

- Fig. 9. Weisse Maus. a eosinophile Zelle mit Ringkern. b neutrophile Zelle mit homogenem Zellkörper.
- Fig. 10. Hund. a aurantiophile Zelle. Die Granula sind etwas zu gross. b neutrophile Zelle mit undeutlicher Protoplasmastruktur.
- Fig. 11. Katze. a amphophile Zelle. Die Granula sollten etwas grösser sein. b aurantiophile Zelle. c neutrophile Zelle mit homogenem Zellkörper.
- Fig. 12. Pferd. a eosinophile Zelle. b Zelle mit nadelförmigen Granulis. Der Grundton dieser Zelle sollte violett sein. Die Granula sind nicht mit der in der Zeichnung wiedergegebenen Deutlichkeit erkennbar. c Mastzelle.

NB. Sämmtliche Zellen sind nicht mit dem Zeichenapparat gezeichnet, sondern aus freier Hand; in Folge dessen können die Grössenverhältnisse der Leukocyten nicht als typische gelten. Die Zellen aus dem menschlichen Blute sind etwas zu gross gerathen, in Wirklichkeit aber doch grösser als die aller von mir untersuchten Thiere zu denken.

#### IV.

### Ueber die Löslichkeitsverhältnisse des Paracaseins im künstlichen Magensaft.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin.)

Von Dr. med. W. Lindemann,

Assistenten des Instituts für Allgem. Path. der Kais. Universität Moskau.

Die Milch stellt ein so wichtiges Nahrungsmittel dar, dass es leicht begreiflich ist, wenn die Frage über die Verdaulichkeit derselben als eine hochinteressante, sowohl in praktischer, als auch in theoretischer Hinsicht aufgefasst wird.

Diese Frage bezieht sich vor Allem auf die Verdauung der Eiweissstoffe der Milch und speciell des Caseins, weil die anderen Bestandtheile — das Fett und der Milchzucker — wenige Besonderheiten in dieser Hinsicht darbieten, von der etwas schlechteren Resorbirbarkeit des Milchzuckers im Vergleiche mit der der Glucose abgesehen.

Nun ist zwar die Frage der Caseinverdauung ziemlich durchgearbeitet, aber fast alle Forscher haben das Casein sensu

strictiori, d. h. das Nucleoalbumin, welches aus der Milch beim Zusatz genügender Quantitäten Säure präcipitirt wird, als Material für ihre Untersuchungen gewählt. Das Verhalten dieser Substanz zum Magensaft oder richtiger zu der Lösung von Pepsin in einer schwachen Salzsäurelösung ist von folgenden Autoren untersucht worden.

Lubavin<sup>1</sup> fand, dass bei der Einwirkung des Magensaftes das Casein sich in das unlösliche Dyspepton (Paranuclein) und Eiweiss spaltet, welches letzteres danach in Albumosen und Peptone verwandelt wird. Das Dyspepton, welches von Lubavin auf diese Weise erhalten war, enthielt 4,6 pCt. Phosphor.

Dogiel<sup>2</sup> hat auch einen unlöslichen Rückstand bei der Pepsinverdauung der Kuhmilch, sowie auch der Frauenmilch erhalten. Die Quantität der entstandenen Peptone, welche mittelst einer polarimetrischen Methode bestimmt wurde, war in beiden Fällen annähernd gleich.

Thierfelder<sup>3</sup> konnte das Casein gleichfalls nicht vollständig auflösen. Bei der Einwirkung der Pepsinsalzsäure auf das Casein erhielt er einen sulzigen, unlöslichen Niederschlag und ein klares Filtrat, welches zweierlei Albumosen (Propeptone nach Thierfelder) und ächtes Pepton enthält. In dem unlöslichen Niederschlage soll der allgemeinen Meinung nach der ganze Phosphorgehalt des Caseins enthalten sein.

Ebenso constant haben den unlöslichen Rückstand (Paranuclein, Dyspepton nach Meissner und Lubavin) bei der Caseinverdauung Chittenden<sup>4</sup> und seine Schüler Conner, Painter und Tuttle gefunden. Das Paranuclein, welches von diesen Autoren erhalten wurde, enthielt aber bis zu 13 pCt. Asche und, ihrer Meinung nach, keinen organisch gebundenen Phosphor. Trotz der ausserordentlich hohen Concentration der von ihnen angewandten Verdauungsflüssigkeit erhielten sie auch als Verdauungsprodukte keine ächten Peptone, sondern nur eine Reihe von verschiedenen Albumosen.

Sebelien<sup>5</sup> konnte bei seinen Versuchen gleichfalls constatiren, dass das Casein bei der Pepsinverdauung sich in Paranuclein und Albumosen spaltet, welch' letztere danach zu Pepton verdaut werden.

Eine neue Richtung haben diesen Untersuchungen die Ar-

beiten von E. Salkowski<sup>6</sup> gegeben, welcher gezeigt hat, dass die allgemeine Ansicht, dass die Gesamtmenge von Phosphor als Paranuclein von dem Caseinmolekül abgespalten werde, nicht richtig ist, sondern, dass im Gegentheil unter gewöhnlichen Verhältnissen durchschnittlich das Paranuclein nur etwa 15 pCt. des Caseinphosphors in unlöslicher Form zurückhält.

Diese Angaben haben eine neue Bestätigung in der fast gleichzeitig erschienenen Arbeit von Szontagh<sup>7</sup> gefunden, welcher fand, dass die Quantität des bei der Verdauung erhaltenen Paranucleins eine sehr schwankende ist, sowie auch dessen Fähigkeit sich bei der weiteren Verdauung aufzulösen. Er hat 7,3—12,3 pCt. „Paranuclein“ vom Casein sich abspalten gesehen, „wobei aber etwa 50 pCt. desselben sich bei der weiteren Verdauung auflöste“.

Ebenso grosse Schwankungen in dem Procentgehalt an Paranuclein hatte Clara Wildenow<sup>8</sup> constatirt.

Sebelien<sup>9</sup> fand später, dass der Niederschlag, welcher unter dem Namen Paranuclein bekannt ist, keinen einheitlichen Körper darstellt, sondern seiner Zusammensetzung nach schwankend sein kann. So war zum Beispiel der Stickstoffgehalt 13,5—14,97 pCt.

Die Frage über die Vertheilung des Phosphors wurde danach einer eingehenderen Bearbeitung seitens E. Salkowski's und Hahn's<sup>10</sup>, sowie auch Moraczewski's<sup>11</sup> unterworfen.

E. Salkowski und Hahn fanden, dass je günstiger die Bedingungen des Versuches gewählt werden, d. h. je besser das Casein verdaut wird, desto weniger Paranuclein gefunden wird und desto grösser der Antheil des Phosphors ist, welcher in die Lösung geht, so dass es wohl denkbar ist, dass unter den günstigsten Bedingungen das Casein sich gänzlich auflöst. Der Grund der hohen Procentzahlen, welche für das Paranuclein von den anderen Autoren angegeben werden, liegt nach E. Salkowski und Hahn darin, dass dieselben eine zu geringe Quantität Verdauungsflüssigkeit im Verhältniss zur Caseinmenge nahmen. So hat z. B. Lubavin auf 1 Theil Casein 10 bis 40 Theile künstlichen Magensafts, Chittenden und Painter 3—5, Clara Wildenow 10—15 Theile genommen, in den Versuchen von E. Salkowski und Hahn dagegen war dieses

Verhältniss = 1:68 bis 1:180 und in den späteren Versuchen noch grösser, nemlich 1:125 bis 1:500.

Moraczewski<sup>11</sup>, sowie auch Sebelien haben den Phosphorgehalt des Paranucleins auch sehr schwankend gefunden, und zwar zwischen 6—60 pro mille. In der Lösung ist Phosphor organisch gebunden, wie das schon früher E. Salkowski gezeigt hatte; obgleich er nach Moraczewski auch durch Magnesiamischung direct fällbar sein soll, wenn die Lösung eine sehr verdünnte und die Verdauung eine genügend vollständige ist. Der Procentgehalt an erhaltenem Paranuclein schwankte in den Versuchen von Moraczewski zwischen 1,29 und 18,17 pCt.; eine vollständige Auflösung hatte er auch nicht erreichen können.

Ebenso hat dieselbe auch Wroblewski<sup>12</sup> nicht erreicht, was aber anscheinend von einigen Fehlgriffen in seiner Versuchsanordnung abhängig ist und vor Allem wie auch in den Versuchen von Moraczewski von der ungenügenden Quantität der Verdauungsflüssigkeit.

Das Vermögen des Caseins sich im Magensaft vollständig aufzulösen, wurde endlich endgültig durch E. Salkowski's<sup>13</sup> Versuche erwiesen, welche gezeigt haben, dass, wenn man sich statt trockener Substanz einer Lösung von Casein bedient, die mittelst einer halbnormalen Lauge dargestellt ist, und dabei genügend grosse Quantitäten Verdauungsflüssigkeit nimmt, die Auflösung schon am zweiten Tage vollständig erreicht wird.

Diesen Angaben nach muss das Casein als vollständig im Magen verdaulich angesehen werden. Aber haben wir es unter physiologischen Verhältnissen im Magen wirklich mit einer Caseinverdauung zu thun, wenn in denselben Milch eingeführt wird?

Bis jetzt können wir trotz der ziemlich reichhaltigen Literatur diese Frage nicht bestimmt beantworten. Wir wissen, dass im Säugethiermagen grösstentheils das Labferment (Chymosin) zu finden ist, wissen auch, dass das Paracasein, welches sich aus der Milch unter dem Einflusse dieses Enzyms bildet, in mancher Hinsicht von dem Säurecasein verschieden ist, aber wir wissen nicht, ob der Eiweissstoff, welcher sich durch Milchcoagulation im Magen bildet, das durch die Salzsäurewirkung präcipitirte Casein oder Paracasein, welches sich durch Labgerinnung ge-

bildet hatte, darstellt, oder ob wir es nicht mit einer Mischung dieser beiden Substanzen zu thun haben.

Alle Forscher, die sich mit dieser Frage befasst haben, liessen leider dieses interessante Verhältniss unbeachtet und haben das aus der Milch entstandene Coagulum kurzweg als Paracasein angesehen, wobei sie sich mit dem äusseren Aussehen und der Entstehungsweise als specifischen Merkmalen begnügten. Was die Thatsache des Vorhandenseins des Labfermentes im menschlichen Magensaft selbst anbetrifft, so unterliegt dieselbe keinem Zweifel, da die Anwesenheit des Enzyms, sowie auch dessen Zymogens durch zahlreiche Arbeiten mehrerer Autoren festgestellt worden ist.

So hat Schumburg<sup>14</sup>, welcher in dieser Hinsicht die Auszüge der Schleimhaut des Magens mehrerer Leichen untersucht hat, die von an verschiedenen Krankheiten gestorbenen Menschen stammten, in 15 Fällen eine Labgerinnung constatirt. Bei der Prüfung des nach der Methode von Spallanzani erhaltenen Magensaftes des lebenden Menschen hat er aber nur in einem Versuche (von 10) bei neutraler Reaction eine Gerinnung gefunden, was wahrscheinlich an der zu geringen Quantität des Magensaftes lag.

Boas<sup>15</sup> hat bei der Prüfung des mittelst eines Magenschlauches herausgeheberten Mageninhalts eine Gerinnung der Milch bei neutraler Reaction in jedem Falle hervorrufen können, die Atrophie der Schleimhaut und den Magenkrebs ausgeschlossen. Nach Johnson<sup>16</sup> fehlt die Milchgerinnung nur beim Magenkrebs und einigen Fieberzuständen. G. Klemperer<sup>17</sup> schreibt: „Die Production des Labfermentes ist eine der dauerhaftesten Functionen der Magenschleimhaut.“ Johannesssen<sup>18</sup> konnte nur in 5 Fällen der schwersten Magenaffectionen kein Labferment in dem Mageninhalte auffinden. Raudnitz<sup>19</sup> hat es bei den Neugeborenen nicht, bei den älteren Säuglingen aber constant aufgefunden. Die erste Angabe wird aber durch Szydlowski<sup>20</sup> bestritten, welcher nur in einem der 13 von ihm untersuchten Fälle kein Labferment beim Säugling fand.

Rosenthal<sup>21</sup> giebt endlich an, dass selbst im Falle totaler Abwesenheit von Salzsäure, d. h. bei den schwersten Affectionen der Magenschleimhaut, Labferment vorhanden sein kann.

Bei Thieren (Hunden) konnten Arthus und Pagès<sup>22</sup>, sowie auch Schumburg<sup>14</sup> Labferment constataren. Johnson<sup>16</sup> fand es dagegen in zwei Versuchen am lebenden Thiere nicht.

Diese klinischen und experimentellen Thatsachen zwingen zu der Annahme, dass höchstwahrscheinlich im Magen eine Labgerinnung stattfindet.

Wie gesagt, ist Paracasein seinen Eigenschaften nach von dem Säurecasein verschieden. Als der wichtigste Unterschied ist die Unfähigkeit der neutralen Paracaseinlösung beim Zusatz von Labferment zu gerinnen anzusehen, welche Eigenschaft dem Säurecasein zukommt\*). Einen anderen Unterschied bietet seine geringere Löslichkeit und vor Allem seine Unlöslichkeit im Wasser, in welchem Calciumcarbonat suspendirt ist\*\*). Diese beiden Unterschiede waren schon von Hammarsten<sup>23</sup>, dem wir den Beweis der Specificität des Paracaseins vor Allem verdanken, festgestellt.

Vor Kurzem hat Boas<sup>15</sup> noch auf ein Merkmal aufmerksam gemacht — nemlich, dass die Molke, welche von einer Paracaseinfällung abfiltrirt ist, die Eigenschaft besitzt, neue Portionen Milch zur Gerinnung zu bringen, wogegen bei dem Säurecasein das nicht der Fall ist. Die Stichhaltigkeit dieses Unterschiedes wurde von Rosenthal bestritten, da er gezeigt hatte, dass auch die Molke, welche von einer spontan coagulirten Milch stammt, dieselbe Eigenschaft wie die Paracaseinmolke besitzt. Dieser Einwand kann so lange keinen besonderen Werth beanspruchen, bis gezeigt wird, dass die spontan coagulirte Milch kein Paracasein enthält, bezw. nicht unter dem Einfluss von Bakterien geronnen ist, welche die Fähigkeit besitzen, Labferment zu secerniren, wie es genügend für mehrere Arten der Milchbakterien erwiesen ist (Duclaux, Hueppe, Flüge, Warrington u. A.<sup>24</sup>).

\*) Diese Unfähigkeit zur Wiedergerinnung wurde vor Kurzem seitens Peter's (Untersuchungen über das Lab und die labähnlichen Fermente. Inaug.-Diss. Rostock 1894) bestritten, aber von Hammarsten (Zeitschrift für phys. Chem. 1897) wieder als richtig erwiesen.

\*\*) In seiner letzten Mittheilung giebt aber Hammarsten an, dass Paracasein unter diesen Bedingungen auch etwas löslich ist in Uebereinstimmung mit der Angabe von E. Salkowski in dessen Practicum der physiol. und pathol. Chem. S. 105.

Ausserdem ist, nach den neuesten Angaben von Basch, das Paracasein durch einen viel höheren Phosphorgehalt von dem Säurecasein unterschieden (1,37 gegen 0,85 pCt.) und nach einigen Autoren auch durch einen constanten Gehalt an Kalk, welcher durch Waschen nicht entfernbar ist. Aber man kann, wie es Basch gezeigt hatte, Paracasein ganz kalkfrei darstellen, wenn man dasselbe nicht in Aetzkalkali, sondern im Natriumcarbonat auflöst, wobei Calcium als Carbonat ausgefällt werden und beim Filtriren der Lösung auf dem Filter zurückbleiben soll.

Der höhere Gehalt an Phosphor, sowie auch das Auftreten eines neuen Eiweissstoffes (Hammarsten, Arthus und Pagès<sup>22</sup>, Halliburton<sup>25</sup>) im Filtrat einer durch Lab geronnenen Säurecaseinlösung zeigt, dass die Milchgerinnung in diesem Fall von einer Spaltung des Caseiumoleküls begleitet wird und dass das Paracasein folglich ein Körper von einfacherer Zusammensetzung ist.

Arthus und Pagès<sup>22</sup> sehen den Prozess der Labgerinnung eben als eine Spaltung an, wobei Casein in Caseogen und Hemicaseinalbumose gespalten wird. Das Caseogen fällt danach in Verbindung mit den Erdalkalien als Caseum aus, welches ausser einem constanten Aschegehalt, noch durch seine Unlöslichkeit in der durch Natriumoxalat ausgefällten Milch von dem Caseogen zu unterscheiden ist. Da aber die Milch constant Calciumsalze enthält, so wird als gewöhnliches Produkt der Magensaftwirkung eben das Caseum auftreten.

Basch<sup>26</sup> sieht seinen Syntheseversuchen zufolge das Casein als eine Verbindung des Albumins, des Globulins und des Paranucleins an, und das Paracasein als eine Verbindung des Globulins und des Paranucleins allein an. Die Angaben dieses letzten Autors sind aber noch nicht genügend begründet und vor Allem ist seine Annahme, dass das Casein durch die Einwirkung von Pepsinsalzsäure zuerst in Paracasein übergeführt werde, als sehr fraglich anzusehen.

Das Paracasein verhält sich, wie es auch in Folge der Verschiedenheit seiner Eigenschaften von denen des Säurecaseins zu erwarten ist, bei der Pepsinverdauung auch etwas verschieden, so viel man aus den dürftigen Literaturangaben ersehen kann.

So wird fast von allen Autoren, welche das Paracasein er-

wähnen, seine Schwerlöslichkeit in den Säuren hervorgehoben (Maly, Halliburton, Foster<sup>27</sup>).

Arthus und Pagès sehen ihr Caseum (= Paracasein der anderen Autoren) als vollständig im Magensaft unlöslich an:

„Ainsi du caseum maintenu en presence du suc gastrique pendant 24 heures à 40° n'est pas transformé; dans l'estomac de jeunes chevreux, n'ayant pas tété depuis vingt heures on trouve de grands blocs de caseum. Enfin chez les animaux, dont on a lié le pylore le caseum contenu dans l'estomac ne disparaît pas.“

Walther<sup>28</sup> giebt an, dass das Paracasein sich in dem Magensaft viel schwieriger auflöst, ohne die Vollständigkeit dieser Auflösung zu erwähnen, aber zu derselben Zeit sagt er, dass dasselbe auch bei der Einwirkung von Salzsäure allein peptonisirt wird. Höchst interessant ist ferner seine Angabe darüber, dass das Paracasein, welches durch das Labferment des Kalbsmagens dargestellt wird von dem durch das Enzym des Säuglingsmagens dargestellten zu unterscheiden ist.

Man könnte danach denken, dass das Paracasein der Magenverdauung so gut wie unzugänglich ist. Die Geschichte der Frage über die Säurecaseinverdauung hat aber gezeigt, dass die Menge des unlöslichen Rückstandes mit der Verbesserung der Methodik immer kleiner wurde, bis es endlich E. Salkowski gelungen ist, diese Substanz, bzw. das von ihr abgespaltene Paranuclein vollständig aufzulösen.

Ob es auch bei dem Paracasein sich ähnlich verhält?

Dem lebenswürdigen Vorschlage des Herrn Professors E. Salkowski folgend, habe ich mich im chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin mit der Lösung dieser Frage beschäftigt, und in dieser Hinsicht einige Experimente angestellt, deren Ergebnisse diese Vermuthung vollständig bestätigt haben.

Da ich in meinen Versuchen so vollständig als eben möglich die physiologischen Verhältnisse der Paracaseinbildung reproduciren wollte, so habe ich mich entschlossen, mich mit der möglichst vollständigen Reinigung des durch die Labgerinnung von Kuhmilch dargestellten Paracaseins zu begnügen, ohne dabei die Substanz einer wiederholten Auflösung und Ausfällung zu



unterwerfen, weil dabei eine Zersetzung immerhin als möglich anzunehmen ist. Ausserdem war es, wie aus dem oben Besprochenen erhellt, für mich interessant, nicht die Eigenschaften des chemisch reinen Paracaseins zu studiren, sondern eben des Produktes, welches im Magen durch die Labgerinnung gebildet wird, da dieser Stoff — das Caseum von Arthus und Pagès — sich durch eine viel geringere Löslichkeit im Vergleiche mit dem Caseogen dieser Autoren (bezw. aschefreiem Paracasein) unterscheidet. Ich habe bei meinen Versuchen ein von mir dargestelltes Präparat benutzt, welches aus Kuhmilch nach dem im „Practicum der physiologischen und pathologischen Chemie“ von E. Salkowski angegebenen Verfahren dargestellt wurde mit kleiner Abänderung in den Einzelheiten der Reindarstellung des Präparates.

Die Methode bestand in Folgendem:

Einem Liter neutral reagirender Milch wurden 50 ccm einer 1procentigen Labfermentlösung, welche vor 24 Stunden bereitet war, hinzugesetzt und die Mischung in einen auf 39—40° C. eingestellten Thermostaten hingestellt, wo dieselbe, je nach der Schnelligkeit der Gerinnung,  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden verblieb. Diese Zeit ist bei verschiedenen Portionen Milch sehr verschieden\*). Sobald die Milch zu einem compacten Coagulum geronnen war, wurde sie aus dem Brutschranke herausgenommen und am kühlen Orte bis zum nächsten Morgen aufbewahrt. Das Coagulum contrahierte sich dabei und liess eine durchsichtige klare Molke heraustreten. Das Coagulum wurde abgelirt und mit der Hand möglichst stark abgepresst, danach in Wasser vertheilt und gründlich durch Decantation erst mit Leitungswasser durchgewaschen bis die Waschwässer ganz klar wurden und danach einige Male mit destillirtem Wasser nachgewaschen.

Die ausgewaschene flockige Substanz wurde dann abfiltrirt, in eine Reibschale hinein gethan und mit einer ziemlich grossen Quantität Alkohol verrieben, dann wieder abfiltrirt und bis zum nächsten Tage unter absolutem Alkohol in einem verstopften Kolben gelassen. Es entstand dabei eine krümelige Masse, welche von Neuem abfiltrirt und in der Reibschale verrieben wurde, bis ein ziemlich feines Pulver entstand. Dieses Pulver wurde in der Reibschale mit Aether möglichst innig gemischt und danach in einen grossen Kolben abgegossen, wo es mit einer grossen Menge Aether 24 Stunden

\*) Ich will hier noch bemerken, dass Magermilch (aus einem Separator), welche ich benutzen wollte um ein fettärmeres Paracasein darzustellen, kein typisches Coagulum bei der Labgerinnung gab, sondern dünnflockig, ähnlich dem Säurecasein, wenn dasselbe durch Essigsäure dargestellt wird, ausfiel. Einige Autoren geben an (Szydlowski<sup>20</sup>), dass die Frauenmilch sich zum Labferment ebenso verhält,

digerirt wurde, wonach der Aether durch Decantation entfernt und durch eine neue Portion ersetzt wurde. Nach dreimaliger Bearbeitung mit Aether wurde die Substanz wieder in einer Reibschale bis zur Trockenheit verrieben und in einem verschlossenen Gefässe aufbewahrt.

Das auf diese Weise bereitete Paracasein stellt ein feines weisses Pulver dar, welches weder einen bestimmten Geruch, noch Geschmack hat. Bei dem Trocknen bei 110° C. verlor es an Gewicht 3,85 pCt. (Spuren von Wasser, Aether und Alkohol), es hinterliess beim Verbrennen 3,086 pCt. Asche und enthält 0,684 pCt. Fett. Die erhaltene Substanz enthält also 92,38 pCt. reines Paracasein.

Der Phosphorgehalt der Trockensubstanz betrug 1,386 pCt.

Die mit dieser Substanz angestellten Versuche zerfallen in zwei Reihen. In der ersten Reihe war die trockene Substanz mit der Verdauungsflüssigkeit zusammengemischt; in der zweiten wurde, den Versuchen E. Salkowski's mit dem Säurecasein analog vorgegangen, d. h. das erhaltene Pulver wurde in einer möglichst kleinen Quantität Natronlauge aufgelöst und mit einem künstlichen Magensaft gemischt. Der künstliche Magensaft wurde, unter Verwendung von Finzelberg'schem Pepsin, nach der Vorschrift E. Salkowski's bereitet. Die Verdauung dauerte bei Körpertemperatur 22—48 Stunden.

Was die weitere Bearbeitung des bei der Verdauung erhaltenen Rückstandes anbetrifft, so war dieselbe der von dem genannten Autor angewendeten vollständig analog.

Die Stöpselflaschen, welche die Verdauungsprodukte enthielten, wurden zur bestimmten Zeit aus dem Thermostaten genommen und bei Zimmertemperatur aufbewahrt, bis sich die klare Flüssigkeit von dem weissen flockigen Niederschlage gesondert hatte, dann wurde dieselbe vorsichtig mit einer Pipette abgehebert und durch ein getrocknetes und gewogenes Filter (Schleicher und Schüll No. 590) filtrirt. Auf diese Weise wurde fast die sämmtliche Flüssigkeit entfernt und nur die letzten 60—100 ccm wurden mit dem Niederschlage durchgeschüttelt, so dass derselbe nur in die letzten Portionen der zu filtrirenden Flüssigkeit gelangte. Ohne diese Vorsichtsmaassregeln geht die Filtration äusserst langsam vor sich, so dass, z. B. um einen Niederschlag aus 1000 ccm Flüssigkeit zu bekommen, man nicht

unter einer Woche filtriren muss. Selbst bei der angegebenen Methode dauert die Filtration nicht weniger als 2 Tage.

Der auf dem Filter gesammelte Niederschlag wurde zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und mit dem Filter zusammen bei 100° getrocknet. Diese Versuche haben folgende Resultate ergeben:

### Erste Reihe.

#### Versuch I.

Trockenes Paracasein . . . . . 0,908

Pepsinsalzsäure (von 0,162 pCt. Gehalt an HCl) 275 ccm.

Nach 46 stündiger Verdauung war in dem Gefässe noch ziemlich reichlicher Niederschlag zu finden, welcher nach der oben angegebenen Bearbeitung 0,038 wog.

Da das Fett, welches die einzige Verunreinigung darstellt, die in diesen Niederschlag übergehen könnte, durch Alkohol und Aether entfernt wurde, so können wir denselben für reines Paranuclein halten.

Folglich, da die verdaute Substanz 92,38 Paracasein enthält, ist das Procentverhältniss des ungelösten Rückstandes zu 4,53 pCt. anzunehmen.

#### Versuch II.

Trockenes Paracasein . . . . . 0,263

Pepsinsalzsäure (von 0,162 pCt. Gehalt an HCl) 160 ccm.

Die Verdauung dauerte 46 Stunden; die Filtration wurde sofort nach dem Absetzen des Niederschlages (nach 2 Stunden nach der Herausnahme aus dem Brutschranke) begonnen.

Unlöslicher Rückstand 0,0085, oder in Procent des reinen Paracaseins 3,49 pCt.

In den folgenden Versuchen wurde eine stärkere Salzsäure, nemlich die gewöhnliche Verdauungssalzsäure, genommen, welche 1 Vol.-pCt. der officinellen Salzsäure, d. h. 0,281 pCt. HCl enthält, jedoch dieselbe Pepsinmenge.

#### Versuch III.

Trockenes Paracasein . . . . . 0,564

Pepsinsalzsäure (0,281 pCt.) . 141 ccm.

Die Verdauung dauerte 22 Stunden. Am Boden des Gefässes wurde ein voluminöser, flockiger Niederschlag gefunden. Die Filtration erst am nächsten Tage begonnen. Es wurde 0,024 unlöslichen Rückstandes gefunden, was 4,23 pCt. reinen Paracaseins ausmacht.

## Versuch IV.

Trockenes Paracasein . . . . 0,592  
 Pepsinsalzsäure (0,281 pCt.) . . 119 ccm.

Die Verdauung dauerte 22 Stunden. Die Filtration am nächsten Tage begonnen. Es wurde 0,025 unverdauten Rückstandes gefunden, was 4,65 pCt. reinen Paracaseins ausmacht.

## Zweite Reihe.

In den weiteren Versuchen wurde das Paracasein in einigen Cubikcentimetern  $\frac{1}{10}$  Normallösung von Aetznatron aufgelöst, zu dessen Neutralisation ausser Pepsinsalzsäure noch Verdauungssalzsäure hinzugegeben wurde.

## Versuch V.

1,65 Paracasein wurde in 12 ccm Decinormallauge aufgelöst, mit Wasser verdünnt und filtrirt. Der Filter wurde mit destillirtem Wasser nachgewaschen und die Paracaseinlösung mit diesen Waschwässern bis 165 ccm angefüllt. Für den Verdauungsversuch wurden von dieser Lösung 100 ccm (= 1,0 Paracasein) genommen und mit 400 ccm Verdauungssalzsäure vermischt. Es ist dabei ein flockiger Niederschlag entstanden. Dann wurden noch 500 ccm Pepsinsalzsäure hinzugesetzt und die Mischung 48 Stunden im Thermostaten digerirt.

Es entstand dabei ein merklicher Niederschlag, welcher nach dem Durchschütteln nur sehr langsam sedimentirte. Der Rückstand wog 0,034, was 3,65 pCt. des reinen Paracaseins ausmacht.

## Versuch VI.

1 pCt. Paracaseinlösung (von dem vorigen Versuche) 50 ccm  
 Pepsinsalzsäure . . . . . 450 -

Die Verdauung dauerte 26 Stunden. Die Filtration sofort unternommen. Es blieben 0,011 unverdaut, was 2,2 pCt. reinen Paracaseins ausmacht.

## Versuch VII.

2,16 Paracasein wurden in 15 ccm Decinormallauge aufgelöst und mit Wasser bis 108 ccm angefüllt. 100 ccm dieser Lösung wurden ohne vorheriger Filtration mit 400 ccm Verdauungssalzsäure und 500 ccm Pepsinsalzsäure zusammengemischt. Die Verdauung dauerte 48 Stunden. Es blieben als flockiger Niederschlag 0,186, das heisst 10,07 pCt. reinen Paracaseins unverdaut.

## Versuch VIII.

6,237 Paracasein wurden in 50 ccm Decinormallauge aufgelöst, mit Wasser verdünnt und filtrirt. Das Filtrat wurde durch Waschwasser bis 155 ccm angefüllt und auf diese Weise eine 4procentige Lösung dargestellt.

100 ccm dieser Lösung wurden mit 400 ccm Verdauungssalzsäure und 500 ccm Pepsinsalzsäure zusammengemischt und einer Verdauung während 27 Stunden unterworfen. Im Gefäss war ein kaum merklicher Niederschlag zu finden, der 0,093 wog, was 2,52 pCt. des reinen Paracaseins ausmacht.

#### Versuch IX.

Es wurden 45 ccm derselben Lösung wie im Versuch VIII genommen und mit 400 ccm Verdauungssalzsäure und 500 ccm Pepsinsalzsäure gemischt. Die Verdauung dauerte 27 Stunden, nach welcher Zeit im Gefässe eine etwas trübe Flüssigkeit, aber durchaus kein Niederschlag gefunden wurde. Bei der Filtration wurde ein klares Filtrat erhalten und das Filter wurde nur um 0,002 schwerer, was 0,12 pCt. des reinen Paracaseins ausmacht und gewiss in den Fehlergrenzen des Versuches liegt.

Bei der Zusammenstellung der Versuchsergebnisse werden wir Folgendes finden:

	Verhältniss vom Paracasein zu der Verdauungsflüssigkeit	Rückstand in pCt. des Paracaseins	Dauer der Verdauung
A. I.	1 : 305	4,53 pCt.	46 Stunden
II.	1 : 609	3,49 -	46 -
III.	1 : 250	4,65 -	22 -
IV.	1 : 200	4,23 -	22 -
B. V.	1 : 1000	3,65 -	48 -
VI.	1 : 1000	2,2 -	26 -
VII.	1 : 500	10,07 -	48 -
VIII.	1 : 250	2,52 -	27 -
IX.	1 : 555	0,12 -	27 -

Sieht man von dem Versuch VII ab, wo der ungewöhnlich hohe Procentgehalt an unlöslichem Rückstand dadurch zu erklären ist, dass die Paracaseinlösung unfiltrirt blieb, so kann man aus den Versuchen schliessen, dass das Paracasein nur wenig schlechter verdaut wird als das Säurecasein. So fand E. Salkowski bei den analogen Verhältnissen 0—2,38 pCt. Rückstand.

Dessen ungeachtet unterliegt die Thatsache, dass das Paracasein schwerer verdaut wird als das Säurecasein, keinem Zweifel. Das ist besonders aus der Zusammenstellung der Versuche V, VI, VIII und IX mit den entsprechenden Versuchen von E. Salkowski, welcher unter diesen Bedingungen eine vollständige Auflösung fand, zu ersehen.

Der zweite Schluss, den man aus diesen Versuchsergebnissen ziehen kann ist, dass die Dauer der Verdauung nur einen geringen Einfluss auf die Vollständigkeit der Auflösung ausübt. Das Maximum der Auflösung wird augenscheinlich schon nach 24 Stunden erreicht, nach welcher Zeit der Rückstand sich weiter nicht verändert.

Die Concentration der Säure hat auch wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss, da der Unterschied zwischen den Versuchen I und II, wo die Concentration nur 0,162 pCt. war und den weiteren Versuchen, wo dieselbe 0,281 pCt. war, ein verschwindend kleiner ist.

Von sehr grossem Einfluss ist dagegen die Quantität der Verdauungsflüssigkeit, wie es auch von E. Salkowski festgestellt worden ist.

Die vorherige Auflösung des Paracaseins hat, so viel zu sehen ist, eine geringere Bedeutung, kann aber unter nicht näher bestimmten Bedingungen, wie es in dem Versuch VIII der Fall war, eine Verschlechterung der Löslichkeitsverhältnisse nach sich führen.

Diesen Abschnitt meiner Arbeit hiermit beendigend, ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. E. Salkowski für das interessante Thema, sowie auch für die freundliche Leitung meinen Dank auszusprechen.

In kurzer Zeit hoffe ich diese Frage, sowie eine Reihe mit ihr verbundener Nebenfragen einer eingehenderen Untersuchung unterwerfen zu können.

#### L i t e r a t u r.

1. Lubavin, Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. Heft 4.
2. Dogiel, Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 9.
3. Thierfelder, Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 10.
4. Chittenden, Studies from the laboratory of physiolog. chem. Yale University. 1887. Ref. Maly, Jahresber.
5. Sebelien, Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 9.
6. E. Salkowski, Centralbl. für die med. Wissensch. 1893.
7. Szontagh, Ref. Maly's Jahresber. 1895.
8. Clara Wildenow, Inaug.-Diss. Ref. Maly, Jahresber. 1895.
9. Sebelien, Zeitschr. für phys. Chem. Bd. 20.
10. E. Salkowski und Hahn, Pflüger's Archiv. Bd. 59.
11. Moraczewski, Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. 20.
12. Wróblewski, Cit. nach E. Salkowski<sup>13</sup>.
13. E. Salkowski, Pflüger's Archiv. Bd. 63.

14. Schumburg, Dieses Archiv. Bd. 97.
15. Boas, Centralbl. für die med. Wissensch. 1887. — Zeitschr. für klin. Med. XIV. — Deutsche med. Wochenschr. 1892.
16. Johnson, Zeitschr. für klin. Med. XIV.
17. G. Klemperer, Zeitschr. für klin. Med. XIV.
18. Johanessen, Zeitschr. für klin. Med. XIII.
19. Raudnitz, Prager med. Wochenschr. 1887.
20. Szydlowski, Prager med. Wochenschr. 1892.
21. Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1888.
22. Arthus et Pagès, Arch. de physiol. norm. et patholog. T. 22 et 26.
23. Hammarsten, Maly's Jahresber. Bd. VI.
24. Flügge, Die Mikroorganismen. B. I.
25. Halliburton, Journ. of physiology. XI.
26. Basch, Prager med. Wochenschr. 1896. Bd. 21.
27. Foster, Cit. nach Halliburton.
28. Walther, Wratsch. 1890.

## V.

### Ueber die Entstehung der Miliartuberculose.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich.)

Von Oskar Wild,  
prakt. Arzt.

Die acute allgemeine Miliartuberculose entsteht durch Ablagerung im Blute kreisender Bacillen in die verschiedenen Organe. Die Mikroben verursachen hier die Bildung von Miliarknötchen, die ausserordentlich zahlreich im Körper zerstreut sind. Daraus darf man schliessen, dass auch die Zahl der Bacillen im Blute eine enorm grosse sein muss, denn um ein Miliarknötchen zu erzeugen, ist doch mindestens ein Bacillus nothwendig. — Die Tuberkelbacillen stammen aus einem primären tuberculösen Heerde irgendwo im Körper; einen solchen findet man auch fast immer bei der acuten allgemeinen Miliartuberculose, während der Weg, den die Bacillen in das Circulationssystem einschlagen, seltener nachzuweisen ist. Es wird zwar zuweilen über Fälle berichtet, bei denen kein älterer Heerd zu eruiren war; sie sind aber im Vergleich zu den anderen nur