

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité, Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. O. Hildebrand].)

Zum Problem der Verkalkung¹⁾.

Von

Dr. **Carl R. H. Rabl**,

Assistent der Klinik.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. April 1923.)

Im Organismus lagert sich bekanntlich Kalk fast nie in lebenden Zellen ab, sondern entweder in den Grundsubstanzen der Gewebe und in den Gewebslücken oder in abgestorbenem Material. Man wird daher auch dann, wenn man an vitalistischen Ideen festhält, für die Verkalkung die Erklärung rein auf chemischem und physikalischem Gebiet suchen, im Gegensatz zu den Erscheinungen an lebenden Zellen und deren Bestandteilen. Wenn man die pathologisch-anatomische Literatur über das Problem durchsieht, so fällt auf, daß zwar bisweilen eine Erklärung in dieser Richtung gesucht wird, daß aber die Erfahrungen der physikalischen Chemie nur selten richtig angewendet werden. Die Erkenntnis der Natur des Verkalkungsvorgangs erscheint mir nun darum wichtig, weil wir daraus im einzelnen Rückschlüsse ziehen können auf zahlreiche physikalisch-chemische Vorgänge im Organismus, von denen die Verkalkung nur ein Spezialfall ist, der sich durch seine leichte methodische Erforschbarkeit auszeichnet.

Vorbedingung für das richtige Verstehen der Verkalkungsvorgänge sind natürlich gewisse Kenntnisse aus der physikalischen Chemie und aus der Physiologie. Im folgenden will ich zunächst zeigen, daß trotz noch vorhandener Lücken in beiden Disziplinen genügend Tatsachenmaterial bekannt ist, um einen Teil der Verkalkungsvorgänge zwingend und eindeutig zu erklären; für die übrigen lassen sich wenigstens einige von den ursächlichen Bedingungen angeben. Weiterhin gilt im besonderen die vorliegende Arbeit jenen pathologischen Kalkablagerungen, die bei Nierenerkrankungen bisweilen beobachtet werden. Sie werden im Tierexperiment ohne vorherige Nierenschädigung nachgeahmt.

I. Über die Bedingungen der Kalkablagerung im Säugetierkörper.

Es dürfte wenige Salze geben, deren Löslichkeitsbedingungen schon *in vitro* so komplizierte sind wie die des Kalks. Die Löslichkeit der phosphor- und kohlensauren Kalksalze läßt sich überhaupt nicht in der

bei anderen Salzen üblichen Weise angeben, denn die Auflösung ist nicht ohne Zersetzung möglich. Das Anion und das Kation zeigen, wenn sie in Lösung gehen oder sich abscheiden, eine ausgesprochene Selbständigkeit.

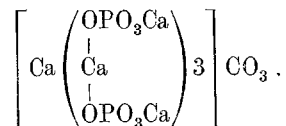
Das Löslichkeitsprodukt der Calciumphosphate ist leider noch nicht genau ermittelt; es ist auch schwieriger festzustellen als bei anderen Salzen, denn das *Gibbs*sche Theorem läßt sich hier nicht ohne weiteres anwenden. Das hängt damit zusammen, daß in einem System, das Calciumphosphate in Lösung und daneben als Bodenkörper enthält, sich allmählich ein Gleichgewichtszustand einstellt, in welchem der in Lösung befindliche Anteil saurer ist als der Bodenkörper²⁾. Gehen wir von einem bestimmten Calciumphosphat aus, z. B. von CaHPO_4 , und fügen wir zu diesem viel Wasser hinzu, so löst sich alles CaHPO_4 auf, also ein Äquivalent Ca auf ein Äquivalent HPO_4 . Fügen wir dagegen nur wenig Wasser hinzu, so löst sich darin relativ mehr Phosphorsäure als Calcium, während im Bodenkörper relativ mehr Calcium zurückbleibt als Phosphorsäure. Es ist für verschiedene physiologische Probleme, so für die Aufsaugung und Ausscheidung des Kalkes im Darm, wichtig, daß die feste Phase in solchen Fällen alkalischer ist als die flüssige.

In diesem Zusammenhang ist auch die Löslichkeitserhöhung der Calciumphosphate durch NaCl verständlich. Sie beträgt bei CaHPO_4 z. B. nach *Rindell*²⁾ bei der im Blut vorhandenen NaCl-Konzentration etwa das Doppelte der Löslichkeit in destilliertem Wasser. Sie erklärt sich wohl einfach dadurch, daß sich CaCl_2 und Na_2HPO_4 bilden, die beide wesentlich löslicher sind als CaHPO_4 .

Altbekannt sind die Beziehungen zwischen der Kalklöslichkeit und der sauren und alkalischen Reaktion und ihre Ursachen. Wird die Reaktion in einem Medium, in dem sich tertiäre Phosphate befinden, saurer, so werden sie in sekundäre und bei weiterer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration in primäre verwandelt. Während das tertiäre Calciumphosphat praktisch wasserunlöslich ist, zeigt das sekundäre eine gewisse Löslichkeit, die in kaltem Wasser noch nicht 1% beträgt; das primäre ist sehr leicht löslich, es zerfließt bereits an feuchter Luft. Bei einem in Lösung befindlichen Phosphat läßt sich aus der Wasserstoffionenkonzentration berechnen, wieviel als primäre und wieviel als sekundäre Stufe bzw. als tertiäre vorhanden ist. Die Wasserstoffionenkonzentration läßt sich mit Hilfe der modernen Methodik in den meisten Flüssigkeiten genau bestimmen. Wir müssen aber nach dem, was wir über die chemischen Umsetzungen bei der Auflösung der Calciumphosphate wissen, bedenken, daß die Wasserstoffionenkonzentration einer Lösung keine Rückschlüsse zu ziehen erlaubt auf die chemische Zusammensetzung des unter der Lösung befindlichen Bodenkörpers. Es kann unter einer Lösung von sekundärem Calciumphosphat tertiäres als Bodenkörper vorhanden sein.

Die Verhältnisse bei den Calciumcarbonaten ähneln jenen bei den Phosphaten, nur sind sie weniger kompliziert. Untersuchungen, die unter physiologischen Gesichtspunkten über die Kalklöslichkeit angestellt worden sind, betreffen daher auch vorwiegend die Carbonate. Ich werde darauf bei der Anwendung der physikalisch-chemischen Untersuchungen auf medizinische Probleme eingehen; vorher möchte ich ganz kurz auf die chemische Zusammensetzung des im Organismus abgelagerten Kalkes zu sprechen kommen.

Es ist schon lange den Untersuchern aufgefallen, daß die chemische Zusammensetzung aller physiologischen und pathologischen Verkalkungen bei allen Säugetieren die gleiche ist³⁻⁵). Zum Teil hat das seine Ursache in dem Verhältnis zwischen Carbonaten und Phosphaten im Blut und den Gewebssäften, zum Teil aber auch in der Neigung der Calciumphosphate, Komplexsalze im Sinne der Wernerschen Theorie zu bilden. *Gabriel*⁶) zeigte zuerst, daß die Salze der Knochenasche nach dem Typus der Apatite gebaut sind, *Gassmann*⁷) lieferte den Beweis für folgende Strukturformel:



Die Ablagerung beträchtlicher Mengen Fluor in Knochen fossiler Skelette⁸) und von Spuren in rezenten Knochen und Zähnen findet wohl auch dadurch ihre Erklärung: Im Laufe der Zeit werden die in *Gassmanns* Formel angegebenen Carbonationen gegen Fluorionen ausgetauscht. Einen ähnlichen Austausch einzelner Gruppen in dem Komplexmolekül führt *Gassmann* in vitro aus, und analog erklärt *Gabriel* die gelegentlich vorkommenden kleinen Schwankungen in der chemischen Zusammensetzung der Knochen. Das Bestreben, zu Komplexsalzen zusammenzutreten, ist übrigens so stark, daß es sich schon bemerkbar macht, wenn verschiedene Kalkphosphate zugleich aus einer Lösung ausgeschieden werden²). In der neuesten Literatur sind wieder Zweifel über die chemische Natur der Verkalkungen aufgetaucht. Ich werde darauf noch zurückkommen.

In den letzten Jahrzehnten hat die Medizin in der Frage der Kalkablagerung ihr Hauptaugenmerk auf die Kolloide gerichtet. *Hofmeister*³), *Pauli*⁹) und ihre Schüler haben zuerst darauf hingewiesen. Die von ihnen ermittelten Werte zeigen immerhin einen merklichen Einfluß der Kolloide auf die Kalklöslichkeit, nämlich eine Erhöhung etwa auf das Doppelte. Ihre Zahlen sind aber für die heutige Physiologie nur von bedingtem Wert, da sie die Wasserstoffionenkonzentration überhaupt nicht berücksichtigen. Die ersten unter heutigen Gesichtspunkten einwandfreien Untersuchungen stammen von *Rona*^{10, 11}). Er stellte fest,

daß im Blutserum etwa zwei Drittel des Calciums echt gelöst, ein Drittel aber an Serumeiweiß gebunden ist. Die Fähigkeit *fester* Eiweißkörper, Kalk zu binden, ist vor längerer Zeit von *Pfaundler*^{12, 13)} und neuerdings sehr gründlich von *Freudenberg* und *György* untersucht worden^{14–22)}.

Freudenberg und *György* stellen aber eine Theorie der Verkalkung auf, in der sie Bindung von Kalk an Knorpel und andere Gewebe einer Verkalkung im anatomischen Sinne gleichsetzen. Diese Anschauung kann aus folgendem Grunde nicht richtig sein: Bei der Kalkbindung handelt es sich, wie auch *Freudenberg* und *György* betonen, um chemische Verbindungen zwischen Calcium und dem Eiweiß der Gewebe. Anatomische Verkalkungen dagegen enthalten ganz wesentlich mehr Kalk, als nach dem Stande unseres Wissens an Eiweiß chemisch gebunden sein könnte. Ich halte daher die Begriffe Kalkbindung und Verkalkung scharf auseinander. Da Klarheit in diesem Punkte für das Verständnis zahlreicher pathologischer und aller physiologischen Verkalkungen von grundlegender Bedeutung ist, muß ich näher darauf eingehen.

Gesunde Knochensubstanz enthält bei Säugetieren (abgesehen vom Wasser) mit geringen Schwankungen auf 70 Teile anorganischer Substanz 30 Teile organischer. Die anorganische entspricht in ihrer Zusammensetzung der oben angegebenen Formel von *Gassmann*.

Die rein chemische Untersuchung gibt aber noch nicht ganz das richtige Bild. Nach den histologischen Untersuchungen besteht der Knochen aus unverkalkten Zellen, aus unverkalkten kollagenen Fasern und einem zwischen diese eingelagerten Knochenkitt²³⁾, welcher der Träger der Kalksalze ist. Wenn schon im ganzen Knochen der Kalk zwei Drittel der Trockensubstanz ausmacht, so treten im Knochenkitt die organischen Stoffe gegen den Kalk ganz zurück. Demgegenüber ist die Größenordnung der Calciummenge, die an das Eiweiß von Geweben chemisch gebunden sein kann, eine ganz andere. *Pauli*²⁴⁾ fand beim Casein ein Äquivalentgewicht von etwa 1000. Das bedeutet also, daß 1000 Gewichtsteile Casein nicht mehr als 20 Gewichtsteile Calcium zu binden vermögen. Das Eiweiß der Knorpelgrundsubstanz und des Knochenkittes bindet sicher nicht wesentlich mehr Kalk, als das Casein, welches sich durch seinen Reichtum an sauren Valenzen und somit durch seine besondere Fähigkeit, Kationen zu binden, auszeichnet. Es bleibt demnach für die Verkalkungen im Organismus nur die Annahme übrig, daß es sich um Ablagerung von Salzen als solchen handelt, und zwar muß man sich diese nach dem heutigen Stande der Kolloidchemie in Form von kleinen Kristallen vorstellen, auch dann, wenn feinste, *kolloidale Zerteilungen* vorliegen²⁵⁾. Chemisch dürfte es sich um Apatite handeln.

In den sonst so überaus wertvollen Arbeiten von *Freudenberg* und *György* findet sich übrigens meines Erachtens noch ein weiterer

prinzipieller Fehler: Die Autoren beobachteten, daß die Bindung von Calcium am Gewebe ausbleibt, wenn sie Aminosäuren oder ähnliche Stoffe zu der Lösung hinzufügten. Sie erklären das durch direkte Beeinflussung des Gewebes, indem dessen Fähigkeit, Calcium zu binden, herabgesetzt werden soll. Die Experimente erklären sich aber viel ungezwungener daraus, daß die Aminosäuren selbst Calcium binden, und zwar sehr viel energischer als Eiweiß. Aus dem Vergleich der Untersuchungen von *Pauli* mit jenen von *Pfeiffer*²⁶⁾ kann man ersehen, daß Glykokoll z. B. pro Gramm 13 mal so viel Calcium bindet wie Casein. Die Aminosäuren spielen bei der leichten Löslichkeit ihrer Kalksalzkomplexe vielleicht bei der Knochenresorption eine große Rolle.

Wie die physiologische Verkalkung des Knochens vor sich geht, läßt sich nach alledem heute noch nicht sagen. Es sind zu viele Möglichkeiten denkbar, von denen sich bis jetzt keine beweisen läßt*).

An dieser Stelle möchte ich noch auf einen Punkt hinweisen: In der medizinischen Literatur wird bei manchen Erscheinungen die Frage aufgeworfen, wie weit man an chemische Bindung von Kalk an Eiweiß oder an Adsorption von Kalk an die Kolloide des Organismus zu denken habe. Nach den neuesten Forschungen dürfte beides dasselbe sein oder besser: Was man früher Adsorption von Ionen an Kolloide des Organismus nannte, dürfte in Wahrheit meistens chemische Bindung von Ionen an Eiweiß sein^{14-19, 24, 26, 27)}.

Während also die Beziehungen der Eiweißchemie zur Kalkablagerung noch keine wesentliche Nutzenanwendung in der Pathologie gefunden haben, lassen sich die Gesetze über die Abhängigkeit der Kalklöslichkeit von der Wasserstoffionenkonzentration sehr wohl auf klinische Probleme anwenden. Diese physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten hat zuerst *Rona* für die Calciumcarbonate zahlenmäßig festgestellt. Ich benutze hier die von ihm ermittelte Formel in der von *Michaelis*²⁸⁾ vereinfachten Gestalt:

$$\text{Löslichkeit des Kalkes} = 340 \times \frac{\text{Wasserstoffionenkonzentration}}{\text{Bicarbonationenkonzentration}}.$$

*) Nachtrag bei der Korrektur: Meine weiteren Untersuchungen haben unterdessen die Verkalkungsvorgänge bei der Knochenentwicklung dem Verständnis näher gebracht (vgl. *Klin. Wochenschr.* **2**, S. 1644, 1923). Wie der fertige Knochen seinen Kalkbestand verteidigt, ist dagegen noch unklar. Untersuchungen über den Kalkstoffwechsel bei Acidosen (vgl. *Magnus-Levy* in *Kraus-Brugsch*, *Spez. Pathol. u. Ther.* **1**, S. 1) sprechen dafür, daß die Reaktion hier eine Rolle spielt. Für das Magnesium gelten wohl dieselben Gesetze wie für das Calcium. Da in der medizinischen Literatur Irrtümer über die Löslichkeit der Mg-Salze verbreitet sind, möchte ich an die Löslichkeitsprodukte erinnern: $[\text{Mg}^{++}] \times [\text{NH}_4] \times [\text{PO}_4^{---}] = 2,5 \times 10^{-13}$; $[\text{Mg}^{++}] \times [\text{CO}_3^{--}] = 2,6 \cdot 10^{-5}$.

(*Landolt-Börnstein*, Physikal.-chem. Tabellen.)

Der so berechnete Wert gibt an, wieviel Mole Calcium bei 18° im Liter Wasser löslich sind. Man könnte gegen diese Formel außer den schon von *Michaelis* geäußerten Bedenken*) noch einwenden, daß sie die Einflüsse der Natrium-, der Chlor- und der Phosphationen nicht berücksichtigt. Auch ist wohl anzunehmen, daß sich die chemische Bindung von Kalk an Eiweiß mit der Wasserstoffionenkonzentration ändert²⁷⁾. Aber wenn wir auch in Zukunft an den Zahlen von *Rona* einige Korrekturen anbringen müssen, so ist an ihrem grundsätzlichen Wert nicht im geringsten zu zweifeln, und ihre Größenordnung dürfte der Wahrheit außerordentlich nahe kommen. Es fragt sich nur, ob die im Organismus tatsächlich vorkommenden Schwankungen so groß sind, daß sie zu wesentlichen Verschiebungen der Kalklöslichkeit führen müssen. Diese Frage läßt sich nach dem heute vorliegenden Untersuchungsmaterial beantworten. Wir haben es hier einmal zu tun mit lokalen Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration in einzelnen Geweben und weiterhin mit solchen Veränderungen, die den ganzen Organismus betreffen. Die örtlichen Vorgänge im Gewebe lassen sich naturgemäß nicht leicht exakt fassen, während wir über jene Zustände, die den ganzen Stoffwechsel in Mitleidenschaft ziehen, viel genauer unterrichtet sind. Immerhin kann man z. B. mit Sicherheit sagen, daß überall da, wo ein saures Sekret oder Exkret den Körper verläßt, eine alkalische Flüssigkeit im Gewebe zurückbleiben muß. Solche Sekrete und Exkrete, die dem Gewebe, dem sie entstammen, Säure entziehen, sind Magensaft, Harn und Atemluft (Salz-, Phosphor- und Kohlensäure). Die Gewebsflüssigkeit in Magenschleimhaut, Nieren und Lungen und ebenso das arterielle Blut werden also Flüssigkeiten mit besonders geringer Kalklöslichkeit sein. Ich werde darauf später zurückkommen.

Der Stoffwechsel verläuft im Säugetierkörper fast durchweg so, daß er zu sauren Endprodukten führt. Es wird daher die Reaktion im lebenden Gewebe stets saurer sein als im arteriellen Blut²⁹⁾. Anders in totem Material, das im Organismus liegt: Hier wird sich die Reaktion nur wenig von der des arteriellen Blutes unterscheiden. Daher wird abgestorbenes Gewebe im Organismus immer dann verkalken, wenn die Körpersäfte mehr Kalk enthalten als bei der Reaktion des arteriellen Blutes dauernd gelöst sein könnte. Die vorübergehende Übersättigung des Blutes selbst braucht noch nicht zur Abscheidung zu führen; Kalk hält sich gerne längere Zeit in übersättigten Lösungen, wie man in vitro leicht beobachten kann.

Daß sich bei Ablagerung von kohlensaurem Kalk in Fett Kalkseifen bilden, ist ohne weiteres verständlich und hat auch nicht die Verwun-

*) Temperatur um 20° zu niedrig, gewöhnliche Wasserstoffionenkonzentration im Blut mit $3 \cdot 10^{-8}$ statt mit $4,5 \cdot 10^{-8}$ in Rechnung gestellt und unberücksichtigte Aktivitätstheorie.

derung des pathologischen Anatomen erregt; warum man aber vielfach die Hypothese der Kalkseifenbildung als Vorstufe der Verkalkung für nötig gehalten hat, verstehe ich nicht. Wo das Fett, das die Zelle verbrauchen sollte, nicht verbrannt wird, bleibt es liegen; wo die Verbrennungsvorgänge herabgesetzt sind, herrscht relativ alkalische Reaktion. Daß also Verfettung und Verkalkung häufig vereint angetroffen werden, ist selbstverständlich.

Ich möchte in diesem Zusammenhang noch einige Untersuchungen erwähnen, die ich an Patienten mit osteomyelitischen Sequestern gemacht habe. Es könnte paradox erscheinen, daß chronische Eiterung nach abgeklungener Osteomyelitis oft zu starker Kalkablagerung führt, während lebender Knochen durch akute Eiterung Kalksalze verliert. Eiter aus akuten Entzündungsherden reagiert nach den elektrometrischen Untersuchungen von *Schade* im allgemeinen stark sauer³⁰). Mit der einfachen, colorimetrischen Methodik ist eine ebenso exakte Messung der Reaktion bei so kleinen Mengen Eiter, wie sie aus osteomyelitischen Fisteln zu gewinnen sind, nicht möglich, aber man kann doch immerhin die Größenordnung der Wasserstoffionenkonzentration feststellen. Ich prüfte die Reaktion auf Filtrierpapier. Das schließt zwar neben den anderen Schwächen der colorimetrischen Methode noch die Fehlerquelle mit ein, daß bei den dann nötigen Konzentrationen des Indicators seine eigene chemische Natur auf die Reaktion von Einfluß sein kann.*) Gleichwohl liefert nach *Kolthoff*³¹) dieser Weg noch einigermaßen verlässliche Resultate. Ich verfuhr so, daß ich einen Tropfen Eiter auf Filtrierpapier auffing und von der Seite einen Tropfen Indikatorlösung zufließen ließ (meist *p*-Nitrophenol und *a*-Naphtholphthalein). Die an der Berührungsstelle entstehende Farbstärke verglich ich mit jener, die ich bei dem entsprechenden Verfahren mit Puffergemischen nach *Sørensen*³²) erhielt. Der Wasserstoffexponent war bei Eiter aus akuten Abscessen usw., wie in den Untersuchungen von *Schade*, fast immer etwa = 6 oder kleiner, also der Eiter deutlich sauer, während er in den 9 untersuchten Fällen von alten Osteomyelitiden immer um den Neutralpunkt herum schwankte. Die Untersuchung wird übrigens gerade bei diesen dadurch erleichtert, daß es bei den meisten gelingt, gelegentlich einmal einen klaren Tropfen Eiterserum zu gewinnen.

Methodisch viel genauer als *lokale* Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration lassen sich jene untersuchen, die das Blut und überhaupt den *ganzen Organismus* betreffen. Mit der Wasserstoffionenkonzentration ändert sich in solchen Fällen im ganzen Organismus die Kalklöslichkeit. Wenn die Calciumionenkonzentration vorher hoch war und nun infolge pathologischer Vorgänge die Kalklöslichkeit sinkt, so wird das zu Ausscheidung an dazu disponierten Stellen führen.

*) *L. Michaelis*, Die Wasserstoffionenkonzentration. 2. Aufl. S. 40/41.

Wir werden abnorme Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration und somit auch der Kalklöslichkeit zu erwarten haben, wenn die Organe, die ihre Regulierung vor allem zu besorgen haben, erkrankt sind. Solche sind erstens die Nieren, die je nach Bedarf einen mehr sauren oder alkalischen Harn abscheiden³³⁻³⁵), zweitens Lungen und Atemzentrum, durch deren Tätigkeit um so mehr Kohlensäure ausgeatmet wird, je mehr Säuren im Blute vorhanden sind³⁶⁻³⁹), drittens Blut, Gewebssäfte, Lymphe und Bindegewebe durch Pufferung, viertens die Leber durch Regulierung der Ammoniakproduktion^{34, 40}) und verschiedene andere Organe in geringerem Maße. Abnorme Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration können ferner auftreten, wenn der Stoffwechsel so große Säure- und Alkalimengen erzeugt oder von außen erhält, daß die regulierenden Organe sie nicht bewältigen können.

Zunächst der Einfluß der Nieren auf die Wasserstoffionenkonzentration und die Kalklöslichkeit. In der mir zugänglichen Literatur habe ich keine genug umfassenden Bestimmungen über die Schwankungen des Kalkspiegels im Blute von Nierenkranken gefunden⁴¹). Bei Gesunden beträgt er etwa zwei Millimol im Liter, und seine mit moderner Methodik festgestellten Schwankungen sind individuell und auch bei verschiedenen Säugetieren sehr viel geringer als man früher glaubte⁴²⁻⁴⁶) und als noch jetzt in der Literatur, die sich auf die alten Angaben stützt, vielfach geschrieben wird. Besser als über die tatsächlich im Blute Nierenkranker nachgewiesenen Kalkmengen sind wir über die maximale Lösefähigkeit unterrichtet. In überaus gründlichen Untersuchungen von 50 Nierenkranken haben *Straub* und *Meier*⁴⁷⁻⁴⁹) Werte ermittelt, aus denen sich berechnen läßt, wieviel Kalk das Blut der betreffenden Patienten jeweils zu lösen imstande war. Bei jeder der heute geltenden Formen von Nierenerkrankungen kommen schwere Beeinträchtigungen der Säureregulierung vor, die schwersten bei chronischen Glomerulonephritiden; bei diesen versagt besonders auch der Ausgleich einer Alkaliüberschwemmung. Wenn auch die Verfasser eine Säure-Alkali-probe nicht ausgeführt haben, so darf man doch nach allem, was über die Säureregulierung bekannt ist, und vor allem nach den neuesten Untersuchungen von *Rehn*³⁵) annehmen, daß bei ein und demselben Patienten immer Säure- und Alkaliausgleich zusammen gestört sind, und daß die beobachtete Acidosis und Alkalosis die Folgen der Ernährung sind. (Ich gebrauche hier die Wörter Acidosis und Alkalosis, weil es sich um tatsächliche Störungen der Wasserstoffionenkonzentration handelt. Solange der Organismus einen Überschuß an anderen Säuren durch vermehrtes Ausatmen von Kohlensäure ausgleichen kann, pflegt man von Hypo- und Hyperkapnie zu sprechen.)

Wenden wir die von *Straub* und *Meier* ermittelten Zahlen auf die Formel von *Rona* an, so finden wir Schwankungen der Kalklöslichkeit

bei Nierenkranken um etwa das Vier- bis Sechsfache. Berücksichtigen wir noch den dämpfenden Einfluß des Eiweißes im Blutplasma, den man nach den Angaben der Literatur allerdings nur schätzen kann, so dürfte sich immer noch eine solche um das etwa Drei- bis Vierfache ergeben, also immerhin mehr als man von vornherein erwarten konnte.

Etwas anders als der Einfluß der Nieren ist derjenige der Lungen auf die Kalklöslichkeit. Sie scheiden dauernd ein saures Produkt aus; die Menge der von ihnen abgegebenen Kohlensäure wird aber nicht von ihnen selbst bestimmt, sondern vom Atemzentrum, und so führen auch nicht Erkrankungen der Lungen zu abnormer Wasserstoffionenkonzentration im Blute, sondern abnorme Zustände des Atemzentrums (und allenfalls asthmatische Anfälle). Der Tonus des Atemzentrums ist unter normalen Umständen nur geringen Schwankungen unterworfen⁵⁰). Stärker ändert er sich bei psychischen Erregungszuständen^{50, 51}) und noch mehr bei Einwirkung von Narkoticis^{52, 53}). Alkohol u. a. heben, Morphin u. a. senken den Tonus.

Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration müssen ferner vorkommen, wenn die Pufferung im Blute gestört ist. Das ist aus mehreren Gründen bei schweren Anämien der Fall⁵⁴).

Abnorm starke Säureproduktion im Organismus kommt bekanntlich beim Diabetes mellitus vor. Meist vermag sie der Organismus auszugleichen. Nach Diätfehlern kann aber eine beträchtliche Acidosis eintreten, *Michaelis* beobachtete einen Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration im Blute auf das Doppelte des normalen Wertes⁵⁵).

Ich werde auf die zuletzt genannten pathologischen Zustände und ferner auf die Verhältnisse bei der Rhachitis später noch zurückkommen. Leider konnte ich in der Literatur keinerlei Angaben über die Beeinflussung der physikalisch-chemischen Verhältnisse durch die innere Sekretion finden.

II. Experimentelle Erzeugung von Kalkmetastasen und Gefäßverkalkungen durch Störung des Säurestoffwechsels.

Unter dem Namen „Kalkmetastasen“ beschrieb *Virchow* 1855⁵⁶) den Symptomenkomplex der Kalkablagerung in Lungen, Nieren und Magen bei gleichzeitiger Nieren- und Knochenerkrankung. Es handelt sich nun freilich, wie meine Versuche zeigen, um keine Metastasierung, sondern um eine Störung des Stoffwechsels. *M. B. Schmidt* hat für den Vorgang den Namen *Kalkgicht* vorgeschlagen^{57, 58}). Leider ist aber auch dieses Wort nicht einwandfrei, denn es schließt ein Krankheitsbild mit ein, das mit jenem der Virchowschen Kalkmetastasen nichts gemein hat, nämlich das der *Calcinosis universalis*⁵⁹). Bei dieser seltenen Krankheit verkalkt das Bindegewebe, am stärksten in unmittelbarer Nähe der Muskeln, an Rumpf und Extremitäten, während die bei den Virchowschen

Kalkmetastasen befallenen Organe freibleiben. Ich kann mir dieses Bild nur so erklären, daß das Bindegewebe solche Eigenschaften annimmt, daß es sich dem Kalk gegenüber verhält wie sonst nur physiologisch verkalkende Gewebe. Ich gebrauche daher im folgenden die alte, von *Virchow* eingeführte Bezeichnung, ohne an der damit ursprünglich verknüpften Vorstellung festzuhalten.

Eine befriedigende Erklärung für das Zustandekommen der Kalkmetastasen war bisher noch nicht gegeben worden, eine Nachahmung im Tierexperiment nur bei gleichzeitiger Nierenschädigung gelungen. *Virchow* meinte, die Nieren seien für gewöhnlich das wichtigste Kalkausscheidungsorgan, und ihre Erkrankung versperre die Tür, durch welche der Kalk den Körper verläßt. Wir wissen aber, daß der Kalk hauptsächlich im Dickdarm ausgeschieden wird. Eine Unmöglichkeit, den Kalk loszuwerden, kann also nicht die Ursache der Kalkmetastasen sein. Nun führt nach meinen vorhergehenden Ausführungen eine Nierenschädigung zu abnormen Schwankungen der Kalklöslichkeit. Müßte nun nicht jede solche Nierenschädigung häufige Übersättigung mit Kalk und pathologische Abscheidungen nach sich ziehen? Die Frage ist schon, abgesehen von der Erfahrung, rein theoretisch zu verneinen, denn eine Veränderung der Kalklöslichkeit braucht noch nicht zu einer solchen des Kalkspiegels zu führen. Wird nämlich dem Blut wenig Kalk angeboten, so muß nach wie vor die darin gelöste Menge gleich bleiben, auch wenn die Löslichkeit sich ändert. Erst bei einem dauernd maximalen Kalkangebot wird sich das Blut bei zunehmender Säuerung mit Kalk reichlich beladen und ihn bei zunehmender Alkaleszenz wieder abscheiden. Ein maximales Kalkangebot erhält das Blut nun zweifellos bei starken Knocheneinschmelzungen. Und da ein starker Wechsel der Kalklöslichkeit vor allem bei Nierenerkrankungen häufig ist, erklärt sich leicht das Bild der Kalkmetastasen bei der kombinierten Erkrankung beider Systeme. Die Lokalisation in Magen, Nieren und Lungen ist auch leicht zu verstehen: Denn wie ich schon oben erwähnte, muß nach Abscheidung der Kohlensäure in den Lungen, der Salzsäure im Magen und der Phosphorsäure in den Nieren ein alkalischer Saft in den Geweben zurückbleiben, wodurch die örtlichen Bedingungen für die Kalkabscheidungen gegeben sind. Darauf hat schon *Askanazy* hingewiesen⁶¹⁾.

Daß nun auch unabhängig von einer Nierenerkrankung Anstieg und Abfall der Wasserstoffionenkonzentration bei gleichzeitig großem Kalkangebot zum echten Bilde der Kalkmetastasen führt, suchte ich auf folgendem Wege zu beweisen: Ich fütterte weiße Mäuse abwechselnd je 2 Tage mit einer Nahrung, die saure und je 2 Tage mit einer solchen, die alkalische Asche hatte, und fügte zu dem Futter reichlich Kalk. Die so behandelten Tiere zeigten dann regelmäßig das Bild der Kalkmetastasen.

Nach meinen obigen Ausführungen erscheint das nicht erstaunlich; in Anbetracht der pharmakologischen Wirkungen des Calciums hätte man freilich erwarten können, daß der Organismus auch dann den Kalkgehalt in seinem Blut konstant erhält, wenn die Kalklöslichkeit sich ändert. Es ist für die Therapie in mancher Hinsicht wichtig, daß dies nicht der Fall ist. *György*

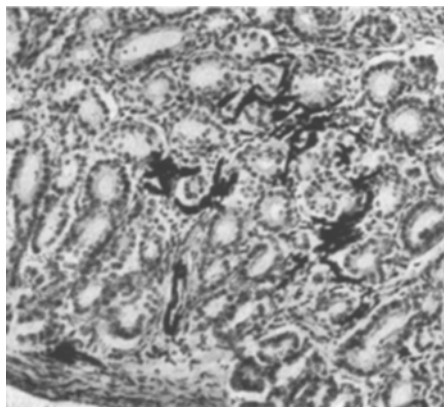


Abb. 1. Maus 68. Vergr. 140 mal. Magen.

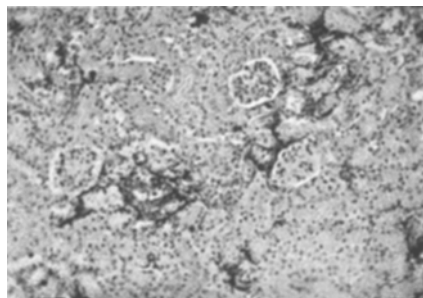


Abb. 2. Maus 57. Vergr. 105 mal. Nierenrinde.

kommt, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, zu den gleichen Ergebnissen, wie ich ^{20, 21, 62}). Ein Parallelismus zwischen Kalklöslichkeit und Kalkspiegel im Blut scheint mir übrigens auch in den jahreszeitlichen, physiologischen Schwankungen beider Werte vorzuliegen^{45, 63, 64}).

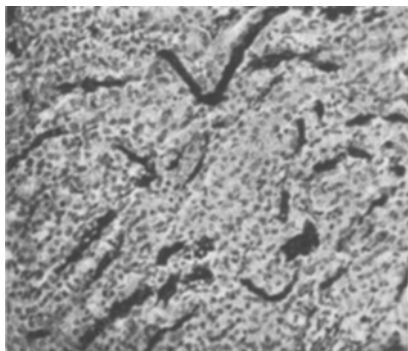


Abb. 3. Maus 39. Vergr. 140 mal. Grenze von Nierenmark und -rinde.

Ich war bestrebt, in meinen Versuchen möglichst eine Form von Säureüberschuß herbeizuführen, die der bei Nierenerkrankungen ähnelt. Es ist an sich auf sehr verschiedenen Wegen möglich, abnorme Säure- oder Alkalimengen in den Stoffwechsel einzuschmuggeln, ohne daß die Speiseröhre verätzt wird oder das

Tier die Nahrung verweigert. So wird z. B. verfüttertes Natriumthiosulfat im Stoffwechsel zu Glaubersalz und Schwefelsäure oxydiert⁶⁵), ähnlichen Veränderungen unterliegt das Taurin⁶⁶). Salmiak setzt sich mit Kohlensäure zu Harnstoff und Salzsäure um⁶⁷). Alkaliüberschuß bringt man am besten durch Salze organischer Säuren in den Stoffwechsel hinein, wobei das Anion zu Kohlensäure verbrennt und ausgeatmet wird⁶⁸). In meinen

Versuchen führte ich den Säureüberschuß dadurch herbei, daß ich mit Phosphorsäure versetzte Milch verfütterte. Die Alkaliereserve anderseits wurde durch essigsaures Natrium gehoben. Ich verfuhr dabei im einzelnen folgendermaßen: Zunächst bereitete ich ein Nährpulver aus 10 Teilen Trockenmilch, 10 Teilen Zucker und 1 Teil tertiärem Calciumphosphat. Wollte ich saure Nahrung geben, so setzte ich hierzu soviel Wasser und Phosphorsäure, daß ein angenehm sauer schmeckender Brei entstand. Etwas davon vermengte ich mit Filtrierpapier, damit ge-

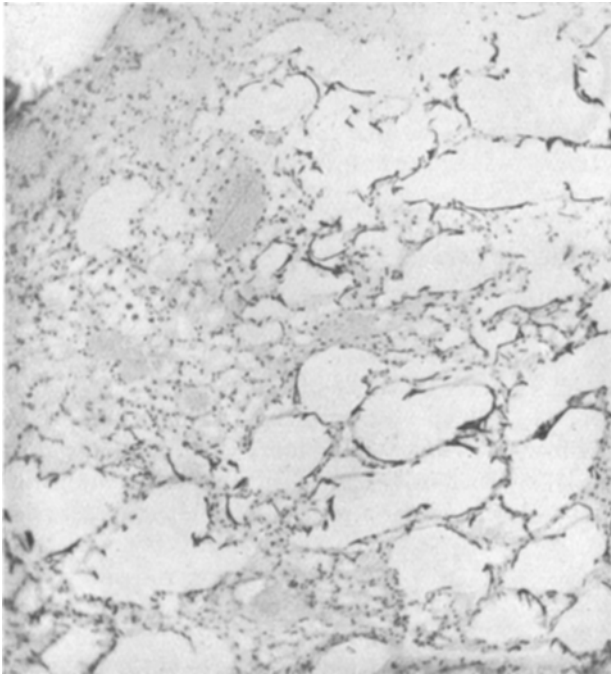


Abb. 4. Maus 69. Vergr. 90 mal. Lunge.

nügend Ballaststoffe für die Verdauung vorhanden waren. Wollte ich alkalische Nahrung geben, so mischte ich 1 Teil des oben beschriebenen Pulvers mit 3 Teilen gekochter Kartoffel und setzte so viel von einer gesättigten Natriumacetatlösung hinzu, daß das so erhaltene Mus eben noch angenehm würzig schmeckte. Die beiden Futterarten wurden immer je 2 Tage lang abwechselnd gegeben. Die Mäuse fraßen das Futter reichlich und gern. Nach einiger Zeit wurden die Tiere dann getötet oder starben von selbst. Es fand sich regelmäßig das Bild der Kalkmetastasen.

Der histologische Nachweis wurde nach den üblichen Methoden geführt⁶⁹⁾: Die Fixierung geschah in Alkohol, um jede Auflösung von

Kalk zu vermeiden. Die damit verbundenen Nachteile nahm ich in Kauf, weil es mir vor allem auf die Verkalkungen, weniger auf die übrigen Dinge ankam. Die klarsten Bilder erhielt ich mit der *Kossaschen* Silbernitratmethode, Nachfärbung mit Alaunkarmin und Pikrinsäure. Zur Kontrolle verwendete ich (bis Nr. 51 immer, dann oft) die Schwefelsäuremethode (Gipsreaktion) und hatte übereinstimmende Befunde.

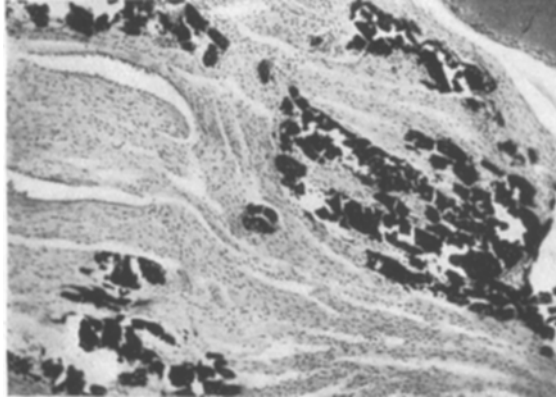


Abb. 5. Maus 38. Vergr. 60 mal. Herz.

Folgende, von Fall zu Fall wechselnde Lokalisation der Verkalkung habe ich beobachtet: *Magen*: Herdförmige Verkalkungen, meist der tunica propria, seltener in Drüsenzellen (und zwar Belegzellen), Capillaren, der muscularis und der serosa. Einige Male Kalk in den Luminis von Drüenschläuchen. Dies wohl infolge Ausstoßung von verkalkten Drüsenzellen in das Lumen, soweit es sich nicht überhaupt um eingepreßten Nahrungskalk handelt. Einmal beobachtete ich ein Schleimhautgeschwür infolge stärkster Verkalkung der tunica propria (Nr. 39).

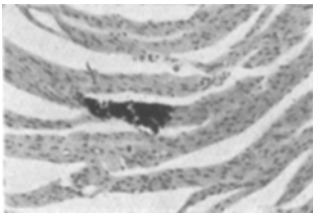


Abb. 6. Maus 51. Vergr. 90 mal. Herz. Muskelbündel infolge Alkoholfixierung auseinandergewichen.

Nieren: Bei den meisten Tieren fanden sich einzelne Kalkzylinder an den verschiedensten Stellen des tubulären Systems, bei einigen Tieren nur an der Grenze zwischen Rinde und Mark. Die Verkalkung der tunica propria fand ich in etwa einem Viertel der Fälle stark ausgeprägt, und zwar am meisten in der Rinde, weniger stark in den Papillen und selten im übrigen Nierenmark. In Nierenepithelzellen fand ich nie stärkere Kalkablagerungen. Bisweilen waren Kalkgranula vorhanden. *Lungen*: Herdförmige Verkalkungen der elastischen Fasern, oft an den

Bronchien besonders stark. Bronchialknorpelgrundsubstanz immer stark und vollständig verkalkt. *Herz*: In beginnenden Fällen Kalk in einzelnen Muskelzellen; in älteren bei geringeren Graden Kalkschollen, von zahlreichen Zellen teils mit rundem, teils mit ovalem Kern umlagert; bei höheren Graden Muskulatur durch Kalkmassen auseinandergedrängt. Fremd-

körperriesenzellen

habe ich nie beob-

achtet. *Gefäße*: In

einem einzigen Falle

(Nr. 38) Kalkthrom-

ben in den Lungen-

capillaren. Das Tier

hatte eine Pneumo-

nie. Ein anderes an

Pneumonie gestor-

benes Tier zeigte die

Erscheinung nicht.

Lungenvenen (sel-

ten): Verkalkungen

der intima und

media. Aorta und

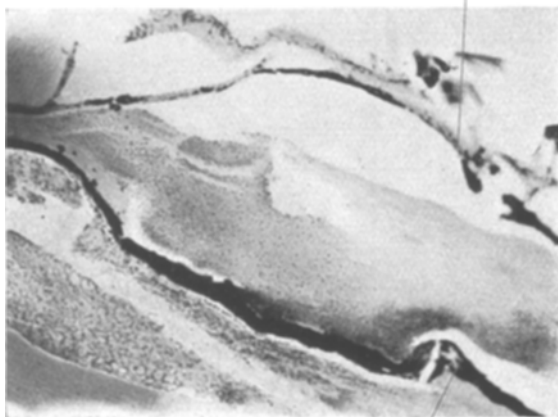
größere Arterien des

Körperkreislaufs: Kalkablagerungen wandständig im Lumen, in der

Intima, media und adventitia. Nie deutliche sklerotische Vorgänge.

Von den eben genannten Formen der Verkalkung habe ich bei den

Vgl. Abb. 9.



Vgl. Abb. 8.

Abb. 7. Maus 48. Vergr. 60 mal. Aorta.

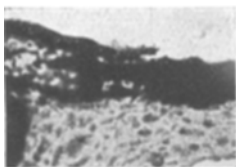


Abb. 8.

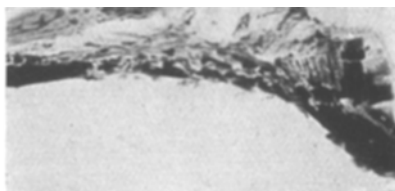


Abb. 9.

Ausschnitte aus Abb. 7. Vergr. 210 mal.

einzelnen Tieren zahlreiche verschiedene Kombinationen gesehen; die Stärke war verschieden. Von Magen, Lungen und Gefäßen waren manchmal ganze Schnitte frei, während andere starke Verkalkungsherde zeigten. Ja, es fehlte gelegentlich in dem einen oder anderen Organ die Verkalkung überhaupt. Von welchen Bedingungen diese Verschiedenheiten abhängen, konnte ich nicht feststellen. Ein Teil der Tiere starb von selbst, ohne daß ich irgend einen wesentlichen Unterschied gegen

jene bemerken konnte, welche bei völliger Frische des Befindens getötet worden waren. Bei etwa der Hälfte der Tiere untersuchte ich auch Leber, Milz, Pankreas und Darm, ohne dort Verkalkungen zu finden. Auch in anderen Organen, die ich gelegentlich untersuchte, fand ich keine Kalkablagerungen, von Gefäßverkalkungen abgesehen.

Ich gebe nun die Befunde in Nieren, Magen, Lungen und Gefäßsystem von *sämtlichen* in der angegebenen Weise behandelten Mäusen wieder. (Die hohen Zahlen haben ihren Grund darin, daß ich meine Versuchsmäuse fortlaufend nummeriere, auch bei anderweitigen Experimenten.)

Laufende Nr.	Versuchsdauer in Tagen	Verkalkungen in					Getötet oder gestorben	
		Herz	Aorta u. a. Arterien d. Körperkreislaufs	Nieren	Lungen	Magen		
34	45	+	—	+	—	+	gest.	Pneumonie
38	13	++++	+++	+	++		gest.	Pneumonie
39	20	+	—	++	—	+++	getötet	
47	16		+++				gest.	Nicht unters. Organe v. M. 34 verzehrt
48	10		+++	+		++	gest.	Nicht unters. Organe v. M. 47 verzehrt
49	16	+	—	+	—	+	getötet	
50	15	+	+	+	+	—	gest.	Pneumonie
51	8	+	++	+++	+++	+	getötet	
55	5	+	—	++	+	+	gest.	
56	26	—	—	—	—	Spur.	gest.	
57	8	+	+	+++	++	+	gest.	
58	19	+	—	—	—	+	getötet	
65	6	++	+	Spur.	—	+	gest.	
66	3	+	—	++	+	—	gest.	
67	15	Spur.	—	+	Spur.	—	gest.	
68	3	+	—	++	+	+++	getötet	Magenblutung
69	3	+	+	++	+++	+++	getötet	

Gegen die Beweiskraft meiner Versuche könnte man einwenden, daß die Phosphorsäurefütterung zu chronischer Vergiftung führe und die Kalkmetastasen infolge einer Nierenschädigung aufträten. Daß dem nicht so ist, beweisen meine Befunde bei jenen Tieren, die ich dauernd gleichmäßig mit der oben genannten sauren Nahrung fütterte. Ich habe gerade hier besonders gründlich untersucht, da ich anfangs den Grund für die Kalkmetastasen in einer mangelhaften Säureausscheidung durch die Nieren und dem dadurch bedingten erhöhten Kalkspiegel im Blute suchte. Bei den sieben so behandelten Tieren fand ich keine Verkalkungen in Magen, Lungen und Gefäßen*); dagegen waren jene im

*) Von 2 Mäusen, denen ich erst Calciumcarbonat und dann öfters Phosphorsäure subcutan injizierte, fand ich bei der einen Kalkablagerungen in der Media

Herzen und in den Nierenkanälchen mindestens ebenso stark, wenn nicht stärker, als bei den oben beschriebenen Mäusen mit Kalkmetastasen.

Wie ist das nun zu erklären? Im Herzen überhaupt, und in den Nierenkanälchen der sauer gefütterten Tiere muß man doch nach allem, was wir aus der Physiologie wissen, annehmen, daß eine besonders stark saure Reaktion herrscht. Kalk müßte sich also doch hier eher lösen als niederschlagen. Der Widerspruch wird sofort verständlich, wenn man berücksichtigt, daß für die Kalklöslichkeit nicht nur die Wasserstoffionen, sondern auch die Phosphationen wichtig sind. Im Gegensatz zu den Wasserstoffionen erniedrigen die Phosphationen (wie auch die Carbonationen) die Kalklöslichkeit⁷⁰). Bisher haben wir diese vernachlässigt, da ihre Konzentration sich in keinem der betrachteten Fälle so schroff änderte, daß es von Einfluß sein konnte. Hier aber liegen die Verhältnisse anders. Die Nieren sind das Hauptexcretionsorgan für Phosphorsäure. Nun wissen wir aus mehreren Untersuchungen, daß die Ausscheidung der Phosphat- wie auch der Calciumionen um so mehr vom Darm nach den Nieren verlegt wird, je mehr Säure im Stoffwechsel durch den Körper geht^{71, 72, 73, 74}). Im Harn kommt es also bei der angegebenen Fütterung neben der Anhäufung von Calcium- zu einer solchen von Phosphationen, so daß die Abscheidung von Kalkzylindern erfolgen muß. Diese Dinge dürften übrigens auch für die Entstehung der Phosphatsteine von Bedeutung sein. Die Kalkzylinder in den Nierenkanälchen haben übrigens Ähnlichkeit mit jenen bei der Sublimatvergiftung; der Unterschied ist nur eben der, daß es nicht gelingt, in ihnen die Reste von Epithelzellen zu finden oder in Epithelzellen starke Verkalkung. Für die intensive Verkalkung der Sublimatnieren dürften wohl auch übrigens eher Stoffwechselstörungen als die Nierenvergiftung selbst verantwortlich sein.

Wie steht es nun beim Herzen? Hier bestätigen m. E. die Verkalkungen die modernen Theorien der Muskelkontraktion, die sich im übrigen auf physiologisch-chemische Untersuchungen stützen. Die Theorie sagt, daß rasch arbeitende Muskeln bei ihrer Tätigkeit Phosphorsäure in Freiheit setzen^{75, 76}). Es werden sich also im Herzen am ehesten Phosphationen anhäufen, und sie werden, soweit sie nicht sofort wieder chemisch gebunden werden, weniger rasch aus den Muskelzellen verschwinden als die Wasserstoffionen, die viel leichter beweglich sind. Dadurch wird die Kalklöslichkeit herabgesetzt. Verkalkungen der

und Adventitia der Aorta. Von 2 Mäusen, die ich ohne Steigerung der Kalkzufuhr mit reichlich Phosphorsäure fütterte, fand ich bei der einen nach 8 Wochen Kalkthromben in den Lungencapillaren. Bei Versuchen mit konstanter Salzsäureüberfütterung fand ich nie in irgendeinem Organ Kalkablagerung.... Subcutane Injektion von Calciumchlorid in einer sauren Lösung führt zu Hautnekrosen, auch wenn dieselbe Menge Kalk in neutraler Lösung oder dieselbe Menge Säure allein noch ohne Schaden vertragen wird.

Herzmuskulatur sind in der Literatur schon verschiedentlich beschrieben^{57, 58, 77, 78}). Strittig war nur die Frage, ob die Kalkablagerung als eine dystrophische zu bezeichnen sei, ob also die Muskelzelle primär geschädigt sei. Ich glaube das auf Grund meiner Untersuchungen ausschließen zu können. Die Verkalkung beginnt in der anscheinend völlig intakten Muskelzelle. Die Kerne sind zu Anfang noch deutlich und ungeschwächt färbbar, der Kalk liegt diffus im Protoplasma. Dies ließ sich zwar bei meinen oben beschriebenen Mäusen nicht nachweisen, wohl aber in folgender Versuchsanordnung: Es wurde Meerschweinchen ein Seidenkateter durch die Speiseröhre in den Magen eingeführt und durch diesen die oben beschriebene saure Nahrung eingespritzt. Danach wurde intraperitoneal sekundäres Natriumphosphat gegeben⁷⁹). Schort nach anderthalb Stunden waren in einzelnen kleinen Herden im Herzen die genannten Veränderungen zu erkennen.

Daß die Verkalkung im Herzen wie auch sonst nur einige Stellen des Organs betrifft, legt den Gedanken nahe, daß nie alle Teile gleich stark arbeiten, daß vielmehr einige ruhen und daß am Herzen in diesen die Verkalkung am ersten Platz greift. Diese Auffassung würde es auch verständlich machen, warum das Herz scheinbar trotz jahrzehntelanger Arbeit im Gegensatz zu anderen Organen keiner längeren Ruhepausen bedarf. (Jene Beobachtungen, die in der Physiologie zu der Aufstellung des „Alles- oder Nichts-Gesetzes“ des Herzens geführt haben, widersprechen dem nicht; die Mitwirkung oder der Ausfall einiger Muskelfasern ist für die Messung nicht faßbar.)

Wir haben gesehen, daß die pathologische Steigerung der Phosphationenkonzentration im Herzen wie in den Nieren zur Verkalkung führt. Das legt die Frage nahe, ob nicht an Stätten der physiologischen Kalkablagerung durch herabgesetzte Phosphationenkonzentration der normale Vorgang verhindert werden kann. Dies ist tatsächlich der Fall. Bei Rhachitis wies György⁷⁹) einen Phosphatmangel im Blut nach. Da meine Versuche zeigen, daß allgemein ein Parallelismus zwischen dem Überschuß einer Ionensorte im Blut einerseits und in den Geweben andererseits besteht, ist wohl als sicher anzunehmen, daß *bei Rhachitis auch in den Knochen die Phosphationenkonzentration herabgesetzt ist*. Vgl. hierzu¹³).

Aus den beigegebenen Abbildungen vom Herzen und noch mehr aus der fortlaufenden Beobachtung aller Präparate ist zu ersehen, daß ein einmal vorhandener Herd den Kern abgibt, an den sich weiter Kalk anlagert, wenn der Gewebssaft damit übersättigt ist, und daß dann die wachsenden Konkreme rücksichtslos das umgebende Gewebe beiseite drängen und zerreißen. Den gleichen Wachstumsdruck, der die physiologische Festigkeit der Gewebe überwindet, zeigen ja auch andere pathologische Konkreme, so die Harnsäurekrystalle in gichtischen

Ablagerungen oder in Nierensteinen oder nach übergroßer Harnsäurezufuhr⁸⁰⁾.

Nach allem, was wir über das *Zustandekommen* der Verkalkungen wissen, müssen wir annehmen, daß eine *Wiederauflösung* derselben möglich ist auch ohne unmittelbare Mitwirkung von Zellen, durch bloße Änderung der anorganischen Bestandteile der Gewebssäfte. (Abnahme der Ca-, PO_4 -, CO_3 - und OH-Ionen, Zunahme der Cl- und H-Ionen.)

Ein Beweis für die Wiederauflösung scheint mir folgende Beobachtung zu sein: Wenn man die Gestalt der Kalkteilchen in frischen und älteren Ablagerungen vergleicht, so sieht man, daß sie mit zunehmendem Alter immer plumper werden. Dies kann nicht allein auf dem Wachstum beruhen, sondern muß durch Umbau der Form erklärt werden. Denn z. B. im Magen, wo ich ja die Verkalkungen am konstantesten fand, erstreckten sich in frischen Fällen die Ablagerungen immer über den Bereich einer größeren Anzahl von Drüsenschläuchen, und sie waren zart. In älteren Fällen (14 Tage und mehr) habe ich den Kalk meistens nur auf seltene kleine, aber plumpe rundliche Flecke beschränkt gesehen, deren Ausdehnung nur etwa die Größe einer oder weniger Zellen erreichte. Eine solche Umgestaltung kleiner mineralischer Ablagerungen ist jedem Physikochemiker und Mineralogen wohlbekannt. Sie ist theoretisch auch ohne Änderung der Löslichkeit denkbar: In der gleichen Flüssigkeit haben verschieden stark gekrümmte Teile verschiedene Oberflächenspannung und somit verschieden starken Lösungsdruck; daher wachsen die plumperen auf Kosten der zarteren. Aber eine so rasche Umgestaltung der Form und Größe der Kalkteilchen, wie wir sie z. B. in der Magenwand meiner Versuchsmäuse sehen, kann nur durch Wechsel der Löslichkeit erklärt werden, der einmal zu teilweiser Auflösung und dann wieder zu Neuablagerung führt. Bei der Auflösung schwinden die feinsten Konkrementchen zuerst, von den größeren bleiben Reste übrig. Diese sind, sobald die Flüssigkeit wieder mit Kalk übersättigt ist, die Keime, auf denen er sich von neuem wieder absetzt. Am Vorkommen einer Wiederauflösung des pathologisch abgelagerten Kalkes ist demnach wohl nicht zu zweifeln. Dafür sprechen übrigens auch die Untersuchungen von *Tanaka*⁷⁸⁾. Aber die Schäden, die einmal durch Bildung größerer Kalkschollen im Gewebe gesetzt sind, können wohl sicher nicht mit völliger restitutio ad integrum ausheilen. Das zeigen besser als theoretische Auseinandersetzungen die Verkalkungsherde selbst, z. B. Abb. 5 und 7. *Wir werden also in der pathologischen Verkalkung einen durchaus schädlichen Vorgang erblicken.*

Besondere praktische Wichtigkeit haben diese Dinge für die Pathologie der Arterien. Ich will gar nicht dazu Stellung nehmen, ob die in meinen Versuchen erzeugte Arterienverkalkung Beziehungen zur Arteriosklerose hat⁸¹⁾. Ich glaube aber bestimmt, daß das Symptom der

Verkalkung bei der Arteriosklerose im Grunde die gleiche Entstehungsart hat wie in meinen Versuchen: In den Lungen verliert das Blut die Kohlensäure, es wird alkalischer und kann nicht mehr so viel Kalk in Lösung halten wie vorher. Ist das Blut schon mit Kalk übersättigt gewesen, so kommt es in der mit ihm in nächster Beziehung stehenden Wand der Venen des kleinen und der Arterien des großen Kreislaufs zur Abscheidung. Nur diese Lokalisation der Gefäßverkalkung ist in der Literatur beschrieben^{58, 82}). Daß eine Erkrankung der Gefäßwand den Vorgang steigert, ist ja klar: Die Gefäßwand ist einem Ultrafilter vergleichbar, und das Serum sickert um so leichter durch, je schadhafter die Wand ist. Erhöhter Blutdruck begünstigt den Vorgang, weil er vermehrte Mengen durch die Gefäßwand treibt*). Daß experimentell erzeugte Hypertonie neben anderen Erscheinungen der Arteriosklerose vor allem zu starken Mediaverkalkungen führt, ist ja hinreichend bekannt^{83, 84}). Die Verkalkung ist wegen der Zerreißen, die die wachsenden Konkreme im Gewebe anrichten, sicher ein schädlicher Vorgang. Durch die vom Kalk gerissenen Lücken sickert Blutplasma, und es werden aus diesem die ultramikroskopisch feinen Fett- und Lipoidtröpfchen, die man als Hämokonien⁸⁵) bezeichnet, hängen bleiben. Sie sind sicher ein Teil von dem, was man als Verfettung wahrnimmt und ihrerseits ein Hindernis für reparative Vorgänge. Wenn die Kalkschollen abwechselnd wachsen und wieder abschmelzen und dieses sich oft wiederholt, so verrichten sie eine Minierarbeit im Gewebe. Dieser Vorgang wird besonders begünstigt durch Krankheiten, bei denen die Säureregulierung gestört ist, die Kalklöslichkeit also schwankt. Da aber die Schwankungen in der Wasserstoff- und Calciumionenkonzentration in erster Linie Folgen der Ernährung sind, hat es der Arzt in der Hand, auf jene Vorgänge einzuwirken.

Obwohl die Verkalkung und ihre Folgeerscheinungen sich dem Bild der Arteriosklerose mit einer gewissen Selbständigkeit aufpfropfen, dürften sie also für den weiteren Verlauf doch nicht ganz unwesentlich sein. Ich möchte hier noch auf einen Zusammenhang hinweisen, der mir beim Durcharbeiten der Literatur aufgefallen ist: Jene Vorgänge, die zu Störungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blute führen (s. o.), werden seit jeher beschuldigt, Beziehungen zur Arteriosklerose zu haben. Es ist natürlich nicht anzunehmen, daß der *Kalk* primär irgendeine Rolle spielt; aber der Zusammenhang zwischen der mangelhaft regulierten Wasserstoffionenkonzentration und der Neigung zur Arteriosklerose scheint mir doch kein zufälliger zu sein. Wenn wir auch die

*) Der Einfluß des Blutdruckes auf die Kalklöslichkeit, an den ich in meiner vorläufigen Veröffentlichung gedacht hatte, dürfte quantitativ so gering sein, daß er vollständig vernachlässigt werden darf. Wichtiger dagegen wäre ein Einfluß des äußeren Luftdruckes (Bergwerks- und Caissonarbeiter usw.).

Beziehungen noch nicht verstehen, so ergibt sich doch die therapeutische Konsequenz: Seit alters her empfiehlt man bei Arteriosklerose eine möglichst gleichmäßige Lebensweise; man müßte weiterhin eine Ernährung anstreben, deren Gesamtsache eine gleichbleibende Reaktion hat.

Zusammenfassung.

1. Es wird gezeigt, daß sich durch Anwendung der Erfahrungen aus der physikalischen Chemie und verwandter Gebiete auf die Verkalkungsvorgänge diese weitgehend mit bekannten Erscheinungen aus der Physiologie in causalen Zusammenhang bringen lassen.

2. Im Tierversuch wird gezeigt, daß es durch abwechselnde Überfütterung mit Säure und Alkali bei gleichzeitigem Kalküberschuß in der Nahrung gelingt, das Bild der Kalkmetastasen und zugleich Verkalkung in der Arterienwand hervorzurufen. Die menschlichen Kalkmetastasen werden durch Kalküberschwemmung bei gleichzeitig gestörtem Säurestoffwechsel erklärt, der die Folge einer Nierenerkrankung ist.

3. Auf praktische Folgerungen wird hingewiesen.

Nachtrag bei der Korrektur. In Klin. Wochenschr. 2, S. 549, 1923 veröffentlichte Loll Knochenanalysen bei Kriegsosteomalacie. Loll findet eine kleine Abweichung von der normalen Zusammensetzung und lehnt daraufhin die *Gaßmanns*che Theorie ab. Daß bisweilen in Knochen ein kleiner Überschuß eines einzelnen Bestandteils des apatitartig gebundenen Kalks vorkommt, widerspricht nicht den Befunden von *Gaßmann*, daß Kalkphosphate mit anderen Kalksalzen zu Komplexsalzen zusammentreten, wo sie Gelegenheit dazu haben, und ebenso wenig jenen von *Rindell*, die eine Komplexsalzbildung aus verschiedenen Calciumphosphaten untereinander wahrscheinlich machen. Ist Calciumcarbonat im Überschuß vorhanden, so bleibt es unverbraucht übrig.

Leider fand ich erst nach Abschluß der vorliegenden Abhandlung die Veröffentlichung von *H. Zondek*, *Petow* und *Siebert* in Klin. Wochenschr. 1, S. 2172, 1922. Die von den Verfassern gefundenen Tatsachen stimmen mit denen meiner Arbeit überein, die Erklärungen weichen z. T. ab. Daß in meinen Versuchen die Acidosis mit erhöhtem, die Alkalosis mit erniedrigtem Kalkspiegel einhergeht, beweisen meine Versuchsmäuse Nr. 68 und 69. Diese Tiere wurden erst zwei Tage lang sauer gefüttert, dann einen Tag alkalisch, worauf sie starben. Sie zeigten ausgeprägte Kalkmetastasen. Es muß also bei der Acidosis das Blut mit Kalk reich beladen gewesen sein, bei der Alkalosis hat er sich abgeschieden. Wäre, wie die Verfasser meinen, die Kalkbindung an Serumeiweiß das Maßgebende, so müßte mit der Acidosis ein erniedrigter, mit der Alkalosis ein erhöhter Kalkspiegel verbunden sein [s. o. 14, 27].

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Auszugsweise veröffentlicht in *Klin. Wochenschr.* **2**, 202. 1923. — ²⁾ *Rindell*, Diss. Helsingfors 1899. — ³⁾ *Hofmeister*, *Ergebn. d. Physiol.* **10**, 429. 1910. — ⁴⁾ *Selig*, Über den Kalkgehalt der Aorta. 25. Kongreß f. inn. Med., Wien. S. 334. Bergmann, Wiesbaden 1908. — ⁵⁾ *Wells*, zitiert nach *M. B. Schmidt* in *Krehl-Marchand*, Handbuch der allgemeinen Pathologie (verschiedene Verkalkungsherde). — ⁶⁾ Zitiert nach *Hammarsten*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. — ⁷⁾ *Gassmann*, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **70**, 161. 1911 und **83**. 1913. — ⁸⁾ *v. Bibra*, Chemische Untersuchungen über die Knochen und Zähne. Schweinfurt 1844. — ⁹⁾ *Pauli* und *Samec*, *Biochem. Zeitschr.* **17**, 235. 1909. — ¹⁰⁾ *Rona* und *Takahashi*, *Biochem. Zeitschr.* **31**, 336. 1911. — ¹¹⁾ *Rona* und *Takahashi*, *Biochem. Zeitschr.* **49**, 370. 1913. — ¹²⁾ *Pfaundler*, *Wien. med. Wochenschr.* **54**, 1405. 1904. — ¹³⁾ *Pfaundler*, *Jahrb. f. Kinderheilk. N. F.* **60**. — ¹⁴⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **110**, 299. 1920. — ¹⁵⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **115**, 96. 1921. — ¹⁶⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **118**, 50. 1921. — ¹⁷⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **121**, 131. 1921. — ¹⁸⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **121**, 142. 1921. — ¹⁹⁾ *Freudenberg* und *György*, *Biochem. Zeitschr.* **124**, 299. 1921. — ²⁰⁾ *Freudenberg* und *György*, *Jahrb. f. Kinderheilk.* **96** (N. F. **46**), 5. 1921. — ²¹⁾ *György*, *Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig.* **22**, 423. 1922. — ²²⁾ *Freudenberg*, *Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig.* **22**, 426. 1922. — ²³⁾ *v. Ebner*, Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. III, III. Abt., **71**. 1875. — ²⁴⁾ *Pauli*, *Wo.*, Kolloidchemie der Eiweißkörper. Steinkopff, Dresden 1920. — ²⁵⁾ *Scherrer*, Bestimmung der inneren Struktur und der Größe von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen in *Zsigmondy*, Kolloidchemie. Spamer, Leipzig 1922. — ²⁶⁾ *Pfeiffer*, *Zeitschr. f. angew. Chem.* **36**, 137. 1923. — ²⁷⁾ Vgl. außer den gangbaren Lehrbüchern der Kolloidchemie noch *J. Loeb*, *Journ. of gen. physiol.* 1918—1919, Ref. v. *L. Michaelis*, *Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik* **22**, 194. 1920. — ²⁸⁾ *Michaelis*, *L.*, Die Wasserstoffionenkonzentration. II. Aufl., S. 71. Springer, Berlin 1922. — ²⁹⁾ Vgl. *Michaelis*, *L.* und *Kramsztyk*, *Biochem. Zeitschr.* **62**, 180. 1914. — ³⁰⁾ *Schade*, *Neukirch*, *Halpert*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **24**, 11. 1921. — ³¹⁾ *Kolthoff*, Der Gebrauch von Farbindikatoren. Springer, Berlin 1921. — ³²⁾ *Sørensen*, *Biochem. Zeitschr.* **21**, 131. 1909. — ³³⁾ *Hasselbalch* und *Gammelhoff*, *Biochem. Zeitschr.* **68**, 205. 1915. — ³⁴⁾ *Hasselbalch*, *Biochem. Zeitschr.* **74**, 18. — ³⁵⁾ *Rehn*, Chirurgenkongreß Berlin 1923. — ³⁶⁾ *Winterstein*, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **138**, 45. 1911. — ³⁷⁾ *Winterstein*, *Biochem. Zeitschr.* **70**, 45. 1915. — ³⁸⁾ *Henderson*, *Journ. of biol. chem.* **30**, 333. 1917. — ³⁹⁾ *Winterstein*, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **187**, 293. 1921. — ⁴⁰⁾ *Landois-Rosemann*, Lehrbuch der Physiologie. 16. Aufl. 1919, S. 393. — ⁴¹⁾ Am ehesten noch bei *Kehrer*, *Arch. f. Gynäkol.* **112**, 487. 1921. — ⁴²⁾ *Janssen*, *Arch. f. klin. Med.* **125**. 1918. — ⁴³⁾ *Richter-Quittner*, *Biochem. Zeitschr.* **95**, 101. 1919. — ⁴⁴⁾ *Pincussen*, Mikromethodik. — ⁴⁵⁾ Auch Untersuchungen, die *Wrobel* zur Zeit in unserer Klinik ausführt, ergeben außerordentlich konstante Werte und Abweichungen unter gleichen Lebensbedingungen selten, aber konstant individuell; dagegen regelmäßig unter gewissen Bedingungen. — ⁴⁶⁾ *Mazzocco*, *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **85**. 1921; ref. in *Rona*, Bericht über die ges. Physiol. **11**, 87. — ⁴⁷⁾ *Straub*, *H.* und *Kl. Meier*, *Biochem. Zeitschr.* **124**, 259. 1921. — ⁴⁸⁾ *Straub*, *H.* und *Kl. Meier*, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **138**, 208. 1922. — ⁴⁹⁾ Die übrige Literatur ist im Referat von *Kl. Meier*, *Klin. Wochenschr.* **1**, 1908. 1922 zusammengestellt. — ⁵⁰⁾ *Straub*, *H.*, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **117**, 397. 1915. — ⁵¹⁾ *Beckmann*, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **117**, 419. 1915. — ⁵²⁾ Literatur bei *H. H. Meyer* in *Meyer-Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. 1920, S. 377; ferner: ⁵³⁾ *Meyer* und *Meltzer*, *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York* **13**, 64. 1915. — ⁵⁴⁾ *Barr* und

Peters, Journ. of biol. chem. **45**, 571. 1921; zitiert nach *Meier*. — ⁵⁵) *Michaelis* und *Davidoff*, Biochem. Zeitschr. **46**, 136. 1912. — ⁵⁶) *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **8**, 103. 1855. — ⁵⁷) *Schmidt, M. B.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 59. — ⁵⁸) *Schmidt, M. B.*, in *Krehl-Marchand*, Handbuch der allgemeinen Pathologie, Abt. III, 2. Bd., S. 215. — ⁵⁹) *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Heft 2. Dort auch weitere Literaturangaben. — ⁶⁰) *Katase*, Über experimentelle Kalkmetastase. Bern 1916. — ⁶¹) *Askanazy*, Festschrift für *Jaffé*. Vieweg, Braunschweig 1901. — ⁶²) *György*, Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. **14**, 1. — ⁶³) *Lindhard*, Journ. of physiol. **42**, 337. 1911. — ⁶⁴) *Hess und Lundagen*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 380. 1922. — ⁶⁵) *Trachtenberg*, Inaug.-Diss. Dorpat 1861. — ⁶⁶) *Salkowski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **58**, 1. 1873. — ⁶⁷) *György*, Klin. Wochenschr. **1**, 1399. 1922. — ⁶⁸) *Heiss*, Zeitschr. f. Biol. **12**, 151. 1876. — ⁶⁹) *Schmorl*, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 11. Aufl. 1921, S. 178. — ⁷⁰) Auf diese Bedeutung der PO_4 -Ionen weist besonders *György* hin, z. B. Jahrb. f. Kinderheilk. **99** (3. Folge **49**), 1—12. 1922. — ⁷¹) *Zucker*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **18**, 272. 1921; ref. *Rona*, Bericht über d. ges. Physiol. **11**, 199. — ⁷²) *Tereg und Arnold*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **32**, 122. 1883. — ⁷³) *Schabad*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **11**. 1914. — ⁷⁴) *Schloss*, Jahrb. f. Kinderheilk. **78**, Heft 6. 1913. — ⁷⁵) *Embsen, Rona*, Ber. über d. ges. Physiol. **2**, 159. 1920. — ⁷⁶) *Schmitz*, Klin. Wochenschr. **1**, 433. 1922. — ⁷⁷) *Schultze, W. H.*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Pathol. **14** (I), 707. 1910. — ⁷⁸) *Tanaka*, Biochem. Zeitschr. **38**, 285. 1912. — ⁷⁹) Dosierung die Doppelte wie bei *Jeppson*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **28**, 73. 1921. Phosphorsäure gab ich pro Kilogramm $25,0, 20\% \text{H}_3\text{PO}_4 + 6,0 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ in Milch. — ⁸⁰) *Ebstein und Nicolaier*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**, 337. 1896. — ⁸¹) Vgl. *Benda*, Therapie d. Gegenw. 1909, S. 121. Wenn man nach *Benda* die experimentell erzielten Gefäßveränderungen nach Adrenalin, Baryum, Hydrastin u. a. m. nicht zur Arteriosklerose rechnen will, so haben natürlich meine experimentell erzielten Arterienverkalkungen erst recht keine Beziehungen zur Arteriosklerose. — ⁸²) *Aschoff* in Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Pathol. **8**, Abt. I. 1902 (1904). — ⁸³) Ältere Literatur bei *Thorel* in Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. Pathol. **14**, Abt. II, S. 588. — ⁸⁴) Neuere Literatur bei *M. Schmidtman*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, 1. 1922. — ⁸⁵) *Landois-Rosemann*, Lehrbuch der Physiologie. 16. Aufl. S. 58.