine solche Wirkung des Salzes nicht bewiesen sei; Hofmeister (58 p. 8 und folg.) dagegen bestätigt die wasserentziehende Wirkung der Salze im gegebenen Fall. Nasse's und Hofmeister's Beobachtungen führen wir nicht an, da dieselben nicht an reinem Globulin angestellt wurden.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass, wenn man es für möglich hält die Existenz eines Salzglobulins, als einer besondern Verbindung von Salz und Globulin, anzuerkennen, man auch gezwungen ist zuzugeben, dass die Anzahl solcher

Verbindungen eine unbegrenzte ist und ungefähr folgendermaassen ausgedrückt werden kann:

$$Gb + k \left(\frac{1}{n} + \dots + 1 \right), \quad (8)$$

wo k den Löslichkeitscoefficienten irgend eines der von uns untersuchten Salze (Taf. IV), $\frac{1}{n}$ — den kleinsten Bruch—d. h. die kleinste Grösse für k , die irgend eine Globulinmenge in Lösung zu erhalten vermag, bedeutet.

Ohne die Löslichkeit des Globulins in Abhängigkeit von dessen innerer Structur (79 p. 772 Kap. XVII) vorläufig in Erwägung zu ziehen, dürfen wir sagen, dass dem höchsten Globulingehalt die gesättigten Verbindungen, je nach der Salzart, $Gb + 0,5k$, $Gb + 0,1k$ und $Gb + 0,9k$ (p. n. 264) entsprechen, weshalb wir dieselben auch Grenzverbindungen genannt haben (ib.).

Im trocknen Zustande hält sich Salzglobulin ziemlich lange, besonders bei Gegenwart einer genügenden Salzmenge; bei ungenügendem Salzgehalt sowie in allen Fällen beim Erwärmen über 60° Grad zersetzt sich die Verbindung, und es wird bei dem Versuch, das Präparat in Wasser aufzulösen, nur das Salz aus demselben ausgelaugt. Wie schon gesagt, findet Zersetzung auch in wässerigen Lösungen beim Erwärmen derselben über 60° statt.

Salzglobulin bereitet man, indem man Globulin, welches nach irgend einer in den zehn ersten Kap. dieses Werkes beschriebenen Methode erhalten wurde, in einer Salzlösung auflöst und dann bei gewöhnlicher Temperatur entweder über Schwefelsäure oder in dem oben beschriebenen Luftbade (p. n. 261, Fig. 18) trocknet.

L I T E R A T U R.

- 1) **Arthus**.—Arch. de physiol. 1893, f. 5. 2) **Bardach**.—Sitzungsber. Wien. 1897, Bd. 106. 3) **Baumhauer**.—Journ. f. Prakt. Chem. 1848, Bd. 45. 4) **Berzelius**.—Lehrbuch der Chemie & c. 4. Aufl. Dresden & Leipzig. 1840, Bd. 9. 5) **Botkin**.—Arch. Virchow's. 1860, Bd. 20. 6) **Brücke**.—Ann. Pogg. 1843, Bd. 58. 7) **Id.**—Arch. Virchow's. 1857, Bd. 12. 8) **Cahn**.—Zeitschr. physiol. Chem. 1881, Bd. 5. 9) **Chittenden & Wickoff-Cummins**.—Journ. of Physiol. 1887, Bd. 8. 10) **Clautriau**.—Rev. scientif. 1893, t. 51. 11) **Corin & Ansiaux**.—Jahrber. Maly. 1892, Bd. 22. 12) **Denis**. Essai sur l'application de la chimie & c. Paris. 1838. 13) **Id.**—Démonstration sur l'albumine & c. Commercy. 1839. 14) **Id.**—Etudes chimiques, physiologiques & c. Commercy. 1842. 15) **Id.**—Nouvelles études chimiques & c. Paris. 1856. 16) **Id.**—Mémoires sur le sang & c. Paris. 1859. 17) **Desaga**.—Preis-Verzeichniss mechanischer Werkstätten. Heidelberg. 1888. Aufl. 9. 18) **Duclaux**.—Ann. Pasteur. 1903, t. 7. 19) **Dumas & Prévost**.—Arch. deutsch. Meckel's. 1823. Bd. 8. 20) **Dutrochet**.—Ann. Pogg. 1827, Bd. 11. 21) **Id.**—Mémoires pour servir à l'histoire anatomique & physiologique des végétaux et des animaux. Paris. 1837, t. 1. 22) **Eichwald**.—Beiträge zur Chemie der gewebebildenden Substanzen & c. Berlin. 1873. 23) **Fourcroy**.—Système des connaissances chimiques & c. Paris. An. IX (1801), t. 9. 24) **Fredericq**.—Recherches sur la constitution du plasma sanguin. Gand. & Paris. 1878. 25) **Galeotti**.—Zeitschr. physiol. Chemie. 1903—4, Bd. 40. 26) **Id.**—Ib. 1905, Bd. 44. 27) **Gamblee**.—A Text Book of the Physiological Chemistry & c. London. 1880, vol. 1. 28) **Gautier**.—Des matières albuminoïdes. Paris. 1865. 29) **Id.**—Comp. rend. 1874, t. 79. 30) **Gobley**.—Journ. de pharm. 1846, t. 9. 31) **Graham**.—Ann. Liebig's. 1862, Bd.

121. 32) **Haas**.—Jahrber. Maly's. 1876. Bd. 6. 33) **Halliburton**.—Journ. of Physiol. 1884, v. 5. 34) **Id.**—Ib. 1887, v. 8. 35) **Id.**—Proceed. London. 1888, v. 44. 36) **Id.** & **Friend**.—Journ. of Physiol. 1889, v. 10. 37) **Halphen**.—Jahrber. Maly's. 1898. Bd. 28. 38) **Hammarsten**.—Ib. 1876, Bd. 4. 39) **Id.**—Arch. Pflüger's. 1878, Bd. 19. 40) **Id.**—Ib. 1878, Bd. 18. 41) **Id.**—Ib. 1879, Bd. 19. 42) **Id.**—Ib. 1880, Bd. 22. 43) **Id.**—Ib. 1882, Bd. 30. 44) **Id.**—Zeitschr. physiol. Chemie. 1883—4, Bd. 8. 45) **Id.**—Ib. 1885, Bd. 9. 46) **Harnack**.—Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 1889. Jahrg. 22. 47) **Haycraft**.—Centrbl. f. Physiol. 1890, Bd. 4. 48) **Id.** & **Duggan**.—Ib. 1889, Bd. 3. 49) **Hayem**.—Jahrber. Maly's. 1895, Bd. 25. 50) **Hewlett**.—Journ. of Physiol. 1892, v. 13. 51) **Hewson**.—Experimental Inquiries & c. London. 1780, 3 edit. 52) **Heynsius**.—Arch. Pflüger's. 1869, Bd. 2. 53) **Id.**—Ib. 1874, Bd. 9. 54) **Id.**—Ib. 1875, Bd. 11. 55) **Id.**—Ib. 1876, Bd. 12. 56) **Id.**—Ib. 1884, Bd. 34. 57) **Hofmeister**.—Arch. Klebs-Naunyn. 1887—8, Bd. 24. 58) **Id.**—Ib. 1889, Bd. 25. 59) **Hoppe**.—Arch. Virchow's. 1856, Bd. 9. 60) **Id.**—Ib. 1857, Bd. 11. 61) **Id.**—Anleitung zur pathologisch-chemischen Analyse & c. Berlin. 1858, 1 Aufl. 62) **Hoppe-Seyler**.—Physiologische Chemie. Berlin. 1877. 63) **Hougardy**.—Arch. de biologie. 1902, t. 18. 64) **Huizigna**.—Arch. Pflüger's. 1875. Bd. 11. 65) **Kauder**.—Arch. Klebs-Naunyn. 1886, Bd. 20. 66) **Kowalewsky**.—St.-Petersburger med. Wochenschrift. 1887. Jahrg. 12. 67) **Krukenberg**.—Grundriss der med.-chemisch. Analyse. Heidelberg. 1884. 68) **Kühne**.—Lehrbuch d. physiol. Chemie. Berlin. 1866—68. 69) **Laptschinsky**.—Sitzungsb. Wien. 1877. Abt. 3, Bd. 76. 70) **Lehmann**.—Lehrb. d. physiol. Chemie. Leipzig. 1850, Bd. 2. 71) **Lewith**.—Arch. Klebs-Naunyn. 1887—88. 72) **Limburg**.—Zeitschr. physiol. Chemie. 1889, Bd. 12. 73) **Marcus**.—Ib. 1899, Bd. 28. 74) **Mendelejew**. (Менделѣевъ).—Изслѣдование водныхъ растворовъ по удѣльному вѣсу. Спб. 1887. 74-a) **Michailoff** (Михайловъ).—О студенистомъ состояніи бѣлковъ. Спб. 1888. 75) **Mitscherlich**.—Ann. Pogg. 1837, Bd. 40. 76) **Mohr**.—Zeitschr. analyt. Chemie. 1866, Jahrg. 5. 77) **Mörner**.—Zeitschr. physiol. Chemie. 1894, Bd. 18. 78) **Morochowetz** (Мороховецъ).—Врачъ. 1884, №№ 19 и 20. 79) **Id.**—Единство протейновыхъ тѣлъ, т. I, ч. 1. гл. XI. Отношеніе глобулина къ солямъ. Москва. 1892. 80) **Id.** & **Domanow** (Домановъ).—Труды московск. физiol. Лабора. 1890, т. 2. Appareils & instruments à l'usage des physiologistes de Moscou. 1893. 81) **Müller**.—Journ. prakt. Chemie. 1863, Bd. 88. 82) **Id.**—Ib. 1863, Bd. 90. 83) **Id.**—Ib. 1868, Bd. 103. 84) **Nasse**.—Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. 1842, Bd. 1. 85) **Nasse, Otto**.—Arch. Pflüger's. 1887, Bd. 41. 86) **Otto**.—Prager med. Wochenschr. 1884, Jahrg. 9. 87) **Parmentier & Deyeux**.—Précis d'expériences et observations sur les différentes espèces de lait & c. Strassburg & Paris. 1798. 87-a) **Patein**.—Comp. rend. biol. 1906, t. 60. 88) **Pauli**.—Arch. Pflüger's. 1899, Bd. 78. 89) **Pinkus**.—Journ. of Physiol. 1901—2, v. 27. 90) **Ramsden**.—Ib. 1903, v. 14. 91) **Ringer**.—Ib. 1891, v. 12. 92) **Id.**—Ib. 1892, v. 13. 93) **Id.** & **Sainsbury**.—Ib. 1891, v. 12. 94) **Scheele**.—Die neuesten Entdeckungen in der Chemie, gesam. von Grell. 1783, t. 8. 95) **Schmidt**.—Arch. du Bois. 1862. 96) **Id.**—Beiträge zur Anatomie & Physiologie als Festgabe Carl Ludwig zum 15 Oct. 1874. 97) **Id.**—Arch. Pflüger's. 1875, Bd. 11. 98) **Sebelien**.—Zeitschr. physiol. Chem. 1885, Bd. 9. 99) **Spiro**.—Zeitschr. physiol. Chem. 1900, Bd. 30. 100) **Starke**.—Jahrber. 1880, Bd. 11. 101) **Id.**—Ib. 1897, Bd. 27. 102) **Storch**.—Sitzungsber. Wien. 1897, Abt. III. Bd. 106. 103) **Struve**.—Journ. f. prakt. Chemie. 1883, Bd. 27. 104) **Varenne**.—Comp. rend. 1886, t. 102. 105-a) **Id.**—Bull. Soc. chim. 1886. t. 45. 106) **Virchow**.—Arch. Virchow's. 1854, Bd. 6. 107) **Weyl**.—Zeitschr. physiol. Chem. 1877—8, Bd. 1. 108) **Wittich**.—Journ. f. prakt. Chemie. 1854, Bd. 61. 109) **Id.**—Centrbl. f. med. Chem. 1864, Jahrg. 2. 110) **Zahn**.—Arch. Pflüger's. 1870, Bd. 3. 111) **Zimmermann**.—Wochenschrift f. d. gesam. Heilkunde & c. 1843.