ist ¹⁾. Das Verhalten dieses Neutralisationspräparates zu gerinnbaren und gerinnenden Flüssigkeiten zu prüfen, ist eine der Aufgaben, welche ich mir für die nächste Zukunft gestellt habe.

**Bemerkungen zu Olof Hammarsten's Abhandlung:
Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung.**

(Nova acta Reg. soc. scient. Upsaliensis. Ser. III, Vol. X, 1. Separatabdruck.
Upsala 1875. Ed. Berling.)

Von

Prof. **Alexander Schmidt** zu Dorpat.

Diese vor einigen Monaten erschienene Arbeit ist mir insofern erfreulich gewesen, als sie die erste grössere ist, welche sich ganz auf den Boden der von mir seit Jahren gesammelten Thatsachen stellt, womit jedenfalls die Erkenntniss ausgesprochen ist, dass dieselben Wahrheit enthalten und den Weg weisen, der zur Einsicht in das Wesen der Faserstoffgerinnung führt. Hammarsten anerkennt die thatsächliche von mir gefundene Beziehung der beiden Globulinsubstanzen zur Fibringerinnung, er anerkennt ferner den hierbei obwaltenden Unterschied zwischen beiden, der mich als ersten veranlasste beide Stoffe als von einander verschiedene aufzufassen, er arbeitet wie ich mit denselben, resp. mit ihren natürlichen und künstlichen Lösungen, ja er will sogar eine Methode gefunden haben, den einen dieser Stoffe, die fibrinogene Substanz, deren in grösseren Mengen habhaft zu werden mit Schwierigkeiten verknüpft ist, aus dem Blutplasma rein darzustellen, was ich für sehr wünschenswerth, aber bis jetzt für unmöglich gehalten habe; er anerkennt das Fibrinferment und benutzt die nach meinen Angaben dargestellten Lösungen desselben. Er theilt ferner die von ihm benutzten Transsudate in Betreff ihrer Beziehung zur Faserstoffgerinnung genau in dieselben Kategorien

1) A. a. O. I. Abth. p. 180 ff.

ein wie ich, er anerkennt die Thatsache der Mitwirkung des Hämoglobins bei der Faserstoffgerinnung u. s. w. Bei dieser Gemeinsamkeit der Grundlagen musste ein ungestörtes Mit- und Nebeneinanderarbeiten zu gleichem Ziele sich um so leichter ergeben, als sie ein weites Feld darstellten, auf welchem jeder von uns hinreichend zu thun fand.

In der That freute ich mich beim Ueberblicken der Inhaltsübersicht auf den Inhalt. Gewisse Verschiedenheiten der Auffassung, die mir schon dort entgegenblickten, erschienen mir, der ich noch kürzlich in der Lage gewesen bin, die allerwichtigsten und allerunzweifelhaftesten der von mir gefundenen Thatsachen fast 3 Lustra nach ihrer Auffindung, gegen ungerechtfertigte Angriffe vertheidigen zu müssen, als nebensächlich, jedenfalls als solche, welche eine Verständigung nicht ausschliessen. Aber beim Lesen der Arbeit sollte ich Dinge sehen, die ich nicht erwartet hatte.

Durch ein mir unbegreifliches, jedenfalls aber sehr unglückliches Missverständniss verleitet, hat Hammarsten einen Widerspruch gegen mich erzeugt, der in Gestalt einer immer wiederkehrenden Polemik die ganze Arbeit durchzieht, und in dem nicht eingeweihten Leser jedenfalls den Eindruck der Gemeinsamkeit unserer Grundlagen verwischen muss. Ich rede von einem Missverständniss, weil ich das, was Hammarsten mich sagen lässt, und wogegen er nicht müde wird seine Waffen zu kehren, niemals gesagt habe.

Hammarsten lässt mich folgende Gerinnungstheorie aufstellen: Der Faserstoff entsteht durch eine chemische Verbindung zweier Eiweisskörper, der fibrinoplastischen und der fibrinogenen Substanz, welche unter Mitwirkung eines Fermentes zu Stande kommt. Im Verlaufe seiner Arbeit bezeichnet er, indem er meine Auffassung damit decken will, den Faserstoff vielfach einfach als chemische Verbindung zwischen dem Paraglobulin und dem Fibrinogen.

Gegen diese Theorie kämpft Hammarsten unablässig; jede Versuchsreihe, die er durchführt, giebt ihm Gelegenheit diesen Kampf immer wieder zu erneuern, fast jede Beobachtung, die er macht, richtige und falsche, wird, auch wenn ihr nicht die geringste Feindseligkeit gegen die meinigen innewohnt, in seiner Hand zur Waffe, welche er gegen mich schwingt.

Ich frage aber: wo und wann habe ich eine solche Gerinnungstheorie aufgestellt? Hammarsten verknüpft einfach und will-

kürlich eine frühere Gerinnungstheorie von mir, die ich bei Entdeckung des Fibrinfermentes sofort als unzulänglich erkannte und deshalb gänzlich fallen liess, mit eben dieser Thatsache des Fibrinfermentes und was dabei zu Tage kommt nennt er meine jetzige Gerinnungstheorie. Ich habe aber, seit ich das Fibrinferment kenne, überhaupt keine Gerinnungstheorie aufgestellt, sondern ich habe nur Material gesammelt zu einer solchen.

Ich sehe mich genöthigt einen Satz aus meiner vor bald vier Jahren erschienenen Arbeit über das Fibrinferment, auf welche sich Hammarsten bezieht, hier zu reproduciren. Nachdem ich diejenigen Eigenschaften aufgeführt, welche mich veranlassten den von mir gefundenen Körper für ein Ferment anzusehen, sage ich weiter:

»Ich glaube, dass diese Gründe mich berechtigen von einem Fibrinferment zu sprechen. Welcher Art aber der Fermentationsprocess selbst ist, welchen Spaltungen resp. Verbindungen die beiden Fibringeneratoren bei der Fibrinbildung unterliegen, darüber wage ich keinerlei bestimmte Aussagen zu machen. Vielleicht handelt es sich um ein durch das Ferment bewirktes Zusammentreten zweier verschiedener Eiweissmoleküle unter Wasseraustritt resp. unter Wasseraufnahme.«

Ist das nicht deutlich genug? Wo ist hier die Spur jener plötzlich in Hammarsten's Arbeit mit allem Geräusch der Positivität unter meinem Namen auftretenden Gerinnungstheorie. Selbst der Schlusssatz, der mit derselben noch die grösste Aehnlichkeit aufweist, enthält doch wieder ganz etwas Anderes und stellt nichts dar als eine Vermuthung, die ich ihrem Schicksale preisgab.

Es ist klar, dass Alles was ich später über die Faserstoffgerinnung aussage unter dem Lichte dieses Satzes, der nur die Ueberzeugung ausdrückt, dass der Faserstoff einem Fermentationsprocesse seine Entstehung verdankt, und dass jene beiden Eiweisskörper das Substrat desselben darstellen, betrachtet werden musste. So, wenn ich später, was übrigens meines Wissens nur einmal vorkommt¹⁾, der Kürze halber von einem Zusammentreten der beiden Eiweisskörper spreche und zwar unmittelbar nachdem ich gesagt: »jedenfalls bilden jene beiden Körper das stoffliche Material, aus welchem der Faserstoff entsteht.« So auch, wenn ich in Folge

1) Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. D. Arch. Bd. VI, p. 455.

der Beobachtung, dass nach beendeter Gerinnung die Flüssigkeit stets fibrinoplastische Substanz in Lösung enthält, von einem faserstoffbildenden Summanden der fibrinoplastischen Substanz spreche, ein Ausdruck, den Hammarsten gleichfalls in seiner Weise gegen mich deutet. In Bezug auf das, was möglicherweise zwischen den beiden Fibringeneratoren und dem Faserstoff liegt, ist hiermit nichts präjudicirt, und ich hatte keine Namen für Dinge, welche ich nicht kenne. Durfte etwa Liebig nicht sagen, dass Dextrin und Zucker zusammentreten zur Erzeugung von Alkohol, durfte er nicht von einem alkoholbildenden Summanden des Dextrins neben dem Zucker sprechen, und hätte er damit gesagt, dass die Alkoholbildung in einer unter Mitwirkung der Hefe stattfindenden Verbindung des Zuckers mit Dextrin besteht.

Auch in meinen neueren mittlerweile erschienenen Arbeiten wird Hammarsten nichts finden, was der von ihm mir unterstellten Gerinnungstheorie ähnlich sieht, sie erstreben nur meine Ueberzeugung, dass beide sog. Fibringeneratoren und nicht blos der eine derselben in irgend einer genetischen Beziehung zum Faserstoff stehen, durch weitere Beweise zu erhärten. Ob mir dieser Beweis gelungen, ist eine andere Frage; die Thatsache der Einwirkung der fibrinoplastischen Substanz auf die Faserstoffgerinnung wird auch von Hammarsten für unzweifelhaft erklärt. Wenn ihn seine Wahrnehmungen zu einer von der meinigen abweichenden Deutung dieser Thatsache geführt hatten, so war es sein Recht, dieser Deutung in seiner Arbeit Ausdruck zu geben und die meinige zu bekämpfen. Wozu aber eine gegenstandslose Polemik beginnen, zu welcher Hammarsten sich selbst erst das Phantom schaffen musste. Dieser Widerspruch fliesst nicht natürlich aus unseren Arbeiten, er ist künstlich erzeugt; ich glaube mich aber so ausgedrückt und so gehalten zu haben, dass Niemand, der eine neue Gerinnungstheorie aufstellt, die Lebensfähigkeit derselben resp. sein Verdienst, erst durch einen Krieg a tout prix gegen mich zu beweisen braucht, vorausgesetzt, dass er die von mir gefundenen Thatsachen anerkennt, und das thut ja Hammarsten, selbst in Betreff der Einwirkung der fibrinoplastischen Substanz auf die Faserstoffgerinnung. Ich persönlich hätte, wenn es Hammarsten gelungen wäre, mich in Hinsicht auf diesen letzteren Punkt eines Besseren zu belehren, mich über diesen meinen Irrthum getröstet in dem Bewusstsein, dass

meine Arbeiten noch manches Andere enthielten, was auch bei meinem Gegner Aufnahme gefunden hat.

Doch ich will zum Sachlichen übergehen. Erklärtermaassen betrifft die Aufgabe, welche Hammarsten sich in der vorliegenden Arbeit gestellt, vorzugsweise die Frage: in welcher Weise kommt die unzweifelhafte Einwirkung der fibrinoplastischen Substanz auf die Faserstoffgerinnung zu Stande? Das Resultat ist: die fibrinoplastische Substanz ist kein wesentlicher Factor der Faserstoffgerinnung, sondern ein zufälliger, der, wenn er vorhanden ist, dieselbe zwar beeinflusst, indem mehr Faserstoff ausgeschieden wird als ohne ihn, der aber an sich entbehrlich ist; die Gerinnung besteht in der durch das Fibrinferment bewirkten Umwandlung der fibrinogenen Substanz in Faserstoff. Den factischen Einfluss der fibrinoplastischen Substanz auf die Gerinnung erklärt er aus ihrer Affinität zu den fibrinlösenden Stoffen, vermöge welcher sie dieselben dem durch das Ferment erzeugten Umwandlungsproduct der fibrinogenen Substanz (lösliches Fibrin nach H.), welches durch jene Stoffe zum grossen Theil in Lösung zurückgehalten wird, entzieht und dadurch die Masse des Ausgeschiedenen vermehrt.

Indem ich mir vorbehalte, auf diesen Versuch, die Wirkungsweise der fibrinoplastischen Substanz zu erklären, am Schlusse zurückzukommen, will ich die Beweise beleuchten, welche Hammarsten für die Entbehrlichkeit derselben bei der Faserstoffgerinnung beibringt.

1) Er sucht die Beweiskraft meiner Wägungsversuche zu schwächen, indem er zeigt, dass andere unter einander heterogene und der fibrinoplastischen Substanz ferne liegende Einwirkungen denselben Einfluss auf das Faserstoffgewicht haben, wie ich ihn der letzteren zuschreibe.

2) Er stellt angeblich aus Pferdeblutplasma die fibrinogene Substanz rein dar und findet, dass dieselbe mit einer »paraglobulin-freien« Fermentlösung Faserstoff liefert.

Ich wende mich zuerst zu Punct 2, weil, wenn Hammarsten wirklich bewiesen, dass ihm die Trennung der fibrinogenen Substanz von der fibrinoplastischen gelungen, eine weitere Meinungsverschiedenheit nicht mehr möglich wäre, Andererseits fallen aber auch mit diesem Beweise ganze Kapitel, welche aus ihm allein ihre Kraft ziehen. Es ist mir ganz unmöglich, auf eine detaillirte Widerlegung aller Consequenzen H.'s mich einzulassen, besonders kann ich nicht

den Versuch machen wollen zu zeigen, wie alle seine Beobachtungen ohne Zwang sich mit den meinigen und mit meinen Anschauungen vereinigen lassen, wie er dies von seinem Standpunkte aus mit meinen Versuchen und Beobachtungen gethan.

1) Hammersten's reine fibrinogene Substanz aus Blutplasma. Wir wollen also, wie Hammarsten, von der Voraussetzung ausgehen, im Plasma existire die fibrinoplastische Substanz neben der fibrinogenen und uns fragen, wie trennt er die letztere von der ersteren, und wie beweist er, dass ihm die Trennung gelungen?

Hammarsten fängt Pferdeblut in $\frac{1}{4}$ Vol. gesättigter schwefelsaurer Magnesialösung auf, trennt einige Tage später das Plasma von den Blutkörperchen durch Filtriren, fällt das erstere mit dem gleichen Volum gesättigter Kochsalzlösung, löst den abfiltrirten und zwischen Fliesspapier ausgepressten Niederschlag in verdünnter Kochsalzlösung, fällt wieder mit concentrirter u. s. w. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Manipulation soll die Reindarstellung des Fibrinogens gelungen sein. Die salzige Lösung der Substanz gerinnt nicht spontan, wohl aber bei Zusatz einer reinen Lösung von Fibrinferment. Durchleiten von Kohlensäure bewirkt eine Trübung; das Filtrat aber bleibt gerinnungsfähig wie früher. Bei mehr als dreimaliger Ausübung jener Manipulation verliert die Substanz ihre Gerinnungsfähigkeit, so dass ihre Lösung durch das Fibrinferment, selbst bei Zusatz von fibrinoplastischer Substanz nicht mehr coagulirt wird. Es kann also auch nach Hammarsten der Verlust der Gerinnungsfähigkeit nicht etwa dadurch veranlasst sein, dass erst durch eine mehr als dreimalige Wiederholung der Fällung und Wiederauflösung die fibrinoplastische Substanz ganz entfernt wird, sondern er liegt an einer durch die Darstellungsmethode selbst bewirkten Veränderung der fibrinogenen Substanz (womit ich was diese Substanz betrifft ganz einverstanden bin).

Es ist kaum glaublich, dass dies eine Methode darstellen soll zur Trennung zweier Körper von einander, welche, wie in allen übrigen chemischen Beziehungen, so auch darin mit einander übereinstimmen, dass beide durch concentrirte Kochsalzlösungen gefällt und durch verdünnte gelöst werden. Wie ist es möglich, dass Hammarsten diese Uebereinstimmung entgangen ist, da er doch an einer anderen gegen mich gerichteten Stelle (S. 117), auf deren Widerlegung, da sie nicht hierher gehört, ich mich nicht einlassen

will, den mir längst bekannten Satz aufstellt: »wir kennen nämlich noch kein Fällungsmittel, welches nur das Paraglobulin, aber nicht das Fibrinogen niederschlägt.«

Diese von Eichwald stammende Methode basirt auf der Annahme des ungleichen Verhaltens der beiden Globuline gegen gesättigte Kochsalzlösungen. Als einziger Grund für diese Annahme wird angegeben, dass Serum oder eine Lösung der fibrinoplastischen Substanz in Kochsalz von dem gleichen Volum gesättigter Kochsalzlösung nicht gefällt wird, während in dem Blutplasma dadurch ein reichlicher Niederschlag erzeugt wird. Ist nun deshalb der Schluss berechtigt, dass der letztere nur aus Fibrinogen besteht? Hammarsten scheint es doch bekannt zu sein, dass die fibrinoplastische Substanz im Allgemeinen durch concentrirte Kochsalzlösung fällbar ist, denn er vermeidet grössere Salzzusätze zum Plasma, weil er fürchtet, dadurch auch das Paraglobulin mit niederschlagen (S. 56). War es nicht denkbar, dass die fibrinoplastische Substanz im Plasma leichter fällbar ist als im Serum, weil sie dort sich vielleicht unter anderen die Fällung erleichternden Bedingungen gelöst befindet, und lag es nicht noch näher, daran zu denken, dass das Plasma in Bezug auf die in ihren chemischen Verhalten so übereinstimmenden Globulinsubstanzen viel reicher ist als das Serum, weil die ganze Masse des Faserstoffes in der Gestalt dieser Substanzen in ihm noch enthalten ist? In der diesen Bemerkungen vorausgehenden Abhandlung habe ich bereits angegeben, dass man im Serum auch mit dem gleichen Volum concentrirter Kochsalzlösung einen Niederschlag von fibrinoplastischer Substanz erhält, sobald man den Gehalt des Serums an dieser Substanz vergrössert.

Es verdient doch einen Vorwurf, das Hammarsten, bevor er an das Gemenge im Blutplasma ging, nicht das Verhalten der getrennten Substanzen, wie sie ihm im Blutserum und in passenden Transsudaten sich darboten, gegen concentrirte und verdünnte Kochsalzlösungen prüfte. In Betreff der fibrinoplastischen Substanz beruhigt er sich mit der Erfahrung, dass sie durch das gleiche Volum Kochsalz nicht gefällt wird, was nicht einmal immer der Fall ist, namentlich nicht in concentrirten künstlichen Lösungen dieser Substanz resp. in Blutserum, welchem $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{4}$ schwefelsaurer Magnesia zugesetzt worden. Die Transsudate werden mit dem Bemerkten abgethan, dass die aus ihnen gewonnenen Fibrinogenmengen meist zu klein sind, so dass sie höchstens zu einigen qualitativen

Versuchen genügen. Als wenn es hier nicht ganz zuerst auf solche qualitative Versuche ankam! Er hätte aber gefunden, dass zur Fällung der Transsudate noch viel grössere Kochsalzmengen erforderlich sind als zu der des Serums, was sich aus ihrer bedeutend grösseren Globulinarmuth erklärt, was aber, sobald man das Serum nicht weiter berücksichtigt, im Sinne Hammarsten's nun wieder zum entgegengesetzten Schlusse führt, dass nämlich der durch concentrirte Kochsalzlösung im Plasma erzeugte Niederschlag resp. Hammarsten's Fibrinogen, aus fibrinoplastischer Substanz bestehen müsse, da die fibrinogene aus ihren natürlichen Lösungen durch das gleiche Volum concentrirter Kochsalzlösung nicht gefällt wird.

Hammarsten selbst kann sich des Zweifels nicht entschlagen, dass es mit der Reinheit seiner Fibrinogenlösungen nicht so ganz sicher bestellt sei (p. 41) und er variirt daher sein Verfahren. Er löst die mit NaCl-Saturation gefällte Substanz nicht in 6—8% NaCl-Sobustion, sondern in destillirtem Wasser durch Vermittelung des von der Substanz eingeschlossenen Kochsalzes und fällt dann mit gesättigter Lösung dieses Salzes. »Unter diesen Verhältnissen«, sagt er, »wird das Paraglobulin nicht gefällt und der Niederschlag ist also wahrscheinlich als paraglobulinfrei anzusehen.« Warum der innere Widerspruch in diesem Satze, und warum soll das Paraglobulin unter diesen Verhältnissen nicht gefällt werden? was sollen denn einige Procente Kochsalz in der Lösung dieser Substanz für einen Unterschied machen, wenn man ihre Fällung durch massenhaften Zusatz concentrirter Lösungen desselben Salzes bewirkt. Ich behaupte: unter diesen Verhältnissen wird die Substanz allerdings gefällt, und ich habe mich grade dieser Methode bei meinen betreffenden Versuchen mit Blutserum oder mit reinen Lösungen der fibrinoplastischen Substanz fast immer bedient.

Dies mag in Betreff der Methode hinreichen. Es erübrigen mir nur noch einige Worte über den Versuch Hammarsten's, welcher beweisen soll, dass seine Fibrinogenlösungen keine Beimengung von fibrinoplastischer Substanz enthielten. Er findet nämlich, dass die letztere Substanz aus ihren Lösungen durch Eintragen von gepulvertem Kochsalz bis zur Sättigung nie vollständig gefällt wird, wie an dem Niederschlage zu erkennen ist, welchen Essigsäure in dem mit Kochsalz gesättigten Filtrat erzeugt¹⁾. Seine »Fibrino-

1) Ich bemerke hierzu, dass sofern man es nicht mit reinen Lösungen der fibrinoplastischen Substanz, sondern mit Blutserum zu thun hat, die au-

genlösungen« dagegen wurden vollständig gefällt, konnten demnach keine fibrinoplastische Substanz enthalten; die Fällung derselben durch gepulvertes Kochsalz war unvollständig und im Filtrat gab Essigsäure eine Trübung, sobald er ihnen absichtlich einen Gehalt von fibrinoplastischer Substanz gegeben.

Hammarsten hat es wiederum nicht für nöthig gehalten, ergänzende Beobachtungen mit der in Transsudaten enthaltenen fibrinogenen Substanz anzustellen. Dieselbe wird ganz ebenso aus ihren Lösungen durch absolute Sättigung mit Kochsalz nicht ganz vollständig gefällt; demnach können Hammarsten's Lösungen, wenn dieses Kriterium entscheiden soll, auch keine Fibrinogenlösungen sein, und es fragt sich, was sie dann sind.

Die wiederholte Fällung seiner Paraglobulinlösungen bewirkte Hammarsten durch absolute Sättigung mittelst Eintragen von gepulvertem Kochsalz und fand dann im Filtrat jedes Mal einen Rest der Substanz in Lösung. Bei der Darstellung seiner Fibrinogenlösungen bewirkte er die wiederholten Fällungen, aber nicht in dieser Weise, sondern durch Zusatz des gleichen Volumens gesättigter Kochsalzlösung, also durch halbe Sättigung, womit zugleich eine absolute Wasservermehrung verbunden ist. Dies macht einen Unterschied, den ich nicht erklären kann. Ich habe schon angegeben, dass die Substanz dabei ihre Löslichkeit in verdünnter Kochsalzlösung mehr und mehr einbüsst; damit Hand in Hand gehend wird sie immer leichter fällbar durch gepulvertes Kochsalz. Schon nach der dritten Fällung mit concentrirter Kochsalzlösung wurde der durch Wasserzusatz gelöste Niederschlag durch Eintragen von Kochsalz in Substanz so vollständig gefällt, dass Essigsäure das Filtrat gar nicht veränderte, auch nicht beim Kochen. Dies gilt sowohl von der fibrinoplastischen als von der fibrinogenen Substanz. Mithin beweist die von Hammarsten bemerkte vollständige Fällbarkeit seiner Substanzlösungen durch Eintragen von Kochsalz in Substanz

gegebene Probe nicht sicher ist, weil das Albumin wegen der Gegenwart des Kochsslzes gleichfalls durch Essigsäure gefällt wird und einen Niederschlag giebt, der sich, wie der unter den gleichen Bedingungen aus einer Globulinlösung erhaltene, nicht im Ueberschuss der Säure, wohl aber in viel Wasser wieder auflöst. Ich habe dieses Verhalten bei solchem Serum constatirt, das ich vor dem Sättigen mit Kochsalz durch Dialyse seines Globulingehaltes vollkommen beraubt hatte.

nichts gegen die Annahme, dass dieselben beide Fibringeneratoren enthielten.

Ich fasse meine der Hammarsten'schen entgegengesetzte Meinung in folgenden Satz zusammen:

Hammarsten hat mit seiner Methode kein reines Fibrinogen gewonnen, sondern ein Gemenge beider Globulinsubstanzen oder, was hier gleichgültig ist, den etwaigen Mutterstoff derselben.

Die folgenden Sätze dienen nur zur Erklärung von Hammarsten's Resultaten und werden wohl auch von ihm für richtig angesehen werden. Sie beruhen auf Versuchen, die mit getrennten Lösungen der beiden Fibringeneratoren (aus Blutserum resp. aus Transsudaten gewonnen) angestellt worden sind.

1. Da in Hammarsten's Versuchen das Blut unmittelbar in schwefelsaurer Magnesia aufgefangen und bis zur Abtrennung des Plasma kalt aufbewahrt worden, so konnte auch nur sehr wenig Fibrinferment sich bilden und noch weniger von dem beim Salzzusatz entstehenden Niederschlag eingeschlossen werden. Dazu kommt, dass eine Kochsalzlösung den Globulinsubstanzen das Fibrinferment bei deren Fällung entzieht, die »Fibrinogenlösungen«, welche Hammarsten schliesslich erhielt, waren also in Relation zum Salzgehalt (1—1,5 % nach H.) sehr fermentarm und gerannen deshalb nicht von selbst, sondern erst bei Fermentzusatz ¹⁾.

2. Durch Kohlensäure werden beide Fibringeneratoren aus ihren salzigen Lösungen, wenn der Salzgehalt nicht sehr gering ist, nur theilweise gefällt. Beim Durchleiten dieses Gases blieb also auch ein Antheil von beiden in Hammarsten's Lösung zurück und bedingte die Gerinnungsfähigkeit des Filtrates.

3. Durch häufige Wiederholung der mit der Darstellungsmethode verknüpften Operationen werden beide Fibringeneratoren derart verändert, dass sie nicht mehr als Substrat der Faserstoffgerinnung dienen können; deshalb erzeugt auch Zusatz von Fibrinferment und fibrinoplastischer Substanz zu Hammarsten's Lösung zuletzt natürlich keine Gerinnung mehr.

Es ist mir wohlbekannt, dass bei aller Uebereinstimmung der

1) Ich stellte mir eine Hammarsten'sche Fibrinogenlösung ein Mal aus mit $\frac{1}{4}$ Vol. schwefelsaurer Magnesialösung versetztem Pferdeblutplasma dar, welches 3 Wochen an einem kühlen Ort gestanden, mithin Zeit zur Fermententwicklung gehabt hatte. Diese Lösung gerann, warm gehalten, spontan, wenn auch erst nach 15 Stunden.

beiden Fibringeneratoren in Betreff ihres chemischen Verhaltens sich gewisse quantitative Unterschiede zwischen ihnen wahrnehmen lassen; ich selbst habe dieselben zuerst wahrgenommen. Die fibrinoplastische Substanz ist im Allgemeinen die leichter lösliche, unter anderen Umständen die leichter oder schwerer fällbare. Man kann indess hierauf keine Trennungsmethode, wie solche auf der verschiedenen Flüssigkeit oder Diffusionsfähigkeit der Körper beruhen, begründen, weil es unmöglich ist, durch chemische Mittel den Beweis zu liefern, dass die Trennung auch wirklich gelungen ist.

Hammarsten erhielt bei der Fällung mit Kochsalz einen Körper von anderen Eigenschaften als Eichwald, weil er die Gerinnung des Pferdeblutes mit schwefelsaurer Magnesia, letzterer aber mit schwefelsaurem Natron hinderte; sein Niederschlag bestand aus den unveränderten Globulinsubstanzen, der Eichwald's aus einem Gemenge derselben mit dem gefällten Umwandlungsprodukt (Faserstoff). Die ganze Methode ist viel unvollkommener als die alte Denis'sche, im Eintragen von gepulvertem Kochsalz im Ueberschuss bestehende, weil man dabei, wie Hammarsten selbst wahrgenommen, und wie ich auch an den getrennt vorkommenden Substanzen gezeigt habe, Verluste erleidet, ohne doch dabei das Ziel, dieselben von einander zu trennen zu erreichen.

2. Die übrigen gegen meine angebliche Gerinnungstheorie gerichteten Versuche Hammarsten's.

Wenn ich diese Versuche einer Kritik unterziehe, so wird es natürlich nicht meine Absicht sein, dabei jene mir unterstellte Gerinnungstheorie zu rehabilitiren, sondern ich werde nur zeigen, dass es Hammarsten in keinem seiner Versuche gelungen ist, den Beweis zu führen, dass eine Gerinnung stattgefunden bei Abwesenheit der fibrinoplastischen Substanz.

Hammarsten findet, dass dieselben Erfolge, welche ich durch Zusatz von fibrinoplastischer Substanz erzielt habe, nämlich Vermehrung des Faserstoffes in solchen Transsudaten, in welchen das Fibrinferment allein schon eine Gerinnung bewirkt, und Herbeiführung der Gerinnung in solchen, auf welche das Fibrinferment an sich ohne Wirkung bleibt, auch ohne Zusatz dieser Substanz erreicht werden können, 1) durch Zusatz geringer Mengen von Chlorcalcium,

2) durch Zusatz von Casein, welches durch Berührung mit Blutserum die Eigenschaft der Löslichkeit in Kochsalz erhalten und 3) durch Neutralisiren der Gerinnungsmischung. Jener Beweis ist ihm aber doch misslungen, und zwar, abgesehen von allen anderen Gründen, schon um eines Umstandes willen. Er hat nämlich bei diesen Versuchen niemals eine Gerinnungsmischung vor sich gehabt, welche keine fibrinoplastische Substanz enthalten hätte, einfach weil er sie jedes Mal in dieselben von aussen hineinbrachte und zwar mit seinen Fermentlösungen.

Dies ist der allgemeine Einwand, welchen ich gegen alle seine hier zu besprechenden Versuche erhebe. Ich habe gewissermassen selbst Theil an diesem Fehler, insofern Hammarsten seine Fermentlösungen, wie er angiebt, genau nach meinen vor vier Jahren gemachten Angaben dargestellt hat. Damals waren aber meine Versuche wesentlich qualitativer Art. Es kam mir darauf an, die Natur des von mir gefundenen Stoffes und seiner Wirkung festzustellen; dies konnte geschehen ohne wesentliche Beeinträchtigung durch die geringen Verunreinigungen meiner Fermentlösungen durch Eiweissstoffe, welche ich zwar bemerkte und auch in meiner Arbeit nicht unerwähnt liess, welche ich aber noch nicht genauer untersucht hatte. Als nun aber meine Arbeiten quantitativ wurden, so erkannte ich auch genau die Bedeutung dieser Verunreinigung und schaffte sie fort, indem ich das coagulirte Serum wenigstens 3—4 Monate unter Alkohol stehen liess. Gegenwärtig behandle ich meine Fermentlösungen ausserdem immer noch mit Kohlensäure und filtrire und bin nicht eher befriedigt, als bis ich ein Filtrat erhalte, welches weder durch Ansäuern mit Kohlensäure, noch beim Entfernen derselben im Vacuum oder durch Schütteln mit atmosphärischer Luft im Geringsten getrübt wird, in welchem ferner die feinsten Eiweissreagentien entweder keine Veränderung oder höchstens nur schwache Opalescenzen bewirken.

Aber Hammarsten trifft doch ein Vorwurf. Er hat die Unzulänglichkeit meiner ersten Methode der Fermentdarstellung für quantitative Versuchszwecke erkannt, er fand darin durch Kohlensäure fällbare Eiweisskörper, die »nicht immer« unlöslich in Kochsalz waren und hat darin sogar soweit Recht, dass solche in Kochsalz lösliche Verunreinigungen immer vorhanden sind, wenn man den Alkohol nur 2—3 Wochen auf das Coagulum einwirken lässt. Er kennt die Methode sie fortzuschaffen, Fällung mittelst Kohlen-

säure, aber er wendet dieselbe nur in einer Versuchsreihe an, nämlich bei den Versuchen mit seinen »reinen« Fibrinogenlösungen, um zu zeigen, dass eine »paraglobulinfreie Fibrinogenlösung« mit einer »ebenfalls paraglobulinfreien Fermentlösung« ein Coagulum giebt, welches aus Fibrin besteht (S. 46). Hier war die Mühe, die er sich mit Reinigung seiner Fermentlösungen gab, verloren, weil der Beweis fehlte, dass die Fibrinogenlösungen »paraglobulinfrei« waren. In denjenigen Versuchen aber, in welchen es vor Allem auf die Reinheit seiner Fermentlösungen ankam, wo es galt meine Angabe, dass es Flüssigkeiten giebt, welche ohne Zusatz von fibrinoplastischer Substanz nicht gerinnen, zu prüfen, ist von der Reinigung seiner Fermentlösungen keine Rede; dafür beruft er sich in Betreff der Darstellung derselben auf meine früheren Angaben.

Dieser Uebelstand führt nun aber auch noch einen anderen mit sich. Hammarsten war nun gar nicht mehr in der Lage, solche Flüssigkeiten, welche nach der Voraussetzung, die er prüfen will, keinen Gehalt an fibrinoplastischer Substanz besitzen und deshalb auch ohne Zusatz derselben nicht gerinnen sollen, von solchen, in welchen dieselbe vorkommt, zu unterscheiden; er musste eben überall Gerinnungen erhalten, und wenn dieselben in einzelnen wenigen Fällen ausbleiben, so weiss man nicht, ob dieses Mal gerade seine Fermentlösung zufällig rein oder nahezu rein war, oder ob andere hindernde Umstände, auf die ich zurückkommen werde, z. B. seine Zusätze, das Ausbleiben der Gerinnung bedingten, man weiss aber ebenso wenig inwieweit an dem etwa gebildeten Faserstoff die in seinen Fermentlösungen resp. im Transsudat selbst ursprünglich enthaltene fibrinoplastische Substanz Schuld ist.

Ich will nun ein Paar Versuche anführen, aus welchen sich die Wirkung einer Hammarsten'schen Fermentlösung auf fibrinogene Flüssigkeiten ergibt.

Hammarsten giebt nicht an, mit wie viel Wasser er die Gewichtseinheit des getrockneten und pulverisirten Coagulums bei der Darstellung seiner Fermentlösungen extrahirt hat; da er aber erklärt, sich genau an meine Angabe gehalten zu haben, so nehme ich an, dass er das aus 100 Ccm. Serum erhaltene Coagulum mit 200 Ccm. Wasser extrahirt hat.

Ich stellte mir 2 solche Fermentlösungen mit 97% Alkohol dar. Das Coagulum stand das eine Mal $3\frac{1}{2}$, das zweite Mal 4 Wochen unter Alkohol; die Extraktion geschah mit dem doppelten

resp. dreifachen Volum Wasser (bezogen auf das resp. Blutserum, welches von zwei verschiedenen Rindern stammte). Die Filtration des Wassereextraktes ging viel langsamer von Statten als nach monatelanger Einwirkung des Alkohols.

Von jeder dieser beiden Fermentlösungen wurde eine Probe abgenommen und Kohlensäure durchgeleitet; es entstand eine starke Trübung, welche in einen beträchtlichen in Kochsalz löslichen Niederschlag überging.

In beiden Versuchen prüfte ich nun die zur Anwendung kommende fibrinogene Flüssigkeit (Pericardiumflüssigkeit vom Pferde) mit einer nach meinem jetzigen Verfahren dargestellten Fermentlösung (Coagulum 4 $\frac{1}{2}$ Monat unter Alkohol). Es trat keine Spur von Gerinnung ein. Bei Zusatz der beiden obigen Fermentlösungen aber erhielt ich das eine Mal (60% Fermentlösung) 0,050%, das andere Mal (40% Fermentlösung) 0,043% Fibrin. Es ist aber gar kein Zweifel, dass das erhaltene Fibringewicht, wie immer, kleiner war als das Gewicht der in die Flüssigkeit gebrachten fibrinoplastischen Substanz.

Auf das Volum der fibrinogenen Flüssigkeit bezogen schwanken Hammarsten's Zusätze an Fibrinfermentlösung zwischen 20—100%. Die Mehrzahl seiner Fibrinziffern, procentisch ausgedrückt, bewegen sich gleichfalls in Centigrammen (es wird hierbei natürlich von denjenigen Versuchen abgesehen, in welchen ein absichtlicher Zusatz von fibrinoplastischer Substanz stattfand, ebenso aber auch aus Gründen, welche später einleuchten werden, von allen denjenigen, in welchen Casein hinzugebracht worden war); einige sind viel kleiner als die oben gefundenen Zahlen, andere grösser, ein Paar erreichen das Doppelte, eine sogar das 5fache (Tab. I, Vers. 1, Hydroceleflüssigkeit mit 37% Fermentlösung und 0,276% CaCl.). Welche Sicherheit hat man nun aber in Betreff der Frage, ob die benutzten fibrinogenen Flüssigkeiten von vornherein einen Gehalt an fibrinoplastischer Substanz besaßen oder nicht?

Ich kann nun über die drei hierher gehörigen Versuchsreihen Hammarsten's ziemlich kurz mich auslassen.

a) Einfluss der Neutralisation auf die Faserstoffgerinnung. Hammarsten findet, dass durch blosses Neutralisiren die Faserstoffmenge vergrößert wird, ja dass dadurch sogar ein Mal in einem Transsudat, welches mit der Fermentlösung allein gar kein Fibrin lieferte, eine Gerinnung (0,049%) Faserstoff bewirkt wurde.

Ich befinde mich in bester Uebereinstimmung mit diesen Resultaten. Die Abnahme der Faserstoffmenge und der Gerinnungsgeschwindigkeit mit steigendem Alkaligehalt der Flüssigkeit bis zur gänzlichen Aufhebung der Gerinnung ist von mir selbst ja schon vor 15 Jahren genauer verfolgt worden, ebenso die Wiederkehr der Gerinnung nach Abstumpfung des überschüssigen Alkali. Vor 4 Jahren habe ich auch den natürlichen Gehalt der Gerinnungsmischung an Alkalien als ein von vornherein gegebenes Gerinnungshinderniss bezeichnet, durch dessen Beseitigung der Process befördert werde¹⁾. Ebenso in meiner letzten Arbeit²⁾, in welcher ich, indem ich dort nur von der Gerinnungsgeschwindigkeit rede, hervorhebe, dass die Kräfte, welche die Gerinnung bewirken, im concreten Falle die allergrössten quantitativen Ungleichheiten aufweisen, und dass deshalb auch das in der Alkalescentz der betreffenden Flüssigkeiten gegebene hemmende Moment, resp. die Beseitigung desselben durch Säure in quantitativer Hinsicht den allerverschiedensten Effekt haben müsse³⁾. Nach der Art, wie die Alkalien die Gerinnung beeinflussen, muss daher der Effekt des Neutralisirens, sofern das Gerinnungssubstrat vorhanden ist, sowohl in einer Beschleunigung der Gerinnung als in einer Vermehrung des Faserstoffes bestehen, welche letztere relativ natürlich um so grösser ausfällt, je geringer der Gehalt der Flüssigkeit an diesem Substrate ist. Ebenso muss es aber auch vorkommen können, dass der relative Ueberschuss an alkalischen Bestandtheilen in der Flüssigkeit so gross ist, dass sie die Gerinnung ganz hemmen, die dann nach dem Neutralisiren sich wieder einstellt. Es lässt sich denken, dass die relative oder absolute Hemmung seitens der Alkalien auch durch entsprechend grössere Fermentzusätze statt durch Neutralisiren überwunden werden kann. Ich habe aber solche Beobachtungen nur zufällig und nebenbei gemacht. Die betreffenden Versuche sind mit Schwierigkeiten verknüpft, weil sie hohe Verdünnungsgrade setzen, deren nachtheilige Wirkung nur durch entsprechende Salzzusätze ausgeglichen werden kann, worin das richtige Maass zu halten, wegen der Armuth an Gerinnungssubstrat schwierig ist.

1) D. Arch. Bd. VI. p. 442.

2) D. Arch. Bd. XI. p. 340.

3) Ebendasselbst p. 342. In der citirten Stelle steht durch ein Versehen »qualitativen« statt »quantitativen«, was keinen Sinn giebt.

Hammarsten's Resultate sind also ganz selbstverständliche, die in keinem Widerspruch mit meinen Ermittlungen über die Natur der Faserstoffgerinnung stehen, sondern aus ihnen fliessen; sie beweisen nicht ein Mal irgend etwas gegen die Annahme, dass die Faserstoffgerinnung in einer einfachen »Verbindung« der beiden Fibringeneratoren besteht. Ich habe alles das für so selbstverständlich und durch meine ersten Arbeiten abgethan gehalten, dass ich in den späteren mit ein paar kurzen Bemerkungen der Sache Genüge gethan zu haben glaubte und es für überflüssig hielt, durch quantitative Versuche den Grad der hemmenden Wirkung der Alkalien im concreten Falle zu bestimmen. Schon das äussere Ansehen lehrte mich, wie klein für gewöhnlich die Faserstoffmengen sind, welche man durch blosses Neutralisiren erhält, verglichen mit denjenigen, welche nach Zusatz fibrinoplastischer Substanz zu derselben Versuchsflüssigkeit sich ausschieden.

Entscheidend aber sind solche Fälle, in welchen das Fibrin-ferment auch nach dem Neutralisiren der Flüssigkeit gar keine Gerinnung bewirkt, wenn nicht gleichzeitig ein Zusatz von fibrinoplastischer Substanz stattgefunden hat, in welchem Falle die Gerinnung dann aber auch ohne Abstumpfung der Alkalescenzen eintritt. Hammarsten wird, wenn er fernerhin wirklich reine Fermentlösungen benutzt, solchen Flüssigkeiten begegnen. Entscheidend sind meiner Ansicht nach auch diejenigen Fälle, in welchen man, gleichen Fermentgehalt vorausgesetzt, durch Neutralisiren zwar eine Faserstoffausscheidung bewirkt, aber in so kleinen Mengen, dass sie gegenüber den durch Hinzubringen von fibrinoplastischer Substanz aus der nicht neutralisirten Flüssigkeit gewonnenen nicht in Betracht kommen.

Eine Flüssigkeit der ersten Art war die in Versuch III des ersten Abschnittes dieser Arbeit erwähnte Hydroceleflüssigkeit. Sie setzte nach dem Neutralisiren und Fermentzusatz trotz der gleichzeitigen Anwesenheit von Hämoglobin keine Spur von Faserstoff ab; mit einem Zusatz von fibrinoplastischer Substanz aus Eiereiweiss ausserdem versehen, lieferte sie 0,22 % Faserstoff. Einen Fall der zweiten Art theile ich in der nachfolgenden Tabelle unter I mit, die ausserdem ein paar Versuche enthält, in welchen die Fermentlösung allein, auch ohne dass die Flüssigkeit neutralisirt wurde, die Fibringerinnung herbeiführte, um Gelegenheit zu geben, die durch Neutralisiren und die durch Zusatz von fibrinoplastischer Substanz bewirkte Fibrinvermehrung

zu vergleichen. In der Ausführung stimmen diese Versuche ganz mit den früher angegebenen überein. Der Fermentzusatz findet in der Tabelle keine weitere Erwähnung, weil er eben überall stattfand. Die fibrinoplastische Substanz stammte aus Rinderserum und wurde als dünner Brei ungemessen zugesetzt. Die Zahlen geben in Grammen das Fibringewicht für 100 Ccm. fibrinogener Flüssigkeit.

Nummer des Versuches.	Art der fibrinogenen Flüssigkeiten.	Alkalisch.	Neutral.	Alkalisch. Zusatz von fibrinoplastischer Subst.
I.	Hydrocelefl. (Rind.)	0	0,005	0,063
II.	liq. peric. (Pferd.)	0,012	0,026	0,086
III.	desgl.	0,024	0,046	0,084

Ich werde auf diese Versuche noch zurückkommen.

b) Einwirkung des Chlorcalciums auf die Faserstoffgerinnung. Wenn Hammarsten's Tendenz nicht gewesen wäre eine Gerinnungstheorie, die gar nicht existirte, zu bekämpfen, so hätte er aus den Resultaten seiner Versuche mit Chlorcalcium wohl mehr entnehmen können als das Argument: es sei unmöglich, dass ein Salz in einer chemischen Verbindung zweier Eiweisskörper den einen von beiden vertreten könne. Ich kann die thatsächlichen Angaben Hammarsten's nach einigen Versuchen, welche ich mit Chlorcalcium angestellt, bestätigen; es scheint mir jedoch, dass das Optimum für das Chlorcalcium, wie das der schwefelsauren Magnesia, tiefer liegt als das des Kochsalzes; wenigstens fiel einmal bei einem Zusatz von je 0,2% zu einer mit wenig fibrinoplastischer Substanz vermischten Pericardiumflüssigkeit das Resultat der Wägung zu Gunsten des mit Chlorcalcium versetzten Präparates aus, ein zweites Mal aber, bei einem Zusatz von je 0,6% Salz gerann nur die Kochsalz enthaltende Flüssigkeit. Dass dem Chlorcalcium noch irgend eine andere specifische Beziehung zur Faserstoffgerinnung innewohne, ist durch Hammarsten's Untersuchungen durchaus nicht bewiesen.

Da das Faserstoffgewicht von mehreren concurrirenden Umständen abhängt, unter welchen der Alkaligehalt dem an Fibrin ferment und an Salzen entgegenwirkt, so wird die das Ferment unterstützende Wirkung der letzteren vor Allem bei Armuth an Ge-

rinnungssubstrat deutlich hervortreten und relativ grosse Unterschiede im Fibringewicht bewirken, ja man wird durch Salzzusatz auch Gerinnungen herbeiführen können in Flüssigkeiten, welche trotz eines, natürlich kleinen Gehaltes an fibrinoplastischer Substanz, wegen ihrer Alkalescenz bei Zusatz von Fibrinferment nicht gerinnen. So erkläre ich mir die Resultate der Hammarsten'schen Versuche 3 und 4, Tab. I, indem ich annehme, dass er mit seiner Fermentlösung auch zugleich fibrinoplastische Substanz in die bezüglichen Präparate gebracht hat. Uebrigens ist ja auch noch zu berücksichtigen, dass Hammarsten den Ablauf der Gerinnung nicht durch Hämoglobinzusatz abgekürzt hat und deshalb es mit Nachgerinnungen und wiederholten Wägungen zu thun hatte; die mehrtägige Dauer der Gerinnung bei Stubenwärme konnte nun aber einerseits eine Differenz im Gewicht bewirken, welche nicht auf Zunahme des Fibrins in dem einen, sondern auf einer Abnahme im anderen Präparate beruht (wegen Auflösung von Faserstoff) und andererseits ist das Addiren von Wägungsergebnissen, deren Summe innerhalb 0,01—0,1% liegt, jedenfalls etwas Missliches. Ich hebe noch einmal hervor, dass ich bei hämoglobinfreien Gerinnungsmischungen (abgesehen vom unfiltrirten Blutplasma) niemals des Zeitpunktes sicher gewesen bin, in welchem die Gerinnung ihr Ende erreichte. Die wirklich reinen Lösungen des Fibrinfermentes sind eben auch immer sehr arm an demselben und wirken deshalb langsam.

Wenn Hammarsten sagt, er habe noch nie eine Flüssigkeit gesehen, gegen welche das Chlorcalcium sich als unwirksam erwies, während die fibrinoplastische Substanz in ihr einen merkbaren Zuwachs an Faserstoff bewirkte, so kann ich das eben nur daraus erklären, dass die letztere in allen seinen Präparaten enthalten war¹⁾. Ich habe gerade in der Mehrzahl der Fälle in Transsudaten nicht bloß die Unwirksamkeit der Salze, sondern auch ihre hemmende Wirkung beobachtet, sogar nach Zusatz kleinerer Mengen von fibrinoplastischer Substanz, und doch waren die kleineren meiner Salzzusätze nicht grösser als die Hammarsten'schen. Dagegen habe ich nie eine fibrinogene, bei Fermentzusatz gerinnende Flüssigkeit

1) Man vergleiche in dieser Hinsicht den Versuch III im ersten Abschnitt dieser Arbeit, in welchem eine nach Hammarsten bereitete und nachweisbar fibrinoplastische Substanz enthaltende Fermentlösung angewendet wurde.

gesehen, in welcher durch Zusatz von fibrinoplastischer Substanz keine Gewichtsvermehrung des Faserstoffes bewirkt werden konnte.

Jedenfalls hat Hammarsten auch durch diese Versuche nicht den Beweis geführt, dass eine Faserstoffgerinnung bei Abwesenheit der fibrinoplastischen Substanz vorkommen könne.

c) Die Einwirkung des Caseïns auf die Faserstoffgerinnung. Diese Versuchsreihe ist die unzureichendste von allen. Von den Behauptungen, welche Hammarsten auf dieselbe stützt, ist nur die richtig, dass das Casein, welches man aus einer Lösung in Blutserum niederschlägt, die Eigenschaft der Löslichkeit in Kochsalz angenommen hat, falsch aber ist, dass dieses Casein im mindesten einen Einfluss auf die Faserstoffgerinnung ausübt. Hammarsten mag ganz Recht haben, wenn er die veränderten Löslichkeitsverhältnisse des Caseïns auf Verunreinigung durch irgend einen Serumbestandtheil bezieht, aber er hat Unrecht, die von ihm beobachtete Wirkung des Caseïns auf fibrinogene Flüssigkeiten von diesen veränderten Löslichkeitsverhältnissen abzuleiten, sie beruht vielmehr gleichfalls auf einer Verunreinigung durch einen Serumbestandtheil, und zwar durch einen sehr bekannten, durch die fibrinoplastische Substanz.

Ich habe mich mit der Frage, worauf die Löslichkeit des aus Serum gefällten Caseïns in Kochsalz beruht, ob auf einer Verunreinigung oder auf einer Umwandlung, nicht weiter befasst. Ich bemerke nur, dass Rinderblutserum, welches ich 3 Tage lang dialysirt hatte, nicht schwächer auf das Casein einwirkte als früher, während das concentrirte Diffusat sich als ganz unwirksam erwies. Der Körper, welcher die Löslichkeit des Caseïns in Kochsalz bewirkt, gehört also zu den nicht diffusionsfähigen. Ausserdem fand ich, dass die Löslichkeit des Caseïns in Kochsalz durch Auswaschen auf dem Filtrum vermindert wurde.

Hammarsten will beweisen, dass das Casein unter gewissen Umständen sich wie die fibrinoplastische Substanz verhält und bringt dasselbe in eine Flüssigkeit, in welcher eben diese Substanz sich befindet. Hier war doch die ernsteste Aufforderung dazu vorhanden, sich dessen zu versichern, dass die Entfernung derselben vor Zusatz der Caseinlösung auch wirklich gelungen war; dazu musste jeder einzelne Fall auch individuell behandelt werden. Das einzig Mögliche war jedes Mal durch wiederholtes vorsichtiges Ansäuern und ebenso vorsichtiges Abstumpfen den Säuregrad zu suchen, bei welchem die

Ausfällung der Substanz eine vollständige war, wie ich das für quantitative Zwecke früher angegeben habe, allerdings ein mühevolleres Verfahren. Hammarsten dagegen behandelt alle Fälle gleich; er setzt zum Serum, ohne sich um die individuelle Beschaffenheit desselben zu kümmern, eine vorbestimmte Menge Säure (30—40 Tropfen Essigsäure von 25% auf 100 Ccm. Serum) und glaubt hiermit zum Ziel gelangt zu sein. Er verdünnt dabei das Serum nur mit 9 Theilen Wasser, während ich seit Jahren schon eine Verdünnung mit 15 Theilen als nothwendig angegeben habe, um zu einer annähernd erschöpfenden Fällung der fibrinoplastischen Substanz zu gelangen. Er verfährt so, wie man verfahren kann, wenn es nicht darauf ankommt die Substanz quantitativ genau auszuscheiden, sondern nur darauf, so viel von derselben zu fällen als hinreicht, um weitere Versuche mit ihr anzustellen, also womöglich den grösseren Theil.

Ich habe, indem ich nur diesen letzteren Gesichtspunkt im Auge hatte und dem Experimentator die Mühe des Hin- und Herprobirens und wiederholten Filtrirens ersparen wollte, angegeben, man solle auf 100 Ccm. Rinderserum etwa 40 Tropfen Essigsäure von 25% rechnen und auf 100 Ccm. Pferdeserum, welches ärmer an fibrinoplastischer Substanz ist, etwa 30 Tropfen¹⁾. Dass damit nur ein Ungefähr gemeint war, ist selbstverständlich. Hammarsten, der mit Pferdeserum arbeitet, setzt 30—40 Tropfen zu, also jedenfalls zu viel. Ich bin versuchshalber drei Mal so verfahren, zwei Mal mit Zusatz von 36 Tropfen, ein Mal von 40 Tropfen. Nach Absetzung des Niederschlages wurde die Flüssigkeit filtrirt und nun vorsichtig die Säure abgestumpft. Es stellte sich, ehe noch der Neutralisationspunkt erreicht war, jedes Mal eine starke Trübung ein, die einen Niederschlag absetzte, kaum kleiner als der erste. Die trübende Substanz war aber gewöhnliche fibrinoplastische Substanz, wie ihr Verhalten gegen Kochsalz und gegen fibrinogene Flüssigkeiten erwies. Und nun bedenke man, dass Hammarsten sein Casein aus grossen Quantitäten so unzureichend gereinigten verdünnten Serums (S. 19: »oft einige Liter«, also einige hundert Ccm. unverdünnten Serums) niederschlug, und dass die Gewichtsvermehrungen des Faserstoffes, welche er damit bewirkte, für 100 Ccm. fibrinogener Flüssigkeit innerhalb der Centigramme lagen. Aber selbst diese Gewichtsunter-

1) D. Arch. Bd. VI, p. 423.

schiede haben keine Bedeutung, weil Hammarsten die zur Controle dienende Gerinnungsmischung mit ebensoviel Kochsalz versetzte als diejenige, in welche er das in diesem Salz gelöste Casein brachte. Unter diesen Umständen konnte das Salz dort die Faserstoffausbeute vermindern, während dasselbe sie hier vergrößerte. Es war doch gewiss nöthig, sich über die Wirkung des Salzes an sich eine Vorstellung zu verschaffen, d. h. noch eine Gerinnungsmischung auch ohne Salzzusatz herzustellen.

Hammarsten sucht sich allerdings noch durch eine besondere Probe dessen zu versichern, dass die Ausfällung der fibrinoplastischen Substanz aus dem Blutserum eine vollständige gewesen, aber auf eine Art und Weise, die ihn nie zum Ziele führen konnte, weil sie mit in die Augen springenden Fehlern behaftet war. Nachdem nämlich das angesäuerte Serum vom Niederschlage abfiltrirt worden, wird zu einem abgemessenen zur Controle dienenden Theil des Filtrates relativ ebenso viel Essigsäure gesetzt als erforderlich war, um in dem mit der alkalischen Caseinlösung gemischten Rest das Casein zu fällen; blieb die Controleprobe 12 Stunden klar, so galt das verdünnte filtrirte Serum für frei von fibrinoplastischer Substanz.

Nun wurde aber doch in dem mit der Caseinlösung vermischten verdünnten Serum die Säure des letzteren durch das Alkali der Caseinlösung nach Massgabe der Quantität desselben abgestumpft, und in meinen Versuchen fiel deshalb der grösste Theil des Caseins schon beim Zusammenmischen heraus; wenn Hammarsten zur Fällung ausserdem noch eines besonderen Säurezusatzes bedurfte, so beweist das, dass seine Caseinlösung entweder so viel überschüssiges Alkali enthielt, oder dass er so grosse Mengen derselben setzte, dass der Säuregehalt des Serums zur Fällung nicht ausreichte, die Reaction seiner Serum-Caseinmischung war also alkalisch. Wie konnte er nun dieselbe Säuremenge, welche er zur Fällung des Caseins in der von ihm selbst mehr oder weniger stark alkalisch gemachten Flüssigkeit anwenden musste, auch in die unvermischte, unverändert sauer gebliebene Controleprobe bringen; hier addirten sich ja die Säurezusatze und befand sich hier die Substanz, was an sich wahrscheinlich war, schon in saurer Lösung, so gerieth sie nun in eine noch stärker saure. Andererseits ist klar, dass sie in dem caseinhaltigen verdünnten Serum sich, als durch Neutralisiren resp. Ansäuern fällbarer Eiweisskörper, zu dem Casein hinzu addirte und mit diesem zusammen gefällt, vielleicht auch theilweise von ihm

mit niedergerissen werden musste. Es war klar, dass viel mehr Veranlassung vorlag die Controleprobe durch vorsichtiges Abstumpfen der Säure als durch noch stärkeres Ansäuern zu prüfen und die Niederschläge, welche Hammarsten bisweilen in seinen sauren Proben auftreten sah, waren auch gewiss keine fibrinoplastische Substanz, sondern gehörten zu denen, welche alle angesäuerten oder alkalisch gemachten Eiweisslösungen nach einiger Zeit absetzen; sie sind unlöslich in Kochsalz.

Wenn man sich bei der Darstellung des modificirten Caseins so wenig Mühe giebt, wie Hammarsten, so wird man sicher ein Plus an Faserstoff finden; man gebe sich aber nur etwas mehr Mühe, so wird man dieses Plus sehr klein ausfallen sehen und Verdacht schöpfen, und man gebe sich die rechte Mühe, so schrumpft dasselbe auf Null zusammen, trotz des Caseins.

Die rechte Mühe aber giebt man sich, indem man das Serum nicht mit 9, sondern mit 12—15 Theilen Wasser verdünnt, indem man ferner dasselbe in jedem einzelnen Falle in Betreff der genauen Ausfällung der fibrinoplastischen Substanz individuell behandelt, weiter auch indem man die Ausfällung überhaupt nicht durch Verdünnen und Ansäuern, sondern durch Dialyse, mit darauffolgender Verdünnung mit 3—4 Theilen Wasser und Kohlensäuredurchleitung bewirkt, und am meisten, indem man das Blutserum ganz fallen lässt und statt dessen das Eiereiweiss benutzt.

Hammarsten hat selbst bemerkt, dass der Käse auch aus einer Eiereiweiss enthaltenden alkalischen Lösung als eine globulin-ähnliche Substanz gefällt wird (S. 77 Anm.) Dies ist vollkommen richtig, aber ich weiss nicht, warum Hammarsten nicht auch mit solchem modificirtem Casein ein paar Versuche angestellt hat. Auch das Eiereiweiss enthält fibrinoplastische Substanz, aber dieselbe wird, wie ich bereits in einer früheren Arbeit angegeben, theilweise schon durch blosses Verdünnen mit Wasser gefällt, und ihre Menge ist zugleich geringer als im Blutserum; ihre Lösungsbedingungen sind offenbar nicht ganz dieselben wie hier, wenn es sich wahrscheinlich in dieser Hinsicht auch nur um quantitative Unterschiede handelt. Es ist demgemäss viel leichter, diese Substanz aus dem Eiereiweiss ganz zu entfernen als aus dem Blutserum.

Dies erreichte ich am besten durch Dialyse mittelst geleimten Papieres. Das mit dem gleichen Volum Wasser verdünnte Eialbumin wurde vor der Dialyse neutralisirt und filtrirt. Die Dialyse

währte zwei Tage. Die durch Wasseraufnahme während der Dialyse verdünnte Flüssigkeit wurde nun noch bis zum Dreifachen ihres ursprünglichen Volums weiter verdünnt und Kohlensäure durchgeleitet. Die Filtration geschah durch ein dreidoppeltes Filtrum. Bisweilen trübte sich das Filtrat beim Stehen durch Entweichen von Kohlensäure und musste dann nochmals filtrirt werden. Es war immer leicht, die völlige Entfernung der fibrinoplastischen Substanz zu bewirken, aber das in solchen Eiweisslösungen in eine globulinähnliche Substanz modifizierte Albumin war immer völlig unwirksam gegen fibrinogene Flüssigkeiten. Gegen den Einwand, das im Eiereiweiss veränderte Casein könne nun noch einen anderen, fibrinoplastisch unwirksamen Körper darstellen, bin ich durch den Umstand geschützt, dass auch das vom Blutserum veränderte Casein, bei einiger Sorgfalt in der Darstellung, sich als völlig unwirksam erwies.

Ich habe also in meinen Versuchen niemals eine durch das globulinähnliche Casein bewirkte ausserhalb der Fehlerquellen liegende Gewichtsvermehrung des Faserstoffes in solchen Flüssigkeiten beobachtet, welche nach Fermentzusatz allein gerinnen und ebenso niemals auch nur die Andeutung einer Gerinnung in solchen Flüssigkeiten gesehen, welche ausser dem Fibrinferment noch der fibrinoplastischen Substanz bedurften, um zu gerinnen, dann aber auch gallertartig gestanden und verhältnissmässig grosse Mengen Faserstoff lieferten.

Ich habe bei diesen Versuchen das Casein zuweilen als Brei zugesetzt, also ohne gleichzeitige Vermehrung des Salzgehaltes der Flüssigkeit; da aber ein Theil des veränderten Caseins, welches doch immer schwerer löslich in Alkalien sowohl als in Kochsalz ist als die fibrinoplastische Substanz, ungelöst bleibt, so war ich in solchem Falle stets genöthigt, das Gemenge vor dem Fermentzusatz zu filtriren. In anderen Fällen wurden grössere abgemessene Mengen des Caseinbreies mit abgemessenen Mengen Kochsalz gelöst, filtrirt ¹⁾ und vom Filtrat soviel in die Gerinnungsmischung gebracht, dass der Salzzusatz in minimo 0,2%, in maximo 0,5% betrug. Ebenso verfuhr ich mit den wahre fibrinoplastische Substanz enthaltenden Controlepräparaten. Ausserdem wurde fast immer der Gehalt der Lösungen an Casein resp. an fibrinoplastischer Substanz bestimmt.

1) Die Caseinlösung ist immer durch Fett getrübt.

Aber die Zusätze an Casein mochten grösser oder kleiner sein als die an fibrinoplastischer Substanz, der Erfolg blieb immer derselbe. Ich habe einige Wochen an diese Versuche gesetzt und könnte die Resultate in einer grossen Tabelle zusammenstellen, wenn nicht die consequent negative Beschaffenheit derselben, die ständige Null in der mit »Casein« überschriebenen Hauptrubrik eine solche Tabelle nutzlos machten. Beide Eiweisskörper bleiben in ihrem Wesen durchaus verschieden, auch wenn man ihnen noch so viel äusserliche Aehnlichkeiten gewissermassen aufzwingt. So wenig die fibrinoplastische Substanz je sich dem Lab gegenüber wie das Casein verhält, auch wenn man ihr ähnliche Reactionen ertheilt (durch Umwandlung in ein Alkalialbuminat)¹⁾, so wenig verhält sich das letztere gegen das Fibrinferment je wie die fibrinoplastische Substanz.

Meine alte Annahme über die Wirkung der fibrinoplastischen Substanz bestand in der Alternative: dieselbe verbindet sich entweder mit der fibrinogenen Substanz zu Faserstoff oder sie scheidet die letztere als Faserstoff aus, indem sie ihr das Lösungsmittel entzieht. Man verknüpfe diese Alternative auf die allereinfachste Weise mit der Vorstellung der Mitwirkung eines Fermentes bei der Faserstoffgerinnung, so lautet die Alternative: entweder verbindet sich die fibrinoplastische Substanz unter der Mitwirkung des Fermentes mit der fibrinogenen Substanz zu Faserstoff oder sie scheidet die durch das Ferment umgewandelte fibrinogene Substanz als Faserstoff aus, indem sie derselben das Lösungsmittel entzieht. Die erste Hälfte dieser Alternative stellt die mir zugeschriebene Gerinnungstheorie dar, die zweite enthält Hammarsten's Meinung über die Wirkungsart der fibrinoplastischen Substanz bei der Faserstoffgerinnung, wobei nur zu bemerken wäre, dass Hammarsten der durch das Fibrinferment umgewandelten fibrinogenen Substanz die Fähigkeit zuschreibt, auch bei Abwesenheit der fibrinoplastischen Substanz sich auszuscheiden.

1) Einer älteren Annahme zufolge gerinnt auch Globulin unter Umständen mit Lab. Dies ist wenigstens in Betreff der fibrinoplastischen Substanz und des aus ihr dargestellten Alkalialbuminats durchaus unrichtig. Beide Körper gerinnen weder mit Lab allein, noch bei Zusatz der Diffusatbestandtheile saurer Milch, durch welche, wie ich früher gezeigt, eine durch Dialyse gerinnungsunfähig gewordene Milch resp. Caseinlösung ihre Gerinnungsfähigkeit wieder erhält.

Diese Hypothese liegt nahe, es ist aber auch leicht ihre Unhaltbarkeit zu zeigen. Welches die Gerinnung hindernde Lösungsmittel kommt hier denn in Betracht? doch vor Allem die Alkalien und die alkalisch reagirenden Salze. Die Neutralsalze erweisen sich ja gerade als für die Gerinnung nothwendige Bestandtheile. In Betreff der ersteren ist aber klar, dass sie am vollkommensten beseitigt werden durch Neutralisiren; die fibrinoplastische Substanz ist aber so ausserordentlich leicht löslich, dass es mir niemals gelungen ist, trotz der grossen Mengen derselben, welche ich so häufig in meinen Gerinnungsmischungen aufgelöst habe, eine deutliche Abnahme der Alkaleszenz mit Lacmustinctur nachzuweisen; womit ich natürlich nicht sagen will, dass man auch durch Titriren nicht eine Differenz werde constatiren können. Selbst wenn ich so viel von dieser Substanz zusetzte, dass sie gerinnungshemmend wirkte und statt des Faserstoffes jene früher von mir beschriebenen flockigen, in Körner zerfallende Niederschläge entstanden, reagirte die Flüssigkeit immer noch deutlich alkalisch¹⁾.

Wenn also die Wirkung der fibrinoplastischen Substanz in der Alkalientziehung bestände, so müsste man offenbar, den Fermentgehalt der Flüssigkeit vorausgesetzt, nach dem Neutralisiren grössere

1) D. Arch. Bd. XI. p. 327. Es erscheint mir jetzt möglich, dass jene bei Zusatz grosser Mengen von fibrinoplastischer Substanz sich ausscheidende flockige, und, was in der citirten Stelle anzugeben vergessen worden ist, in verdünnter Natronlauge lösliche Masse nichts Anderes war als das durch das Ferment erzeugte Umwandlungsprodukt, welches wegen relativ unzureichenden Alkaligehaltes der Flüssigkeit sich ausschied, wie in den Versuchen mit dialysirtem und fast neutralem Pferdeblutplasma. Woher aber dann der Ueberschuss jenes Umwandlungsproduktes? Die fibrinogene Substanz war ja in der Flüssigkeit nicht vermehrt worden und eine Sättigung des Alkaligehaltes der Flüssigkeit wird viel vollständiger durch Neutralisiren erreicht als durch Zusatz der fibrinoplastischen Substanz. Niemals aber bewirkt man durch blosses Neutralisiren und Fermentzusatz das Auftreten der beschriebenen Niederschläge, sondern nur unbedeutende Faserstoffausscheidungen oder selbst gar nichts. Es erscheint aber denkbar, dass bei grosser Vermehrung des Gerinnungssubstrates durch die zugesetzte fibrinoplastische Substanz das durch das Ferment erzeugte Produkt, welches beträchtlich schwerer löslich in Alkalien ist als die ursprünglichen Globulinsubstanzen, wegen relativen Mangels an denselben theilweise sich direkt ausscheidet, so dass nur der Rest der combinirten Wirkung des Fermentes und der gleichfalls in unzureichender Menge vorhandenen Salze unterliegt.

Faserstoffgewichte erhalten als nach Zusatz von fibrinoplastischer Substanz. Mit dieser Folgerung vergleiche man aber die in der letzten Tabelle enthaltenen Zahlen; sie weisen das umgekehrte Verhältniss auf. Und doch reagierten in diesen Versuchen wie in allen anderen von mir angestellten die mit der fibrinoplastischen Substanz gemischte Lösung deutlich alkalisch.

Auch Alkalialbuminate müssten, wenn Hammarsten's Hypothese Bestand haben soll, wie die fibrinoplastische Substanz auf die Faserstoffgerinnung einwirken, besonders wenn man sie in Wasser suspendirt in die Gerinnungsmischungen bringt; das ist aber wiederum durchaus nicht der Fall; selbst das aus der fibrinoplastischen Substanz mit wenig Alkali dargestellte Alkalialbuminat, welches viel leichter löslich in Alkalien ist als das aus Albumin gewonnene und deshalb in grossen Mengen in die fibrinogenen Flüssigkeiten gebracht werden kann, erweist sich als völlig unwirksam.

Es blieben mithin als »fibrinlösende« Stoffe nur die in den Körperflüssigkeiten enthaltenen Salze übrig, welche durch das Neutralisiren um ein Geringes noch vermehrt werden und allenfalls die übrigen diffusionsfähigen Bestandtheile der fibrinogenen Flüssigkeiten. Von diesen wirken aber die Salze nicht, wie Hammarsten meint, gerinnungshemmend, sondern sie stellen nothwendige Gerinnungsfactoren dar, deren Beseitigung Gerinnungsunfähigkeit der betreffenden Flüssigkeit zur Folge hat. Von den übrigen krystalloiden Bestandtheilen gerinnbarer Körperflüssigkeiten ist es unbekannt, ob sie wie die Salze wirken oder nicht. Jedenfalls vermögen sie die Wirkung der letzteren nicht aufzuheben, denn Zusatz eines concentrirten Diffusates dieser Flüssigkeiten, in welchem neben den Salzen reichliche Quantitäten jener Stoffe enthalten sind, giebt einer dialysirten Eiweisslösung ihre Gerinnungsfähigkeit ebenso wieder, wie Zusatz von reinem Kochsalz, während Alkalien die Wirkung des letzteren aufheben.

Von einer hemmenden Wirkung der Salze könnte also nur dann die Rede sein, wenn ihre Menge in Relation zu derjenigen des Gerinnungssubstrates das Optimum überschreitet. Ich habe selbst diesen Fall als möglich gesetzt, aber er ist, in höherem Grade wenigstens, gewiss der seltenere; ich will mich in dieser Hinsicht nicht darauf berufen, dass Hammarsten's Versuche ja eine regelmässige Vermehrung des Faserstoffes nach Chlorcalciumzusatz beweisen, weil diese Versuche wegen der Beschaffenheit seiner Fermentlösungen zu keinen Schlüssen berechtigen, aber er macht beiläufig

ein paar andere Beobachtungen, welche hierher gehören. Er fand nämlich, dass in einzelnen Fällen Verdünnung der Transsudate, d. h. relative Verminderung des Salzgehaltes das Faserstoffgewicht vergrösserte, ebenso oft aber beobachtete er auch eine Verminderung desselben (S. 93, 94). Dies beweist offenbar, dass der Salzgehalt das Optimum bald überschreitet, bald ihm gleich ist oder selbst unter dasselbe hinabsinkt. Wäre also Hammarsten's Erklärung richtig, so müsste die fibrinoplastische Substanz ebenso oft das Faserstoffgewicht vermindern resp. die Gerinnung ganz hindern, als sie dasselbe vergrössert, während doch nur das letztere beobachtet wird und nur bei sehr grossen Zusätzen derselben Verhältnisse eintreten, die zwar durch Fibrinverminderung sich kenntlich machen aber andererseits mit der Hammarsten'schen Erklärung der Wirkung der fibrinoplastischen Substanz nichts zu thun haben.

Da ein gewisser Salzgehalt der Flüssigkeiten vielmehr eine wesentliche Gerinnungsbedingung darstellt, und man deshalb diese Erklärung nur auf einen etwaigen Ueberschuss an Salzen beziehen kann, so wäre es am einfachsten, diesen Ueberschuss, nachdem man die betreffende Flüssigkeit neutralisirt, durch vorsichtiges Dialysiren zu entfernen; so müsste man es, wenn Hammarsten Recht hat, dahin bringen, dass die Transsudate nun ohne Zusatz von fibrinoplastischer Substanz ebenso viel Faserstoff, wie früher in maximo mit diesem Zusatz, liefern, resp. dass solche Transsudate, in welchen das Fibrinferment allein gar keine Gerinnung bewirkte, nun mit demselben eine vollkommen gerinnungsfähige Mischung geben. Es hat mir leider an Zeit gefehlt diese Versuche auszuführen.

Aber Hammarsten selbst hat mir die Handhabe gegeben, seine Hypothese zu widerlegen. Das modificirte Casein ist ein Körper, welcher in neutralen Alkalisalzen löslich ist, und doch übt Auflösung desselben in Gerinnungsmischungen nicht den mindesten Einfluss auf die Faserstoffgerinnung.

Von den übrigen Angaben Hammarsten's will ich nur ein paar berühren. Gegenüber der Hypothese eines fibrinlösenden Fermentes, die nicht Gegenstand einer weiteren Prüfung meinerseits gewesen ist, constatire ich nur, dass man einen an sich leichter auflöselichen Faserstoff erhält in solchen Fällen, in welchen bei der Gerinnung keine ausgiebige Fermentwirkung stattfindet, also bei absoluter Fermentarmuth, oder bei zu grossem Alkali- oder Salzgehalte, oder wenn man mittelst pulverisirtem Kochsalz das Umwandlungsproduct

gewissermassen vorzeitig ausfällt. Man erhält so Faserstoff von allen Graden der Löslichkeit bis zur Löslichkeit in Kochsalz. Ich habe über diesen Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des Faserstoffes und dem Fibrinferment mich übrigens schon vor einem Jahr ausgesprochen ¹⁾ und glaube, dass unter diesem Gesichtspunkte wenigstens viele Beobachtungen über Wiederauflösung des Faserstoffes zusammenzufassen sind. Darin aber stimme ich mit Hammarsten überein, dass der Faserstoff, der bei hinreichendem Fermentgehalt durch einen ungestört zu Ende laufenden Gerinnungsprocess ausgeschieden wird, in Kochsalz durchaus unlöslich ist.

Es thut mir leid meine Ueberzeugung dahin aussprechen zu müssen, dass unter den von Hammarsten für entscheidend angesehenen Versuchen nur ein paar vorkommen, welchen er die richtige Deutung gegeben, und an welche sich zugleich ein fruchtbarer Gedanke anknüpft. Ich meine die Versuche auf S. 83 u. 84, welche ihn dazu geführt haben, dem »löslichen Fibrin« nachzugehen, demselben Körper, den ich als fermentatives Umwandlungsproduct der Fibringeneratoren bezeichnet und auch ohne Fällung durch Kochsalz in fester Gestalt dargestellt habe. Dass ein solches Zwischenproduct existirte, war selbstverständlich, weil die Faserstoffgerinnung ja eben in der Umwandlung an sich löslicher und gelöster Stoffe in einen unlöslichen Körper bestand, und das umwandelnde Princip im Fibrinferment ja bereits gefunden war; es kam aber darauf an, dieses Zwischenproductes habhaft zu werden, und das ist Hammarsten durch Fällung desselben aus einer Chlorcalcium enthaltenden Gerinnungsmischung mittelst concentrirter Kochsalzlösung gelungen.

Wenn aber Hammarsten an diesen Befund die Behauptung knüpft, dass die Umwandlung in »lösliches Fibrin« unter allen Umständen stattfindet, selbst wenn die Faserstoffgerinnung durch genügende Vermehrung des Alkaligehaltes resp. durch Zusatz hinreichend grosser Salzmengen ganz gehemmt wird, wenn er sagt, die Salze und Alkalien verhinderten nicht die Wirkung des Fermentes, sondern hielten nur das gebildete Product in Lösung, so dass unter allen Umständen, mögen die Salze und Alkalien nur eine verminderte Faserstoffausscheidung zu Stande kommen lassen, oder dieselbe selbst ganz aufheben, immer dieselbe Menge »löslichen Fi-

1) D. Arch. Bd. XI. p. 315 ff.

brins« in der Flüssigkeit gebildet wird, so sind das Folgerungen, deren Richtigkeit ich entschieden in Abrede stellen muss, indem ich mich zugleich auf die betreffenden Angaben im ersten Abschnitt dieser Arbeit beziehe. Hammarsten bringt als einzige Stütze dieser Hypothese die Thatsache der Auflöslichkeit des fertigen Faserstoffes in Alkalien bei und folgert daraus, dass der Faserstoff auch im Entstehungsaugenblicke in Lösung erhalten werde. Das ist offenbar kein bindender Schluss, denn der Faserstoff im Entstehungsaugenblicke ist eben noch kein Faserstoff, und was in diesem Augenblicke in Lösung erhalten wird, kann etwas ganz anderes sein und ist, wie ich gezeigt habe, nichts anderes als das unveränderte, globulinartige Gerinnungssubstrat, unverändert natürlich nur in dem Falle, dass der Alkalizusatz nicht so gross ist, um beide Bestandtheile desselben in Alkalialbuminat zu verwandeln, in welchem Falle von einer Wiederkehr der Gerinnung nach dem Neutralisiren keine Rede mehr ist.

Für die Behauptung, dass auch die Neutralsalze, wenn sie hemmend wirken, nur die Ausscheidung, nicht die Bildung des Faserstoffes hindern, indem sie das Fibrin im Entstehungsaugenblicke in Lösung erhalten, fehlt der Beweis der Löslichkeit des Fibrins in Salzen. Hier wird Bezug genommen auf die von mir schon erwähnten Versuche, in welchen in einer 3,3% Chlorcalcium enthaltenden Gerinnungsmischung nach 24—48stündiger Fermenteinwirkung durch Kochsalz ein Niederschlag bewirkt wurde, der sich anders verhielt, als der unmittelbar nach der Herstellung des Präparates mit demselben Salze erzeugte, d. h. der in dem von mir angedeuteten Sinne Faserstoff war, während der letztere noch das ursprüngliche Gerinnungssubstrat darstellte. Aber hier fand während der langen Gerinnungszeit die Umwandlung trotz des Salzes statt, welches offenbar in zu kleiner Menge zugesetzt war und wahrscheinlich, wie das schwefelsaure Natron, mit welchem ich ganz dieselben Erfahrungen gemacht habe, zu den schwach wirkenden gehört. Hammarsten bewegt sich immer in der Vorstellung, dass die hemmende Wirkung der Alkalien und Salze, wenn sie auf das Fibrinferment oder das Gerinnungssubstrat zu beziehen wäre, nur in einer verändernden, zerstörenden Einwirkung auf dieselben bestehen könnte, und findet nun doch, dass dieses nicht der Fall sein könne, weil, wie bekannt, die Gerinnungsfähigkeit durch jene Stoffe nicht zerstört wird; deshalb meint er, müsse auch die Fibrinbildung trotz der Gegenwart derselben stattfinden, und nur

die Ausscheidung des gebildeten Fibrins durch sie gehindert werden. Mir ist dieser Schluss unverständlich; weshalb soll ein chemischer Process durch das Hinzukommen irgend eines fremden Stoffes nicht gestört oder selbst ganz gehemmt werden können, ohne dass dabei doch eine Zerstörung der bei diesem Process betheiligten Substanzen stattfindet?

Auf dieser Grundlage kommt nun Hammarsten zur weiteren Annahme, dass unter normalen Verhältnissen viel mehr Faserstoff gebildet als ausgeschieden wird, weiter, dass der durch die Alkalien und Salze zurückgehaltene Rest des »löslichen Fibrins« sich trotz seiner leichten Nachweisbarkeit im Serum doch nicht auffinden lässt, weil er sich dort in fibrinoplastische Substanz verwandelt hat; so schreibt er, indem er die Wirkungsart grosser Salzmengen auf die kleinere überträgt, obgleich doch eigentlich seine eigenen Erfahrungen mit Chlorcalcium dagegen Protest erhoben, auch dem natürlichen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten einen gerinnungshemmenden (genauer: fällungshemmenden) Einfluss zu, während sie doch in Bezug auf den Gerinnungsact als Ganzes und namentlich in Bezug auf die Fällung nothwendige, in Bezug auf die Bildung des »löslichen Fibrins« aber fördernde Bestandtheile jener Flüssigkeiten darstellen u. s. w.

Wer die Voraussetzungen Hammarsten's anerkennt, wird auch diese und noch andere seiner Folgerungen und Erklärungsversuche, auf deren Besprechung ich mich nicht einlassen kann, natürlich finden, ebenso aber auch, dass meine Entgegnung sich nur gegen jene Voraussetzungen richtet.

Hammarsten acceptirt zwar meine Erfahrung, dass Zusatz von fibrinoplastischer Substanz auch im Blutplasma eine Vermehrung des Faserstoffes bewirkt, glaubt aber, dass die Differenz von 27%, das von mir vor vier Jahren gefundene Maximum, zu hoch ausgefallen sei, weil ich die vom Faserstoff aus dem Plasma mit niedergerissene fibrinoplastische Substanz nicht durch Waschen mit Kochsalzlösung entfernt hatte. Es wäre gewiss besser gewesen, wenn ich dieses gethan hätte; es geschah nicht, weil ich damals diese Manipulation irrthümlicher Weise fürchtete. Nun hätte aber Hammarsten seinerseits doch am besten gethan, wenn er durch ein paar Versuche die Grösse des möglichen Fehlers demonstrirt hätte, statt auf ungenügenden Grundlagen Reflexionen darüber anzustellen. Ich habe derartige Versuche ausgeführt und kann Ham-

marsten versichern, dass der Fehler, gründliches Waschen und Kneten mit Wasser vorausgesetzt, niemals auch nur annähernd den Werth von 27 Gewichtsprocenten des Plasmafaserstoffes erreicht. Das von mir beobachtete Maximum betrug 5,6%, sehr häufig fiel die Differenz in die Fehlergrenzen, so zwar, dass das Plus auch auf der Seite des mit Kochsalzlösung gewaschenen Fibrins lag. Dieser Einwand hat übrigens keine Bedeutung mehr, seit ich in meiner letzten Arbeit gezeigt habe¹⁾, dass die Faserstoffmenge im filtrirten und verdünnten Plasma durch blossen Zusatz von fibrinoplastischer Substanz um 200% erhöht werden kann, was Hammarsten doch gewiss nicht auf eingeschlossenes Paraglobulin beziehen wird. Bei dieser Gelegenheit wiederhole ich, dass ich in den in der vorstehenden Arbeit angeführten Versuchen das Waschen mit Kochsalzlösung niemals versäumt habe.

Ueber quantitative Eiweissbestimmungen des Blutserum und der Milch.

Von

J. Puls, cand. chem.,

Assistenten des physiologischen Institutes zu Dorpat.

Die Eiweisskörper werden meist nach der Methode von Scherer bestimmt, obgleich ein Jeder, der sich ihrer bedient, dabei die Beobachtung machen muss, dass sie viel zu wünschen übrig lässt. Das Missliche an ihr liegt bekanntlich darin, dass das coagulirte Eiweiss nicht absolut unlöslich in Wasser ist. Dieser Uebelstand war die Ursache, dass man, um diesen so wichtigen Körper genau bestimmen zu können, verschiedene andere Methoden einschlug. Liborius²⁾, der sie einer näheren Prüfung unterwarf, fand, dass sie alle mehr oder weniger fehlerhaft waren, nur die Bestimmung

1) D. Arch. Bd. XI. p. 541.

2) Ueber quant. Eiweissbest., Dissert., Dorpat 1871. Auch im Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. X.