

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

Knochenregeneration, Kalk, Rachitis, Tetanie.

Von

Dr. med. Carl R. H. Rabl,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 17. November 1923.)

Die Wiederherstellungschirurgie krankt bisher daran, daß wir noch wenig von den Reizen für die Regeneration der einzelnen Gewebe wissen. Wenn wir von der Entwicklungsmechanik von *W. Roux* absehen, so hat die Wissenschaft es bisher der beschreibenden Beobachtung überlassen, mehr oder weniger zufällig solche Reize zu finden. Eine planmäßige, experimentelle Erforschung würde uns jedenfalls besser helfen, und ich glaube, daß eine solche schon heute durchaus möglich ist. Besonders wichtig für den Weg, auf dem wir hier vorankommen wollen, ist es meines Erachtens, wie wir uns die Wirkung von Reizen überhaupt vorstellen. Die Anschauung, die ein Naturforscher darüber hat, hängt mit der philosophischen Grundlage seines Denkens zusammen, mag er sich dieser bewußt sein oder nicht. Im Gegensatz zur zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts beginnt heute die Mehrzahl der Naturforscher an der unbedingten Richtigkeit der mechanistischen Weltanschauung wieder zu zweifeln, also an dem Glauben, daß die Gesetze der theoretischen Physik für die lebende Zelle lückenlose Gültigkeit haben.

Man hält also einen Vitalismus für berechtigt. Gleichwohl wird heute in medizinischen Einzelfragen ein anderes, als mechanistisches Denken vermieden, und es wird oft dem, der mit vitalistischen Begriffen arbeitet, ein Vorwurf daraus gemacht. Einzelne, namhafte Forscher gehen allerdings schon jetzt so weit, daß sie nicht nur im philosophischen, sondern auch im naturwissenschaftlichen Denken der lebenden Natur Sondereigenschaften gegenüber der unbelebten zugestehen. Wie kann man sich nun vorstellen, daß solche Sondereigenschaften überhaupt möglich sind? Zwei Möglichkeiten gibt es vor allem: Entweder, wir haben es bei den Lebensvorgängen zwar mit Dingen zu tun, die wesensverschieden sind von den physikalischen und chemischen Vorgängen, aber es besteht doch ein vollkommener Parallelismus zwischen ihnen und den entsprechenden physikalischen und chemischen Vorgängen. Dann können sie

die Kette jener Kausalität, mit der wir es in der theoretischen Physik zu tun haben, nicht durchbrechen. Oder aber es besteht kein vollkommener Parallelismus zwischen den Lebensvorgängen und dem physikalischen und chemischen Geschehen, sondern die lebende Substanz besitzt die Fähigkeit, im physikalischen und chemischen Geschehen neue Kausalreihen zu beginnen. Wir haben es bei dieser Frage mit einem ähnlichen Problem zu tun, wie mit dem, das *Kant* in der dritten Antinomie der Kritik der reinen Vernunft behandelt, nämlich mit der Frage nach der Willensfreiheit. Nur, daß allerdings *Kant* nicht von den Funktionen der lebenden Substanz im allgemeinen spricht, sondern nur vom bewußten Handeln des Menschen im besonderen. Wenn man sich aber jenen Philosophen anschließt, die den Willen vom Bewußtsein trennen und ihn für die ganze lebende Substanz annehmen, so ist das Problem, soweit es sich wenigstens auf naturwissenschaftlich faßbare Dinge erstreckt, in beiden Fällen dasselbe. Wenn wir auch von einer Lösung des Problems noch weit entfernt sein mögen, so halte ich doch diejenige Anschauung für die wahrscheinlichere und für die zweckmäßigere Arbeitshypothese, die annimmt, daß die lebende Substanz die Freiheit besitzt, neue Reihen in der physikalischen Kausalität zu beginnen. Dieses ist meines Erachtens auch dasjenige, was die lebende Zelle von der toten unterscheidet. Von diesem Standpunkt aus erscheint der Wesensunterschied zwischen den Begriffen Reiz und Reaktion einerseits und Ursache und Wirkung im Sinne der theoretischen Physik andererseits besonders scharf. Die Reaktion ist die nur zu einem Teil physikalisch und chemisch determinierte Willensäußerung, mit der die lebende Substanz den auf sie wirkenden Reiz beantwortet. Diese Auffassung von der Beziehung zwischen Reiz und Reaktion scheint zwar auf den ersten Blick manchen Dingen, wie z. B. dem Zusammenhang zwischen Nervenreizung und Aktionsstrom, nicht gerecht zu werden. Soweit es sich aber um eigentliche Lebensvorgänge handelt und nicht nur um rein physikalisch und chemisch bestimmte Teilerscheinungen, läßt sie sich meines Erachtens überall aufrecht erhalten. Ich glaube, daß diese Betrachtungsweise für die Erklärung vieler Vorgänge in der lebenden Natur, ganz besonders aber in der Pathologie, mehr leistet, als die entgegengesetzte.

Diese Auseinandersetzungen allgemeiner Natur mußte ich erstens darum vorausschicken, weil sich daraus die Gesichtspunkte für die Beurteilung histologischer Befunde ergeben. Der von mir dabei vertretene teleologische Standpunkt, den ich allerdings zunächst nur in bezug auf die allernächsten Lebensfunktionen gelten lassen möchte, bedurfte der Rechtfertigung. Zweitens aber sind diese allgemeinen Betrachtungen wichtig für den Weg, auf dem wir formative Reize für wachsende Gewebe finden wollen. Als formative Reize kommen erstens

mechanische in Betracht, wie sie vor allem von *W. Roux* studiert worden sind, zweitens traumatische oder operative und drittens Einwirkung von Mitteln chemischer und physikochemischer Natur. Letztere wiederum können auf zwei ganz verschiedene Arten einen Reiz ausüben. Entweder, sie wirken auf die lebenden Zellen selbst ein. Substanzen dieser Art sind vor allem die Wachstumshormone, deren wir aus der Zoologie und Botanik eine große Anzahl kennen. Oder aber die verwendeten Stoffe wirken nicht auf die lebende Zelle direkt, sondern auf Substanzen, wie sie im Wirbeltierorganismus kollagene und elastische Faser, Knorpelgrundsubstanz, Knochenkitt, Blutplasma usw. darstellen, kurz, Grundsubstanzen aller Art, die schon *Virchow* nicht zum eigentlich Lebendigen rechnete, und die nach allen neueren Forschungen keine Wesensverschiedenheiten gegenüber toter Materie erkennen lassen. *Verändern wir durch chemische Eingriffe die Struktur der Grundsubstanzen, so stellen wir damit die Zelle vor eine neue Situation, mit der sie sich auseinandersetzen wird.* Dieser Weg, formative Reize auf ein Gewebe auszuüben, erscheint von dem oben vertretenen philosophischen Standpunkt aus grundsätzlich verschieden von dem, daß man durch Hormone auf sie einwirkt. Im ersten Fall reizen wir indirekt, im zweiten wird gewissermaßen der lebenden Substanz direkt ein Peitschenschlag versetzt. Die künstliche Veränderung der Grundsubstanzen ähnelt vom biologischen Standpunkt aus mehr einem traumatischen oder operativen, als einem pharmakologischen Reiz. Dieser Weg, das Gewebe zu formativen Veränderungen zu veranlassen, wird um so aussichtsreicher, je genauer wir die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Grundsubstanzen kennenlernen werden. In dieser letzten Beziehung haben die Hilfswissenschaften der Physiologie schon einige Vorarbeit geleistet. Dagegen ist selten versucht worden, im lebenden Organismus selbst die Grundsubstanzen zu verändern, und doch würden sich meines Erachtens damit große Möglichkeiten für die Chirurgie eröffnen. Am ehesten wären hier die Versuche zu nennen, mit Hilfe der *Preglschen* Lösungen die kollagene Faser zu erweichen, oder die Versuche von *Gazas*, mit Hilfe verschiedener Ionen auf den Quellungszustand von Granulationen einzuwirken. Eine weitere Möglichkeit wäre die, daß man den Kalkgehalt der Grundsubstanz in dem sich entwickelnden Knochen steigert oder verringert und dadurch auf seine Zellen einen Reiz ausübt. Versuche in dieser Richtung schienen mir besonders aussichtsreich. Erstens lagen schon viele Beobachtungen vor, aus denen man lange erschlossen hat, daß abgelagerter Kalk einen Reiz für das Knochenwachstum darstellt. Zweitens erwartete ich, man würde die Ablagerung und Auflösung im Organismus verhältnismäßig leicht beherrschen können. Als ganz so einfach erwies sich das nun freilich nicht, aber immerhin glaube ich, in den zwei Jahren, die ich mich nunmehr damit beschäftigt habe,

die Grundlagen dieses Problems, soweit das nicht schon von anderer Seite geschehen war, geklärt zu haben.

Zuerst hatte ich geglaubt, ich würde am ehesten mit Hilfe der Elektrolyse etwas erreichen können. Die Theorie schien ja einfach: An der in den Knochen eingepflanzten Anode entsteht saure Reaktion, die den Kalk löst, und die freiwerdenden Calciumionen wandern nach der Kathode hin. Ich habe bei einer Anzahl Meer-schweinchen feine Platinelektroden unter aseptischen Verhältnissen durch Tibia oder Femur gebohrt, wobei alles, bis auf das dem Knochen anliegende Metallstück, elektrisch isoliert war. Dann wurde unter einem Gipsverband der Strom 2—4 Tage lang durchgeleitet. Die Ergebnisse waren praktisch nicht zu brauchen: Bei zu schwachen Spannungen war die Entkalkung zu gering, und bei zu starken gab es gleich Nekrosen in den umgebenden Weichteilen und dem Knochen. Das war um so auffälliger, als die gleichen Spannungen bei subcutanen Elektroden anstandslos ertragen wurden. Ich erkläre mir das so, daß bei stärkerem Stromdurchgang im Knochen soviel Calciumionen mobilisiert werden, daß sie das Gewebe vergiften. Vielleicht kann man bei größeren Versuchstieren, wo ein längeres Liegenlassen der Elektroden möglich ist, bessere Erfolge erzielen. Ich fand übrigens später in der Literatur, daß schon vor 80 Jahren Chossat in dieser Weise versucht hatte, osteomyelitische Sequester resorptionsfähig zu machen. Wenn man von solchen Methoden ganz abgekommen ist, so kann das durchaus seine Schuld in technischen Mängeln haben, bei deren Überwindung es sich vielleicht doch erreichen läßt, daß man auf den Kalkgehalt des Knochens durch Elektrolyse einwirkt. — Ich glaubte dann, mit Einspritzungen saurer Pufferlösungen oder Aminosäuren, die ja mit Kalk lösliche Verbindungen eingehen, zum Ziele zu kommen, hatte aber auch damit kein rechtes Ergebnis.

Wenn nun auch meine Versuche, örtlich auf den Kalkgehalt des Knochens einzuwirken, zunächst versagt haben, und ich nur, wie ich gleich berichten werde, Erfolge mit der Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels hatte, so bin ich mir doch bewußt, daß wir in der therapeutischen Technik auf dem ersten Wege fortschreiten müssen, denn die Chirurgie ist bestrebt, örtlich einzugreifen und den übrigen Körper in Ruhe zu lassen. Einen Weg, an Ort und Stelle auf die Verkalkung einzuwirken, hat *Eden* beschritten. Er spritzte sekundäres Natriumphosphat in den sich entwickelnden Callus und beschleunigte sein Erhärten. Wenn auch ein Ausbau seiner Methoden vielleicht eher weiterführen wird, so sind doch meine Versuche insofern von Bedeutung, als sie erstens zeigen, wie sich durch die Bedingungen des Gesamtstoffwechsels die Kalkablagerung im Gewebe heherrschen läßt, und zweitens, wie der sich entwickelnde Knochen darauf reagiert, und was für einen Sinn diese Reaktionen haben. Die zweite Frage haben Chirurgen und Pathologen schon vielfach besprochen; sie ließ sich aber nicht scharf beantworten, weil die erste vernachlässigt worden war. Nachdem nun aber die Forschungen der inneren Medizin, der Physiologie und der physikalischen Chemie auch dafür die nötigen Grundlagen geschaffen hatten, lag es nahe, diese Dinge im Zusammenhang zu untersuchen.

Wenn wir uns mit der Kalkablagerung im Knochen beschäftigen wollen, so ist es meines Erachtens zweckmäßig, von vornherein zwei Dinge grundsätzlich zu trennen: Einmal die physiologisch-chemischen Vorgänge, die zur Entstehung der schwerlöslichen Kalksalze führen, und dann die physikalisch-chemischen Zustände, von denen die Abscheidung dieser Salze aus der Lösung und ihre Wiederauflösung abhängt. Wenn auch in Wirklichkeit immer beides miteinander zusammenhängt, so können wir doch bei dieser Betrachtungsweise die Verhältnisse sehr viel klarer über-

sehen, als ohne sie. — Bei der Knochenentwicklung sind die Vorgänge, die zur Entstehung von kohlen- und phosphorsaurem Kalk führen, schon verschiedentlich untersucht. Einheitliche Auffassung herrscht darüber freilich nicht. *Freudentberg* und *György* sind der Ansicht, daß das Eiweiß der Grundsubstanz periodisch erst Calcium- und dann Phosphationen fängt, und dann Calciumphosphat wieder absetzt¹⁾. Für die anderen Bestandteile der Knochenerden gelten analoge Vorstellungen. Ich selbst bin auf Grund morphologischer Untersuchungen zu der Ansicht gekommen, daß die Kalkbindung an die Grundsubstanz eine nebensächliche Rolle spielt, daß vielmehr das Protoplasma Calcium zu Amphisalzen im Sinne von *Pfeiffer* assimiliert und daß dann diese über die Grundsubstanz ausgeschüttet werden. Als organischen Bestandteil dieser Calciumverbindungen nahm ich also nicht Eiweiß selbst, sondern Eiweißbausteine an, aber das ist kein grundsätzlicher Gegensatz zu *Freudentberg* und *György*. Für meine Ansicht sprechen Analysen von *Eden* (über 8% Calcium in dem noch ganz weichen Callus bei erheblich zurückbleibendem Phosphorgehalt). Das Entstehen der Calciumcarbonate und -phosphate erkläre ich so, daß die organischen Calciumverbindungen dann weiter abgebaut werden. Wenn auch dabei zunächst kohlensaurer Kalk entstehen muß, so wissen wir ja doch aus Untersuchungen von *Tanaka* (unter *Hofmeister*), daß im Säugetierkörper abgelagertes Calciumcarbonat auch ohne jedes organische Substrat in ein Calciumcarbonat-Phosphatgemisch verwandelt wird, das in seiner Zusammensetzung den Knochenerden entspricht. *Hofmeister* sieht den Grund dafür in den Löslichkeitsbedingungen der Kalksalze. Außerdem spielt auch die Neigung zur Bildung von Komplexsalzen (im Sinne der *Werner*-schen Theorie) dabei eine Rolle.

Eine weitere Frage ist es, wie der fertig entwickelte Knochen seinen Kalkbestand verteidigt. Hier gibt es 2 Möglichkeiten: entweder es werden Kalksalze oder deren Bestandteile in ähnlicher Weise, wie bei der ersten Knochenentwicklung,

¹⁾ In meinen letzten Abhandlungen habe ich gegen *Freudentberg* und *György* ziemlich scharf Stellung genommen, und zwar vor allem dagegen, daß Kalkbindung (d. i. die salzartige Bindung von Calcium an Eiweiß) und Verkalkung (Ablagerung ungelöster Kalksalze im Gewebe) nicht auseinandergehalten wurden. Das war aber nur in den älteren Arbeiten von *Freudentberg* und *György* der Fall (bis 1922), die sich mit dem Verkalkungsproblem selbst nur nebenbei beschäftigten. Es wurde darin z. B. an der Hand des Befundes, daß die verschiedensten Gewebe aus Calciumchloridlösungen Calcium an sich reißen, mit besonderem Nachdruck die Frage erörtert, warum nicht alle Gewebe physiologisch verkalken. Eine Frage, die sich bei folgerichtiger Scheidung der Begriffe Kalkbindung und Verkalkung erübrigt. Ich möchte jetzt aber besonders auf die neuesten, 1923 erschienenen Arbeiten von *Freudentberg* und *György* hinweisen, die die Verkalkung selbst betreffen, und in denen klar auseinandergesetzt wird, warum hier für den Endzustand die Annahme einer chemischen Bindung des Kalkes an Eiweiß nicht ausreicht (vgl. Literatur). Ich bedaure, daß mir diese Arbeiten nicht schon früher zur Verfügung standen, ich hätte sonst eine so scharfe gegensätzliche Stellung nicht eingenommen.

von Zellen gesammelt, und die Verkalkung vollzieht sich ebenso wie dort. Oder aber die Zellen werfen in die den Knochen durchsickernde Flüssigkeit so viel Alkali, daß dann die physikalisch-chemischen Bedingungen eine Auflösung des Kalkes nicht mehr zulassen und gelöste Kalksalze ausfallen. Die zweite Möglichkeit besitzt insofern mehr Wahrscheinlichkeit, als ich dort, wo osteoides Gewebe sich in kalkhaltiges umwandelt, keine Anhäufung von gelösten Calciumverbindungen feststellen konnte. Auf welchem der beiden Wege die Knochenzellen hier physiologisch ihr Ziel erreichen, ist für das im vorliegenden behandelte Problem ohne Bedeutung, und überhaupt wohl in den meisten Fällen, in denen die Verkalkung pathologisch gestört ist, gleichgültig. Kommt z. B. im Knochen durch akute Entzündung eine Säuerung zustande, so muß diese in jedem Falle die Kalkablagerung verhindern und vorhandene Kalksalze auflösen, ganz gleich, wie unter normalen Umständen die Verkalkung zustande gekommen wäre oder zustande gekommen war.

Überhaupt ist meines Erachtens die Theorie der *physiologisch-chemischen Vorgänge*, die zur Entstehung der Knochenerden führt, für praktische Probleme weniger wichtig. Und wenn da zwischen meinen Ansichten und jenen von *Freudenberg* und *György* keine Einigkeit herrscht, so dürfte das für die Erklärung verschiedener wichtiger Krankheitsbilder ohne Belang sein, weil es dabei, wie ich zeigen werde, mehr auf die *physikalisch-chemischen Zustände* ankommt, welche die Kalklöslichkeit beherrschen. Meine Ansichten über diese stimmen mit jenen von *Freudenberg* und *György* völlig überein. Das ist um so erfreulicher, als die Arbeiten dieser Forscher auf ganz anderen Methoden beruhen als die meinigen. Daher ist an der Richtigkeit der Ergebnisse wohl kaum zu zweifeln. Sie stehen allerdings teilweise im Widerspruch zu Ansichten, die heute in der pathologisch-anatomischen Literatur verbreitet sind.

Die Untersuchung der physikalisch-chemischen Bedingungen für die Auflösung und Ablagerung von Kalk im Organismus hatten einige Vorarbeiten erforderlich gemacht, die ich zusammenhängend veröffentlicht habe (s. Literatur). Dabei stellte ich zunächst fest, daß es gleichgültig ist, ob dem Organismus der Kalk in der Nahrung durch subcutane Einspritzung oder sonst woher zugeführt wird, was nicht selbstverständlich war: Die Pathologie hatte noch immer andere Formen der Verkalkung von der „metastatischen“ unterschieden. Das wichtigste Ergebnis aber war das, daß für die Lösung und Ablagerung der Kalksalze im lebenden Organismus die übrigen im Blut vorhandenen Elektrolyte den Ausschlag geben; alle anderen Umstände kommen daneben weniger in Frage. Meine Untersuchungen waren zwar in mancher Beziehung nur eine Bestätigung physikalisch-chemischer Arbeiten von *Rona*. Aber bei den vielen Widersprüchen in der pathologisch-anatomischen Literatur bedurfte es der Nachprüfung, wieweit diese Dinge im lebenden Organismus wirklich eine Bedeutung haben. *Genau wie im reinen Wasser im Reagensglas hebt auch im Organismus saure Reaktion die Kalklöslichkeit, während alkalische sie herabdrückt. Sie wird außer durch die H-*

Ionen durch die Cl-Ionen gesteigert und wird außer durch OH-Ionen durch HCO₃-Ionen und HPO₄'- verringert. Ich hatte zeigen können, daß sich rein dadurch pathologische Verkalkungen im Herzen, den Lungen, dem Magen, den Gefäßen, dem Nierenbindegewebe und den Harnwegen erklären lassen.

Aus neueren kolloidchemischen Untersuchungen wissen wir, daß die Bindung von Calcium an gelöstes und ungelöstes Eiweiß mit steigender Alkaleszenz zunimmt. Es müßte also um so mehr Calcium an das Blutplasmaeiweiß gebunden werden, je alkalischer das Blut ist. Es hat sich aber gezeigt, daß für die Kalkaufnahmefähigkeit des Blutes die kolloidchemische Kalkbindung eine sehr viel geringere Rolle spielt, als die echte Lösung. Es war dies nach den Untersuchungen von *Rona* schon anzunehmen und ließ sich durch meine Versuche über Kalkmetastasen für den lebenden Organismus bestätigen. Gesunde intercelluläre Säfte außerhalb der Blutgefäße dürften übrigens nach *Heubner* so eiweißarm sein, daß man hier die kolloidchemische Betrachtungsweise für die flüssige Phase überhaupt ganz vernachlässigen darf. Dazu kommt, daß festes wie gelöstes Eiweiß im Organismus um so mehr Calciumionen bindet, in je größerer Konzentration diese vorhanden sind. Da nun mit zunehmender Acidität das echt gelöste Calcium an Konzentration zunimmt, bindet das Eiweiß der Grundsubstanzen¹⁾ in der Acidose nicht weniger, sondern mehr Calcium als in der Alkalose. So fand *Luithlen* den Calciumgehalt der Haut nach chronischer Salzsäurevergiftung nicht erniedrigt, sondern erhöht (zit. nach *Wo. Heubner*).

Aus meinen Untersuchungen ergab sich übrigens auch, daß einer Ionenverschiebung im Blut eine entsprechende in den Gewebssäften folgt. Wenigstens war das in den oben genannten Organen der Fall. Warum sollte nicht dasselbe für die den Knochen durchsickernde Flüssigkeit gelten? Es müßte dann also ein im Blut vorhandener Überschuß an Säure, eine Acidosis, zu einer Entkalkung des Skeletts führen, und zwar zu einer diffusen Halisterese. Das ist eine alte Vorstellung, die aber von seiten der pathologischen Anatomen immer wieder abgelehnt worden ist. Gerade die Beurteilung dieser Frage wird sehr erleichtert, wenn man die physiologisch-chemischen Vorgänge, die zur Entstehung der Kalksalze führen, und die physikalisch-chemischen Zustände, die ihre Ablagerung und Auflösung beherrschen, getrennt betrachtet. Die saure oder alkalische Reaktion muß, wie bei jeder Ablagerung von phosphor- und kohlensaurem Kalk, so auch bei der Knochenverkalkung eine ursächliche Rolle spielen, aber sie ist niemals der

¹⁾ Ich rechne hier die kollagene Faser zur „Grundsubstanz“. Wenn man bei ähnlichen Betrachtungen die „kollagene Faser“ der „Grundsubstanz“ gegenüberstellt, wie das *Schade* tut, so erschwert das das gegenseitige Verstehen von Histologen und Physikochemikern.

einzigste Umstand, der dazu führt: Immer müssen physiologisch-chemische Vorgänge dafür sorgen, daß die betreffenden Kalksalze überhaupt da sind. Gleichwohl ist es möglich, daß entweder nur die physiologisch-chemischen Vorgänge oder nur die physikalisch-chemischen Zustände für sich pathologisch gestört sind. Worauf es im einzelnen Fall ankommt, bleibt dann noch zu untersuchen.

Man war lange nicht darüber einig, ob die Osteomalacie Folge einer Säuerung sei. Neuere Untersuchungen haben das wahrscheinlich gemacht (*Porges*). Bei der Rachitis weiß man jetzt ebenfalls, daß die bei ihr herrschenden physikalisch-chemischen Zustände die Abscheidung von Kalk erschweren, seine Auflösung erleichtern (*Freudentberg, György*). Man ist heute vielfach der Ansicht, daß daneben bei der Rachitis auch noch die physiologisch-chemischen Vorgänge, die zur Entstehung von phosphor- und kohlenstoffsaurem Kalk in den Knochen führen, gestört sind, worauf ich noch zurückkommen werde.

Zu beachten ist übrigens, daß ein Säureüberschuß im Organismus auch noch indirekt die Aufnahmefähigkeit des Blutes für Kalk hebt: Die anderen Säuren treiben bei den Lungen vermehrt Kohlensäure, bei den Nieren vermehrt Phosphorsäure hinaus. Die infolgedessen abnehmende Konzentration der Carbonat-, und vor allem die der Phosphationen, hebt die Kalklöslichkeit.

Es fragt sich nun, ob eine Acidosis wirklich, wie es nach der Theorie zu erwarten ist, den im Skelett abgelagerten Kalk ausspült. Das größte Untersuchungsmaterial darüber besitzen wir beim Diabetes mellitus, wo wir es sozusagen mit dem klassischen Beispiel einer Acidose zu tun haben. Daher möchte ich mich auf diese Krankheit hier beziehen. Schon lange, ehe man über die Chemie des Diabetes genaueres wußte, hatte man die Erfahrung gemacht, daß Alkali- und Kalkdarreichung dabei eine günstige Wirkung haben. Vor hundert Jahren empfahl *Richter* in seiner speziellen Therapie „Milch mit dem dritten Teil Kalkwasser“. Über die Behandlung der Acidose mit einem alkalischen Getränk, wie es jenes Mittel ist, ist kein Wort zu verlieren. Wenig geklärt war dagegen das eigenartige Verhalten des Diabetikers gegen Kalk, das seither vielfach untersucht worden ist, so daß man über die Erscheinungen selbst genügend unterrichtet ist. Man weiß lange, daß während der Acidosis sehr viel mehr Kalk ausgeschieden als aufgenommen wird. Es ließ sich leicht berechnen, daß dieser aus den Knochen stammen muß. Man weiß auch, daß dieser Verlust, den der Organismus erleidet, durch Kalkgaben eingeschränkt werden kann. Man weiß ferner, daß der Kalkverlust wirksam bekämpft wird, wenn man der Acidosis durch Zufuhr von Alkalien entgegenarbeitet, und daß er sofort aufhört, wenn die Acidosis vorüber ist. (Literatur b. *Magnus-Levy, Noorden, Dengler*.)

Hier haben wir also tatsächlich eine Kalkausschwemmung aus den Knochen während der Acidosis. Dabei ist übrigens noch folgendes zu beachten: Mit den Stoffen, die der Organismus in diesem Zustand aus den Knochen nimmt, kann er in mehrfacher Beziehung der schädlichen Zusammensetzung des Blutes entgegenwirken. Erstens wird allerhand Alkali frei; die Knochenerden wirken als Säure-

puffer. Zweitens werden Calciumionen mobilisiert, und das ist aus folgendem Grunde wichtig. Bei jeder Acidosis erzeugt der Organismus selber ein Alkali, mit dem er den Säureüberschuß bekämpft. Dieses Alkali ist das Ammoniak. Ammonium ist nun aber ein pharmakologisch sehr wirksames Ion, worauf vor allem *Spiro* hingewiesen hat. Wenn heute im Lichte der *Kraus-Zondekschen* Untersuchungen einseitig der Antagonismus Calcium-Kalium beachtet wird, so darf man darüber das Ammonium nicht übersehen, dessen Vermehrung in der Acidose nach Ansicht von *Spiro* eine derartige pharmakologische Wirksamkeit erreicht, daß sie einen Ausgleich durch ein entsprechendes Ansteigen des Calcium- bzw. Magnesiumspiegels im Blute verlangt. Vor den Folgen einer Ammoniakvergiftung schützt den Organismus also die Kalkausschwemmung aus den Knochen. Wenn diese auch für das Skelett selbst schädlich ist, so ist sie für den Organismus als Ganzes daher doch ein nützlicher Vorgang. Unverständlich erscheint auf den ersten Blick nur die starke Kalkausspülung durch die Nieren. „Unzweckmäßig“ ist sie sicher. Aber es entspricht durchaus unseren sonstigen Erfahrungen über ihre Funktion, daß sie den Kalk bei starkem Überschuß im Blut nicht zurückhalten kann, wenn gleichzeitig eine Acidosis und noch dazu eine Polyurie bestehen. Dadurch kommt es zu der negativen Kalkbilanz. Die Tätigkeit der Nieren allein würde den Kalkspiegel im Blut unter die Norm herabziehen, wenn er nicht von den Knochen aus wieder ausgeglichen würde. Hält die Acidosis längere Zeit an, so atrophieren die Knochen. Aber das ist selten. Sobald der Säure- und Alkalihaushalt in Ordnung kommt, wird die Kalkbilanz wieder positiv, und der Diabetiker sammelt wieder Kalk in seinen Knochen. In diesem Zusammenhang möchte ich noch das Ergebnis der Analyse eines Diabetikerknochens mitteilen, die ich u. a. vor längerer Zeit im Laboratorium von Herrn Prof. *Rona* machen durfte, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danken möchte. Der Diabetiker war an einer septischen Erkrankung, außerhalb einer Acidosis, gestorben. Ich untersuchte je ein Stück aus der Mitte der 9. und 10. Rippe, Compacta, Spongiosa und Mark zusammen. Die Werte sind:

Bestandteile (in Gewichtsprozenten)	I.	II.
Wasser	13,03	17,65
Fett	7,84	6,92
Org. andere Subst. und lösl. Salze (berechnet)	22,91	21,41
Ca	17,01	16,38
CO ₃	3,36	3,45
PO ₄	35,28	33,37
Mg	0,06	0,05
Silicate u. andere unlösl. Rückstände	0,51	0,77
Summe	100,0	100,0

Im allgemeinen also eine normale Zusammensetzung. Der Knochen ist eher sklerotisch als atrophisch. Auffällig war der geringe Gehalt an Magnesium; es bedarf der Nachprüfung, ob solches beim Diabetes öfter vorkommt.

Daß der Kalkgehalt des Skeletts je nach der Zusammensetzung des Blutes dauernd schwankt, wird heute im allgemeinen zu wenig beachtet. Wenn wir auch das Knochensystem hauptsächlich als das Stützgerüst des Körpers ansehen müssen, so haben wir daneben in ihm auch den Speicher zu erblicken, worin der Organismus Kalk sammelt und woher er ihn bei Bedarf wieder nehmen kann. Darauf weist übrigens besonders auch *Wo. Heubner* hin, wenn auch in einem anderen Zusammenhang. Der fortwährende An- und Abbau von Knochensubstanz, den wir nach dem feineren Bau auch im Skelett des Erwachsenen annehmen müssen,

hätte demnach folgenden Sinn: *Der Organismus ist bestrebt, einerseits für die den Knochen zur Verfügung stehende Menge Kalk die jeweils nötigen Vorratskammern auf- und abzubauen, andererseits dabei den statischen Funktionen gerecht zu werden.*

Hervorragende pathologische Anatomen sind der Ansicht, daß es keine diffuse Entkalkung (Halisterese) gäbe; sie verstehen die negative Kalkbilanz vielmehr so, daß bei dem fortwährend stattfindenden Umbau von Knochensubstanz der neue Knochen kalklos aufgebaut, der alte aber nicht diffus entkalkt würde, sondern nur dort, wo er von Osteoklasten resorbiert wird. In jenen Fällen, wo keine lokale Störung in einzelnen Teilen des Knochens, sondern die Zusammensetzung der den Knochen durchsickernden Säfte Ursache der mangelhaften Verkalkung ist, vernachlässigt diese Auffassung die Erfahrungen der physikalischen Chemie. Nach diesen ist folgendes mit Sicherheit zu sagen: *Wenn die physikalisch-chemischen Bedingungen sich in der Weise ändern, daß keine Neuablagerung von Kalk mehr erfolgen kann, und der Punkt überschritten ist, in dem Auflösung und Ablagerung einander das Gleichgewicht halten, beginnt auch die Auflösung von abgelagertem Kalk.* Jene Auffassung, daß eine diffuse Auflösung der Knochenerden nicht vorkomme, gründet sich auf histologische Untersuchungen, bei denen man, wie z. B. bei der Rachitis, das neuentstandene Knochengewebe kalklos, das alte aber noch kalkhaltig findet. Daß dies gar nichts gegen eine diffuse Halisterese beweist, kann man sich an einem einfachen Beispiel klarmachen, am Schnee bei Tauwetter: Es kommt zwar nicht mehr zu Niederschlägen in festem Aggregatzustand; wo aber solche in größerer Menge lagern, bleiben sie noch lange erhalten, schmelzen aber auch allmählich ab.

Bei einer diffusen Entkalkung kann sehr wohl die Auslaugung einzelner Flecke stärker, anderer schwächer sein. Solches beobachtet der Mineraloge am toten Gestein auch. Im Organismus kann das z. B. zu jenen bei beginnender Rachitis beobachteten Bildern führen, wo man einzelne Lücken in der Verkalkungsschicht findet.

Die theoretischen Grundlagen der Kalkablagerung im Knochen sind nach alldem im wesentlichen als geklärt anzusehen. Ich kann hier nicht auf die zahllosen Einzeluntersuchungen über den Kalkstoffwechsel eingehen, die in der Literatur niedergelegt sind. Ich habe darunter keine finden können, deren Ergebnisse mit den hier entwickelten Theorien nicht in Einklang stehen. Insbesondere sind die früher völlig unklaren Zusammenhänge zwischen Fett-, Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Kalkstoffwechsel jetzt einfach zu überblicken. Diejenigen Stoffwechselvorgänge, die zu einem Überschuß an sauren Valenzen führen, erschweren die Kalkablagerung im Skelett; jene, die zu einem Überschuß an alkalischen Valenzen führen, begünstigen sie. Man hat übrigens schon vielfach versucht, das Skelett von Tieren durch Säurezufuhr zu entkalken. Man war sich aber über die physiologischen Grundlagen nicht recht klar. Man verwendete außerdem organische Säuren, die im Stoffwechsel zu Kohlensäure abgebaut werden, die der Organismus dann ausatmet. Man muß also anorganische Säuren verwenden.

Mir kam es, wie ich oben ausführte, auf die Feststellung an, wie der sich entwickelnde Knochen auf die stattfindende oder ausbleibende

Verkalkung reagiert, die man ja im Experiment nach den oben entwickelten Theorien leicht beherrschen kann. Ich untersuchte nun an einigen Serien von weißen Mäusen, wie unter entsprechenden Bedingungen die Knochenbrüche heilen. Dabei zeigte sich, daß in der Tat der Kalk einen ganz außerordentlich wichtigen Reiz für die Knochenregeneration darstellt.

Sollte in meinen Versuchen die Kalkablagerung verhindert werden, so gab ich einen Salzsäureüberschuß zum Futter und zwar größtenteils in Form von Ammoniumchlorid, das im Organismus mit Kohlensäure zu Harnstoff und Salzsäure umgesetzt wird, ferner Schwefelsäure, und zwar ebenfalls in einer Form, in der sie erst im Stoffwechsel frei wird. Sollte der Kalkansatz gesteigert werden, so gab ich jenes Futter, das nach meinen früheren Untersuchungen zu „Kalkmetastasen“ führt. Da ich dabei gefunden hatte, daß auch die Bronchialknorpel, die bei gesunden Mäusen kalkfrei sind, stark verkalken, nahm ich ein ähnliches Verhalten in der Grundsubstanz des Callus an.

Folgende Technik der Säurefütterung erprobte ich als die zweckmäßigste: Die Tiere wurden in einer mit Salzsäure vorbehandelten, immer gut trocken gehaltenen Streu aus Holzwole und Zellstoff gehalten. Die Nahrung bestand aus 50,0 salzarmem Keks, 25,0 Trockenmilch, 25,0 Rohrzucker, 1,5 Ammoniumchlorid, 1,5 10proz. Salzsäure, Wasser soviel als eben nötig war, um das Pulver zu einem zähen Teig anzurühren. Jeden Abend bekamen die Tiere Wasser mit einem Prozent Natriumthiosulfat zu trinken. Beim Trinken passiert die Lösung den Magen so rasch, daß sie von der Magensalzsäure nicht angegriffen wird. Das Salz wird gut resorbiert und im Stoffwechsel zum größten Teil zu Natriumsulfat und Schwefelsäure oxydiert. Das eigenartige dieser Kost ist also nur ihr Überschuß an sauren Valenzen, nicht ihr Kalkmangel.

Die Mäuse wurden im übrigen unter den gleichen Bedingungen gehalten. Ich verwendete nur Tiere im Alter von 4—5 Monaten, also annähernd ausgewachsene Tiere. Die Knochenbrüche wurden meist in der Mitte des Unterschenkels gesetzt, und zwar in dem Augenblick, als die besondere Fütterung begann. Das Befinden der Tiere war dadurch nicht merklich beeinträchtigt.

Um mich nicht wiederholen zu müssen, unterlasse ich die Schilderung der Frakturheilung bei gewöhnlichem Futter (Brot u. dgl.), die zwischen jener bei gesteigerter und verringerter Kalkablagerung liegt. Zunächst beschreibe ich, wie die Knochenbrüche heilen, wenn man die Kalkablagerung steigert und dann die Unterschiede, die auftreten, wenn man sie erschwert. Ich muß hier mit Rücksicht auf den physiologischen Chemiker einiges berichten, was dem Histologen bekannt ist, ebenso, wie ich oben manches schreiben mußte, was für jenen selbstverständlich war. Das läßt sich bei der hier nötigen Zusammenfassung verschiedener Disziplinen nicht vermeiden.

Das Knochengewebe der Maus ist etwas primitiver beschaffen als das großer Säugetiere. Wir haben es hier mit dem gröberen „Faserknochen“, nicht mit dem feineren „Schalenknochen“ zu tun, wie dort (vgl. *Weidenreich*). Die Heilung der Frakturen vollzieht sich im Grunde in der gleichen Weise wie bei anderen Säugetieren.

tieren, nur ist die Knorpelentwicklung ungewöhnlich stark. Die Regenerationsvorgänge spielen sich an beiden Bruchenden in grundsätzlich gleicher Weise ab, und zunächst in einer gewissen Unabhängigkeit voneinander, die durch die bei den Mäusen immer stattfindende Dislokation noch begünstigt wird. Die Callusmassen beider Bruchstücke treten erst später miteinander in Verbindung. Die Knochenneubildung geht bekanntlich vom Endost und Periost aus. Die Osteoblasten des Endostes bauen Knochenbälkchen quer durch die Markhöhle, so daß diese in wenigen Tagen einen Abschluß durch spongiösen Knochen erhält. Ich beobachtete ein einziges Mal bei einer Maus 7 Tage nach einer Fraktur in der Mitte des Femur, fern von den intakten Epiphysen, innerhalb des Markcallus eine kleine Knorpelinsel. Der Befund ist im übrigen wohl belanglos, zeigt aber, daß auch das Endost oder Mark die Fähigkeit zur Knorpelbildung besitzt. Sonst aber wird der endostale Callus der Maus direkt knöchern von Osteoblasten aufgebaut. Im Gegensatz dazu entstehen im periostalen Callus dort, wo man später Knochen findet, zunächst vorwiegend Knorpel oder Bindegewebe. Das Periost ist schon wenige Stunden nach der Verletzung deutlich hypertrophisch. In seinen äußersten, an die umgebenden Weichteile grenzenden Schichten bleiben die Zellen flach. In den dem Knochen anliegenden Teilen verändern sie ihre Gestalt und sind nach 7 Tagen deutlich differenziert. Die distalsten (auf die Frakturstelle bezogen) bilden vorwiegend Knochen, die proximalen sind rein bindegewebig geblieben. Die dazwischen liegende Zone ist vorwiegend knorpelig, so daß das Bruchende um diese Zeit von einem ringförmigen, periostalen Callus umkleidet ist, dessen äußere Schicht aus Bindegewebe besteht, die innere von distal nach proximal aus Knochen, Knorpel und Bindegewebe. Zwischen Bindegewebs-, Knorpel- und Knochenzellen findet man alle Übergänge, und oft ist die Benennung der Gewebsart rein willkürlich. Es ist eine strittige Frage, ob man es bei den Übergangsformen zwischen Knorpel und Knochen mit einer *Metaplasie* zu tun hat, oder ob diese Abkömmlinge des Periostes sich von vornherein zu solchen Zwischenformen entwickelt haben, ohne vorher Knorpel gewesen zu sein. Die Frage wird von den meisten Chirurgen im ersten, von den meisten Embryologen im zweiten Sinne beantwortet. Der Zwiespalt der Ansichten kann nicht im Material begründet sein, da man z. B. bei der Entwicklung der Schädelbasis die gleichen histologischen Bilder findet, wie bei der Frakturheilung. Die Fragen über die Metaplasie der Abkömmlinge des Mesenchyms sind überhaupt ungeklärt. Nach den Untersuchungen von *Maximow* und zahlreichen anderen Autoren über das Verhalten lebender, explantierter Gewebe *in vitro* ist die Spezifität der meisten mesodermalen Gewebe nicht so groß, als man früher annahm (vgl. Liter. bei *Chlopin*, *Erdmann*). Daß Knorpelzellen die Fähigkeit haben, sich aktiv sehr stark zu verändern, hat schon *Virchow* gezeigt: Befreit man die Knorpelzelle aus ihrer Kapsel, so sendet sie zahlreiche Fortsätze aus, so daß sie schließlich einer multipolaren Ganglienzelle ähnelt. Daß Knorpelzellen auch in anderer Beziehung ihren Charakter völlig ändern können, hat kürzlich *A. Fischer* gezeigt, der *in vitro* epithelartige Gewebe aus ihnen züchtete. Daß sie sich in Knochen- oder Bindegewebszellen umwandeln können, ist freilich schwieriger zu beweisen. Da die Grenze zwischen den Begriffen Knochen und Knorpel beim Callus eine rein willkürliche ist und ein Zugrundegehen aller Knorpelzellen sich nicht beweisen läßt, ist es schwer zu sagen, welcher Grad von Vollendung Vorbedingung dafür ist, daß eine der betreffenden Zellen erhalten bleibt oder nicht. Ich habe in Knochenbälkchen bei weiter fortgeschrittener Heilung Zellen gefunden, die, für sich betrachtet, Knorpelzellen außerordentlich ähneln. Wenn auch die meisten Knorpelzellen zugrunde gehen, so scheint mir daher doch, als entzögen sich einige der Vernichtung. Wieweit sie sich in echte Knochenzellen umwandeln, bleibt natürlich trotzdem fraglich. — Verfolgen wir die Entwicklung nach dem 7. Tage weiter: Von allen Seiten schiebt sich der periostale Callus vor und überwölbt den

endostalen. Dasjenige Gewebe, welches vom 7. bis zum 11. Tage am meisten an Umfang zunimmt, ist der Knorpel. Seine Zellen werden groß und blasig, die Grundsubstanz verkalkt. Die Knorpelmasse hängt übrigens nicht immer ununterbrochen zusammen, man findet sie oft in einzelne Inseln zerteilt. Der proximalste Teil des periostalen Callus bleibt bindegewebig. Dieses Bindegewebe besteht aus Zellen verschiedener Form und Größe, und wechselndem Gehalt an Grundsubstanz, die im allgemeinen wenig differenziert ist. Es enthält stellenweise viel, stellenweise wenig oder keine Gefäße. Dieses Bindegewebe kommt zwischen dem endostalen Callus und die ringförmige Knorpelmasse zu liegen, die sich immer mehr vorwölbt, so daß etwa vom 10.—11. Tag an der ganze Stumpf von einer mehr oder weniger zusammenhängenden Knorpelmasse überzogen ist. Nur in ganz seltenen Fällen bedeckt der Knorpel direkt die Knochenbälkchen des endostalen Callus, ohne daß Bindegewebe dazwischen liegt. Dieses Bindegewebe, der „intermediäre Callus“, stammt also in der Hauptsache vom Periost. Daß es außerdem noch Zellen anderer Abkunft enthält, wie z. B. *Martin* angibt, habe ich nicht mit Sicherheit bestätigen können. — Im proximalsten Stück der Substantia compacta verlieren die Kerne ihre Färbbarkeit; sie sollen nach Angabe einiger Untersucher nicht absterben, sondern sich erholen. — Das intermediäre Bindegewebe steht übrigens nicht nur mit dem Markcallus in Verbindung, sondern es durchsetzt immer an einer oder mehreren Stellen die Knorpelkappe und stellt so die Verbindung mit dem Bindegewebe der umgebenden Weichteile her. Dieses nimmt an den Veränderungen individuell verschieden stark Anteil. Manchmal sieht man zwischen einzelnen Muskelfasern starke Bindegewebsvermehrung und in den Muskelfasern selbst eine Wucherung der Sarcoclemmkern. Eine direkte Beteiligung des parostalen Bindegewebes an der Knochenneubildung konnte ich mit Sicherheit in keinem Falle nachweisen; es geht an der Peripherie des Callus allmählich in diesen über.

Etwa am 7. Tag beginnt eine deutliche Knochenentwicklung an fast allen Rändern der Knorpelinseln, am 10. ist sie in vollem Gange, *und zwar schon dann, wenn noch keine Gefäße in unmittelbarer Nähe sind.* Das zunächst entstehende Knochengewebe ist zwar noch nicht so vollendet, wie im fertigen Knochen. Die Zellen sind mehr polyedrisch, sie haben wenige, zackige Ausläufer, die Grundsubstanz ist nicht regelmäßig überall die gleiche. Aber immerhin kann man das Gewebe, das so an den Rändern des Knorpels entsteht, nur als Knochen bezeichnen. Flecken von solchem primitiven Knochen treten auch im Inneren des Knorpels auf, und zwar gleichzeitig mit der Differenzierung des Knorpels. Der Knorpel und das Bindegewebe setzen sich im allgemeinen nicht scharf gegen den primitiven Knochen ab, meistens besteht ein allmählicher Übergang von der einen zur anderen Gewebsart. Das Bindegewebe in der Nähe der Knorpelgrenze gleicht am meisten dem embryonalen Mesenchym. An der Grenze selber aber ist es vielfach rein der Willkür des Beobachters überlassen, ob er das Gewebe als Knorpel, Knochen oder Bindegewebe bezeichnen will. Sobald sich diese primitive Knochenschicht, oder wie man sie sonst nennen will, an den Rändern der Knorpelinseln entwickelt hat, sprossen zahlreiche Gefäße hin, und nun entsteht ein Bild, das anfangs mehr der perichondralen, später mehr der enchondralen Ossification bei der physiologischen Knochenentwicklung ähnelt. Während allerdings dort die vergrößerten Knorpelzellen in gleichmäßigen Abständen und Zwischenräumen aufmarschieren, so daß man geradezu an eine exerzierende Truppe erinnert wird, liegen hier die Knorpelzellen in großen, dichten Haufen ungeordnet zusammen. An beiden Bruchstücken beginnt die Knochenentwicklung distal (von der Fraktur aus gerechnet) etwas früher als proximal und zwar sind schon in den ersten Tagen nach der Verletzung in den distalen Teilen neue Knochenbälkchen zu sehen, die hier teils von Osteoblasten eines sehr bald wuchernden osteoblastischen Granulationsgewebes, teils von umgebildeten Bindegewebszellen der Periostes, teils periostalen Osteoblasten auf-

gebaut werden. Knorpelentwicklung und enchondrale Ossification kommen zwar auch in größerer Entfernung von der Bruchlinie vor, spielen aber hier eine geringere Rolle als in ihrer Nähe. Bei den auf Kalkmetastasen gefütterten Mäusen ist vom 10. Tag ab die enchondrale Ossification so stark, daß von nun an der Knorpel rascher zerstört als neu aufgebaut wird. In den von der Bruchlinie entfernten Teilen findet man überhaupt nur Knochen.

Die Vereinigung der beiden Bruchenden vollzieht sich so, daß sich die Callusmassen beider Bruchenden breit aneinanderlegen. Eine Verschmelzung von Knorpel des einen mit dem des anderen Bruchstückes habe ich nie gesehen; es bleibt dazwischen immer Bindegewebe, das aus den äußersten Schichten des gewucherten Periostes hervorgegangen ist. Dieses Bindegewebe ähnelt am 6.—10. Tag dem embryonalen Mesenchym. In den folgenden 2—3 Tagen differenziert es sich. Die Zellen an den Rändern der Knorpelinseln verändern sich in der oben beschriebenen Weise und werden zu primitivem Knochen. Die Zellen in der Mitte zwischen den beiden immer mehr wachsenden Callusmassen platten sich ab, als würden sie von ihnen zusammengedrückt. Unterdessen ist rings an den Rändern aller Knorpelinseln die enchondrale Verknöcherung fortgeschritten, es hat sich überall junger spongiöser Knochen gebildet, der nun immer weiterwächst und sich etwa am 15. Tag mit dem der anderen Seite vereinigt. Das Bindegewebe zwischen Markcallus, Knorpel, den beiden Frakturenden und der Umgebung verändert sich nun weiter. Z. T. wird es stark von Gefäßen durchwachsen und wird Mark. Z. T. bleiben zusammenhängende Züge von Zellen erhalten, die immer schmäler werden und noch nach einigen Wochen mitten im spongiösen Knochen erkennbar sind. Nachdem etwa 15 Tage nach der Verletzung die feste knöcherne Vereinigung der beiden Bruchstücke erreicht ist, vollendet sich der weitere Umbau des Knochens in der bekannten Weise, indem neue Knochenbälkchen da gebaut werden, wo es die Statik erfordert, und alte da, wo sie überflüssig sind, entfernt werden.

Wie spielt sich nun die Knochenregeneration bei behinderter Kalkablagerung ab? Es treten zwar grundsätzlich gleiche Gewebsveränderungen auf, wie sonst auch. Aber die Entwicklung des neuen Knochens ist ganz bedeutend verlangsamt. Während am 11. Tag bei den Verkalkungstieren der Knorpel fast allseitig mit primitivem Knochengewebe umgeben ist, und osteoblastisches Granulationsgewebe bereits an vielen Stellen weit vorgedrungen ist, ist solches bei den Säuretieren nur eben angedeutet. Während in den folgenden Tagen der Knorpel der Verkalkungstiere bald ganz von Knochen ersetzt wird, bleibt er bei den Säuretieren zum allergrößten Teil erhalten und nimmt weiter an Umfang zu. Ich glaube, daß diese ungewöhnliche Größe der Knorpelmasse hier ebensowenig auf verstärktem Wachstum beruht, wie jene bei der Rachitis. Dort hat *Schmorl* nachgewiesen, daß der Knorpel nicht in gesteigertem, sondern im gewöhnlichen Ausmaß weiterwächst, daß aber seine Zerstörung durch osteoblastisches Gewebe unterbleibt, wenn er nicht verkalkt. Während am 20. Tage bei den auf Verkalkung gefütterten Tieren die Fraktur fest verheilt ist und man selbst bei gründlichem Suchen meist keine Überreste von Knorpel mehr findet, überwiegt bei den Salzsäuretieren der Knorpel bei weitem den Knochen. Er hat eine Ausdehnung erlangt, die der ganze Callus bei gewöhnlichem Futter überhaupt niemals hat. Die

Knochenentwicklung ist ganz zurückgeblieben und nur in dem weiter von der Bruchlinie entfernten Teilen des Callus vorhanden, wo sie nicht weiter gediehen ist als bei starker Verkalkung am 10. Tag.

Diese Dinge legen naturgemäß den Gedanken nahe, daß die Entstehung von Pseudarthrosen von acidotischen Stoffwechselstörungen abhängig sein könnte. Daß solche beim Menschen vorkommen, habe ich oben gezeigt, und ich werde noch darauf zurückkommen. Bei der Pseudarthrosenfrage sprechen aber noch ganz andere Dinge mit (*Martin, Katzenstein*). Das Wesen der echten Pseudarthrose besteht meines Erachtens darin, daß die Entelechie des Gewebes, statt wie vorher auf Überbrückung der Fraktur, nunmehr auf Herstellung einer Syn- oder Diarthrose gerichtet ist. Ich habe kein Anzeichen dafür beobachten können, daß dies durch die verhinderte Kalkablagerung bewirkt werden könne, wenigstens nicht in den $3\frac{1}{2}$ Wochen, die ich die Säuretiere am Leben erhalten konnte.

Wie ist nun die Wirkung des Kalkes als Wachstumsreiz zu verstehen? Wirkt er vielleicht als nutritiver Reiz, derart, daß das Gewebe um so leichter entsteht, je mehr Baustoffe es enthält? Denn was ist der Kalk anderes, als ein wesentlicher Baustoff des Knochens? Folgendes ist einzuwenden: Wie vor allem *Pommer* nachgewiesen hat, wird jedes neue Stück Knochengrundsubstanz erst kalklos angelegt, später erst verkalkt es. Als Reiz muß also der in dem früher entstandenen, nicht der in dem entstehenden Gewebe vorhandene Kalk wirken. Das Gewebe wächst also um so rascher, je besser es voraussichtlich seine künftige Funktion erfüllen wird. Das erinnert an jene allgemeine Naturerscheinung, die *C. Rabl sen.* „prospektive Anpassung“ genannt hat. Entsprechend ist wohl das Ausbleiben der Knochenentwicklung dort aufzufassen, wo die Kalkablagerung verhindert ist. Die Erscheinung der prospektiven Anpassung hat der mechanistischen Erklärung der Lebensvorgänge immer Schwierigkeiten gemacht; ich glaube, ohne Vitalismus wird man sie nicht verstehen können. Andererseits aber zeigt gerade das vorliegende Beispiel, wie vorsichtig man mit vitalistischen Hypothesen sein muß: Die prospektive Anpassung wurde von einigen neueren Philosophen als Beweis dafür angesehen, daß die lebende Substanz nicht nur mit Willen, sondern auch von Vernunft beseelt sei. Eine Ansicht, die dadurch ad absurdum geführt wird, daß der abgelagerte Kalk auch dort als Reiz für die Knochenentwicklung wirkt, wo diese ganz sinnlos ist: In Lymphknoten, Gefäßen, Nieren, Muskeln usw.

Eine weitere interessante Frage ist die nach der Bedeutung des vorübergehenden Auftretens von Knorpel bei der Knochenregeneration. Die Neigung, Knorpel dabei zu bilden, ist bei den verschiedenen Tieren verschieden, beim Menschen z. B. viel geringer als bei der Maus. Man

erklärt das nach den Lehren der Entwicklungsmechanik damit, daß man sagt, die häufige Verschiebung der Bruchenden sei ein Reiz für Knorpelentwicklung. Eine Maus läuft mit der Fraktur rücksichtslos herum, der Mensch schont sie. Aber Knorpel entsteht auch da, wo gar keine Verschiebung von Bruchenden in Frage kommt, so bei Hirschen bei der Neubildung des Geweihes. Es kann also der mechanische Reiz nicht *allein* die Knorpelbildung veranlassen. Meines Erachtens entsteht der Knorpel erstens darum, weil bei der Regeneration Teile des Skeletts wieder embryonal werden, und der onto- und phylogenetisch erprobte Weg der Gestaltung für den Organismus der nächstliegende ist (im Sinne von *Joh. Müller* und *E. Haeckel*). Zweitens aber hat der Knorpel ganz besonders die Fähigkeit, Calcium zu organischen Verbindungen zu assimilieren und in seinen blasigen Zellen zu sammeln, so daß der Knochen, der seinen Platz erobert, den nötigen Kalk vorfindet. Drittens ist folgender Umstand zu beachten, auf den schon *Eden* hingewiesen hat: Die Zerstörung des Knorpels bei der enchondralen Ossification, insbesondere der Abbau der Zellkerne, führt zu einem Freiwerden vorher organisch gebundener Phosphate. Das begünstigt die Verkalkung. All diese Dinge sind meines Erachtens auch der Grund für die merkwürdige Erscheinung, daß bei der ontogenetischen Entwicklung des Säugetierskeletts immer erst ein Gewebe entsteht, das dann wieder zerstört wird. Der Gesamtorganismus schickt aber nur dann einen Teil seiner Elementarorganismen in den Tod, wenn der Zweck dadurch wirklich erreicht werden kann. Wenn sich die physikalisch-chemischen Bedingungen in der Weise ändern, daß durch die Vorgänge der enchondralen Ossification doch kein Kalk abgelagert werden könnte, so hört auch das Mark auf, den Knorpel zu zerfressen. So ist es in meinen Versuchen, und ebenso ist es bei der Rachitis.

Bei der enchondralen Ossification findet ein sehr reger Stoffwechsel statt: Intensive Zellvermehrung, intensive Zellzerstörung. Das muß zu relativ saurer Reaktion im Gewebe führen. Wie ich nachgewiesen habe, kann auch an Stellen relativ hoher Acidität (Herz, Harnwege bei Fütterung mit Phosphorsäure) Kalk abgelagert werden, wenn die Phosphationenkonzentration entsprechend hoch ist. Bei der enchondralen Ossification wird die für die Verkalkung nötige Phosphorsäure teils durch die Zerstörung der Knorpelzellen gewonnen, teils muß sie schon vorher im Gewebesaft vorhanden sein. *Wo. Heubner* hat dadurch, daß er Tiere frei von Phosphaten ernährte, deren Konzentration in den Gewebssäften verringert, ohne daß ihre Reaktion saurer wurde. Er erhielt dadurch Störungen der enchondralen Ossification, ohne daß an den Knochen sonst die Verkalkung gestört war.

Auch bei der Rachitis ist nach den letzten Untersuchungen

(vgl. György) kaum daran zu zweifeln, daß eine Acidose besteht, die die eingangs genannten Folgen, wie vermehrte Phosphatausschwemmung, nach sich zieht. Der Phosphatmangel erschwert natürlich seinerseits die Kalkablagerung, wenn auch nicht in genau der gleichen Weise wie die Acidose, wie *Heubners* Experimente dargetan haben. Die Acidose würde nun, wie meine Versuche zeigen, ausreichen, um die Kalkablagerung im Skelett überhaupt zu verhindern. *Da sich nun nach Schmorl alle pathologischen Erscheinungen am rachitischen Skelett daraus erklären lassen, daß die Kalkablagerung ausbleibt, genügt der Nachweis einer Acidose vollkommen zur Erklärung der Rachitis.* Nun nimmt man aber heutzutage vielfach an, daß daneben auch noch örtliche pathologische Zustände des Skeletts die Ablagerung von Kalk verhindern. Diese Ansicht stützt sich erstens auf die veränderte Färbbarkeit verkalkten Knochens gegenüber der des unverkalkten. Schon *Schmorl* hat gezeigt, daß dies kein Beweis für die lokale Ursache der verhinderten Kalkablagerung ist. Man darf hier Ursache und Wirkung nicht verwechseln: Das Gewebe verändert seine Färbbarkeit, weil der Kalk es verändert hat, nicht aber ist die kolloidchemische Strukturänderung Ursache für die ausbleibende Verkalkung. Am Skelett ist das schwerer zu beweisen als bei anderen Organen, in denen sich leicht zeigen läßt, daß verkalktes Gewebe die bekannten färberischen Eigenschaften gegenüber Anilinfarben auch dann besitzt und nach der Entkalkung in vitro behält, wenn sicher keine primären örtlichen, kolloidchemischen Veränderungen die Verkalkung bewirkt haben, wie in meinen früheren Versuchen die Verkalkungen im Magen, Nierenbindegewebe und Lungen. Als weiterer Beweis für eine örtlich im Skelett wirkende Ursache der Rachitis wird die Feststellung von *Pfaundler* genannt, daß rachitische Skeletteile aus CaCl_2 -Lösungen weniger Calcium an sich reißen, als die entsprechenden Gewebe von pseudorachitischen, d. h. kalkfrei gefütterten Tieren. *Pfaundler* stellte aber bei seinen Untersuchungen zugleich fest, daß sich rachitische Skeletteile in ihrer Fähigkeit, Calcium zu binden, nicht von gesunden unterscheiden. Die Versuche von *Pfaundler* sprechen also eher gegen als für eine im Skelett begründete Ursache der Rachitis. Meines Erachtens kommen wir vollkommen mit der Annahme aus, daß die allgemeine Störung des Mineralstoffwechsels die Ursache der mangelhaften Skelettverkalkung ist, und daß die örtlichen Veränderungen auf die allgemeinen zu beziehen sind. Die allgemeinen Störungen bestehen nach Untersuchungen der Pädiater im wesentlichen in einer Acidose. Daß außer der Acidose noch eine andere, den ganzen Körper betreffende Abnormität des Stoffwechsels in Betracht zu ziehen ist, die insbesondere die klinischen Beziehungen zur Tetanie erklärt, werde ich weiter unten noch zeigen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang histologische Befunde bei Tieren, die man durch calciumfreies Futter pseudorachitisch gemacht hat (Liter. bei *Schmorl*). Gibt man ein derartiges Futter, ohne dabei die Blutreaktion zu stören, so erschwert man zwar dem Organismus die *Sammlung* von Calcium in den wachsenden Skeletteilen; ist sie ihm aber gelungen, so ist die *Ablagerung* der schwerlöslichen Salze nur ein wenig behindert, aber keineswegs unmöglich gemacht, wie durch eine Acidose. Dementsprechend findet man hier andere Bilder, als bei der echten Rachitis: Da, wo Knochenbälkchen neu entstehen, findet man eine viel größere Menge Osteoblasten an der Arbeit als sonst. Die kalklosen Säume am Knochen sind aber lange nicht so breit, wie bei der Rachitis. Ferner besteht eine hochgradige Osteoporose, weil die Osteoklasten dafür sorgen müssen, dem Organismus die pharmakologisch notwendige Calciummenge von da zu verschaffen, wo sie irgend entbehrlich ist.

Mit der Acidosetheorie der Rachitis ist das Krankheitsbild zum großen Teil erklärt. Wie kommt nun aber die Acidose zustande? Zwei Möglichkeiten gibt es: Entweder es entstehen zu viele Säuren im Stoffwechsel, oder die Säureausscheidung ist verringert. Ein Auftreten pathologischer Säuren im Stoffwechsel des Rachitikers wurde zwar einige Male behauptet, läßt sich aber durchaus nicht regelmäßig feststellen und wird auch allgemein nicht angenommen. Die Ausscheidung von Säuren durch die Nieren ist auch nicht behindert, wie die starke Ausscheidung der Phosphate zeigt. Wie steht es nun mit den anderen Wegen der Säureausscheidung? Der wichtigste Regulator für die Blutreaktion ist das Atemzentrum, das je nach der im Blut vorhandenen Wasserstoffionenkonzentration die Ausscheidung der am meisten erzeugten Säure, der Kohlensäure, regelt. Die Erregbarkeit des Atemzentrums hängt aber nicht nur von der Säurekonzentration im Blut ab, sondern auch noch von individuellen Faktoren. Ändert sich primär der Tonus des Atemzentrums, so ändert das auch die Blutreaktion. Zu ausgiebige Atmung verschiebt sie nach der alkalischen Seite, ja, es kann dadurch sekundär der Kalkspiegel derart herabgedrückt werden, daß schließlich akut das Krankheitsbild der Tetanie entsteht. Alle diese Dinge sind in den letzten Jahren von *H. Straub*, *György* und vielen anderen gründlich durchforscht worden (Liter. bei *György*, *Rabl*). Verschiedene, vor allem deutsche und amerikanische Forscher haben festgestellt, daß dem Krankheitsbild der Tetanie vorwiegend eine Alkalose, dem der Rachitis vorwiegend eine Acidose zugrunde liegt. Also zwei diametrale Gegensätze, und doch lehrt die klinische Erfahrung, daß beide Krankheitsbilder nahe Beziehungen zueinander haben müssen. Das klinische Bild, die Stoffwechseluntersuchungen, die anatomischen Befunde lassen sich wohl am ehesten so verstehen, daß *die Ursache des gestörten Kalkstoffwechsels sowohl bei der Rachitis, wie bei der Tetanie im Atemzentrum zu suchen ist*. Bei der Rachitis wäre also die Erregbarkeit des Atemzentrums zu niedrig, bei der Tetanie zu hoch. Auf den Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten komme ich noch zurück.

Gegenüber *Freudenberg* und *György*, an deren Auffassung von der Blutzusammensetzung bei der Rachitis und Tetanie sich diese Theorie anschließt, ist *Elias* der Ansicht, daß nicht so sehr die Blutreaktion, als die Phosphationenkonzentration bestimmend für die Kalklöslichkeit und den Kalkspiegel im Blut wären. Man darf natürlich die Phosphate nie aus dem Auge verlieren. Man kann sich aber jederzeit an einfachen Versuchen im Reagensglas davon überzeugen, daß in dem physiologisch in Betracht kommenden Bezirk eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration die Kalklöslichkeit ganz wesentlich stärker beeinflußt als eine ebensolche der Phosphationenkonzentration. Wenn die Konzentration der Wasserstoffionen zu-, die der Phosphationen gleichzeitig abnimmt, so muß das die Kalklöslichkeit ganz besonders erhöhen. Da bei gesunden Nieren eine Acidose zu vermehrter Ausschwemmung, eine Alkalose zu Anstauung von Phosphaten führt, so ist im ersten Fall (Rachitis) die Kalklöslichkeit ganz besonders erhöht, im 2. Fall (Tetanie) ganz besonders erniedrigt. Führt man dagegen eine Acidose bei gleichzeitiger Phosphatstauung und großem Kalkangebot herbei, so gelingt es durchaus, die für die Kalkbilanz der Knochen verderbliche Wirkung der Acidose aufzuheben. Es gelang mir, dies dadurch zu zeigen, daß ich bei entsprechend gefütterten Mäusen die Frakturheilung untersuchte und feststellen konnte, daß sie sich etwa ebensogut, wie bei Brotfütterung vollzieht, also langsamer als bei künstlich gesteigerter Verkalkung, aber wesentlich schneller als bei einer Acidose ohne Phosphat- und Calciumstauung im Blut.

Das Futter war folgendermaßen zusammengesetzt: 20,0 Keks, 10,0 Trockenmilch, 10,0 Rohrzucker, 4,0 bas. Calciumphosphat, 2,5 20 proz. Orthophosphorsäure, Wasser soviel, daß ein zäher Brei entsteht. Diese Kost enthält zwar mehr basische als saure Valenzen; sie wirkt aber bei der Resorption durchaus als saure Nahrung, da die basischen Valenzen ungleich viel weniger resorbiert werden als die saueren. Das beleuchtet folgender Versuch: Bringe ich 4,0 g bas. Calciumphosphat mit 2,0 g 20 proz. Orthophosphorsäure in vitro zusammen, schüttle gut durch und lasse beliebig lange stehen, so bleibt die Reaktion stark sauer. Bringe ich dazu 50,0 g dest. Wasser, so bleibt sie auch nach Einstellung des Gleichgewichtes noch deutlich sauer gegen Methylorange (Farbumschlag bei $p_H = 3,1-4,4$). Füge ich dazu noch 150,0 g dest. Wasser, so wird die Reaktion zwar alkalisch gegen Methylorange, sie bleibt aber auch nach Einstellung des Gleichgewichtes deutlich sauer gegen p-Nitrophenol (Farbumschlag bei $p_H = 5,0-7,0$). Auch der Einfluß der Magensalzsäure ändert daran nichts, daß diese Nahrung als saure Nahrung wirkt. Denn die Resorption findet ja im Darm statt, wo der Organismus so lange basische Valenzen hinzuwerfen pflegt, bis etwa neutrale Reaktion herrscht. Es wird also durch die angegebene Nahrung dem Organismus teils Alkali entzogen, teils Säure zugeführt, soweit man überhaupt beide Dinge trennen will.

Die aus meinen weiter oben geschilderten Versuchen sich ergebende Feststellung, daß ein häufiger Wechsel der Blutreaktion das Knochenwachstum steigert, erklärt auch eine andere bisher unverständliche Beobachtung. Seit etwa einem Menschenalter zeichnen sich die Menschen, die der modernen Zivilisation ausgesetzt sind, durch ein gesteigertes Längenwachstum aus. Man glaubte im allgemeinen vor 10 Jahren, das hätte seine Ursache in den besseren wirtschaftlichen Verhältnissen und der besseren Ernährung. Eine gewisse Rolle mögen diese Dinge ja gespielt haben. Aber jetzt, wo die Not in Deutschland größer ist, als jemals seit dem 30jährigen Kriege, bleibt unsere heranwachsende Jugend nicht wieder so klein wie ehemals. Auch hat *Bolk*

gezeigt, daß nicht die Ernährung, sondern die Zivilisation das Längenwachstum beeinflußt. *Es lassen sich nun durchaus Beziehungen zwischen den Einflüssen der modernen Zivilisation und dem Knochenwachstum finden.* H. Straub und seine Schüler haben nachgewiesen, daß sich die Erregbarkeit des Atemzentrums je nach dem psychischen Zustand des Menschen ändert. Bei Angst, Aufregung usw. steigt sie und damit nimmt die Acidität und die Kalklösefähigkeit des Blutes ab. Ja, es kann durch allzu angestrengte Atmung der Spiegel der Calciumionen bei einem sonst gesunden Menschen soweit zurückgedrängt werden, daß akut Tetanie auftritt. Langweilt sich dagegen ein Mensch, schläft er, so steigen Wasserstoffionenkonzentration und damit Kalklösefähigkeit des Blutes. Der häufige Wechsel zwischen Langeweile und Aufregung, den die Zivilisation und insbesondere die höhere Schule heute bedingen, muß also bei Individuen mit labilem Zentralnervensystem zu täglich mehrmals wiederholten Schwankungen in der Erregbarkeit des Atemzentrums und somit der Kalklöslichkeit führen, wie sie bei einer gleichmäßig stumpfsinnigen Lebensweise selten sind. Solche Schwankungen der Kalklöslichkeit führen aber, wie meine Versuche gezeigt haben, bei ausreichendem Kalkangebot zu verstärktem Knochenwachstum. Es würde sich lohnen, die Beziehungen zu untersuchen, die zwischen konstitutioneller Veränderlichkeit im Tonus des Atemzentrums und dem Längenwachstum bei Kindern gleicher Rasse bestehen.

Diese Beziehungen legen den Gedanken nahe, daß für die Kalkablagerung im Knochen gesunder Menschen und für den normalen Ablauf des Kalkstoffwechsels überhaupt die von H. Straub und seinen Schülern nachgewiesenen physiologischen, täglichen Schwankungen der Erregbarkeit des Atemzentrums nötig sind. Fallen sie fort, so entstehen Störungen, die im einen Falle mehr der Rachitis, im anderen mehr der Tetanie entsprechen, je nachdem, ob sich das Atemzentrum auf einen tieferen oder höheren Erregungszustand einstellt, d. h. also, ob statt des rhythmischen Wechsels der Blutreaktion ein zu saurer oder ein zu alkalischer Dauerzustand besteht.

Die hier aufgestellte Hypothese der Rachitis und Tetanie sieht also die primären Störungen im Zentralnervensystem; die Anomalien im Mineralstoffwechsel sind sekundär dadurch bedingt. Wirklich scharf erfaßt die Hypothese freilich nur die sekundären Symptome beider Krankheiten, insbesondere die, die mit dem Kalk in näheren Zusammenhang stehen; aber damit sind wir schon ein Stück weiter gekommen. Es spricht übrigens die objektive, klinische Beobachtung für primäre Störungen im Zentralnervensystem. So weist auch Czerny auf die wichtige Tatsache hin, daß die ersten Symptome der Rachitis vom Zentralnervensystem ausgehen, und auch ihr Rückgang mit einer

allgemeinen Besserung der Gehirnreaktionen beginnt. Rätselhaft bleibt vorläufig die Einwirkung der eigentlich ätiologischen Faktoren (wie Mangel an Licht und Vitamin a) auf das Atemzentrum. Es läßt sich von vornherein nicht sagen, ob hier die Physik, die Chemie, die Morphologie oder ganz andere Wissenschaften weiterhelfen werden.

Zum Schluß möchte ich noch auf die praktischen Folgerungen aus meinen Untersuchungen hinweisen, ohne daß ich es für nötig hielte, mich dadurch vor jenen Zeitgenossen zu rechtfertigen, die alle Wissenschaft nur nach ihrer praktischen Ausnutzbarkeit bewerten. Zwischen dem Knochenwachstum im Callus und bei der physiologischen Entwicklung besteht kein grundsätzlicher Unterschied. Wir dürfen daher die Erfahrungen allgemeiner Art von dem einen auf den anderen Vorgang übertragen. Da sich zeigt, daß Licht und Phosphorlebertran (bzw. andere Nahrung, die reich an Vitamin a ist) jene Vorgänge anregt, die die Kalkablagerung bei der Knochenentwicklung begünstigen, und umgekehrt Mangel an Licht und Vitamin a sie hemmen, so ist dasselbe bei der Heilung von Knochenbrüchen anzunehmen. Wir werden uns also hüten, Patienten mit Frakturen unter Bedingungen zu lassen, von denen man weiß, daß sie das Auftreten der Rachitis begünstigen; man wird nötigenfalls die Heilung durch Phosphorlebertran, frisches Gemüse und kurzwelliges Licht unterstützen. Damit auch schließlich die Kalkablagerung im Knochen nicht unter Mangel an Material leide, wird man in kleinen Mengen Calcium phosphoricum geben, und wenn der Callus auch dann noch mangelhaft verkalkt, wird man (nach *Eden*) sekundäres Natriumphosphat in ihm injizieren.

Die Kosten für Material, Versuchstiere und einige Bücher, die ich bei meinen Arbeiten dauernd brauche, wurden teils von dem Hilfsausschuß der *Rockefeller*-Stiftung, teils von der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft gedeckt. Beiden spreche ich auch an dieser Stelle meinen Dank dafür aus, daß sie mir die Durchführung meiner Arbeiten in diesem Umfang möglich gemacht haben.

Zusammenfassung: Kalkablagerung und Wachstum des Knochens bei der Frakturheilung lassen sich durch künstlich herbeigeführten periodischen Wechsel der Blutreaktion fördern, durch Übersäuerung (außer durch solche mit Phosphorsäure) hemmen. Daher dürften die von *H. Straub* für den gesunden Organismus nachgewiesenen rhythmischen Schwankungen der Blutreaktion für den normalen Kalkstoffwechsel, für das Knochenwachstum und für den Kalkspiegel im Blut ebenfalls von Bedeutung sein. Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge ergeben sich neue Gesichtspunkte für die Beurteilung der Rachitis und Tetanie.

Literaturverzeichnis.

Die *Literatur* gebe ich der Raumersparnis wegen so knapp wie möglich an:
A. Arbeiten mit zahlreichen Literaturangaben, die für das behandelte Gebiet von besonderer Bedeutung sind:

Wo. Heubner, Der Mineralstoffwechsel (Handbuch d. Balneologie usw. von Dietrich und Kaminer **2**, 181—284. Leipzig 1922: Thieme.) — C. R. H. Rahl, Zum Problem der Verkalkung, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**, 542. 1923. — Schmorl, Die pathol. Anat. d. rachit. Knochenerkrankungen usw. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4**, 402. 1909. —

B. Anderweitige Arbeiten:

Bier, Dtsch. med. Wochenschr. 1917, 1918. — Bolk, Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **18**, 15. 1914. — Chlopin, Arch. f. mikroskop. Anat. **96**, 435. 1922. — Chossat, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences, 21. III. 1842, zit. nach Bibra, Chem. Unters. über die Knochen und Zähne, Schweinfurt 1844. — A. Czerny, Rachitis, in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. **9**, 317. 1923. — Eden, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2, S. 1708. — Erdmann, Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **23**. 1921. — Elias und Kornfeld, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2, S. 1206. — Freudenberg und György, Über Kalkbindung durch tier. Gewebe, 9. Mitt. erscheint dieser Tage in der Biochem. Zeitschr. — Freudenberg und György, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **24**, 17. 1923. — György, Zentralbl. f. d. ges. Kinderheilk. **14**, 1. 1923. — Derselbe, Jahrb. f. Kinderheilk. **102**, 145. 1923. — Katzenstein, Zentralbl. f. Chir. **47**, 122. 1920. — Lichtwitz in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. **1**, 239. — Lipschütz, Über den Einfluß d. Ernährung a. d. Körpergröße. Bern 1918. — Magnus-Levy in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. **1**, 1. — Martin, Langenbecks Arch. f. klin. Chir. **114**, 664. 1920. — Maximow, Arch. f. mikroskop. Anat. **96**, 494. 1922. — Noorden und Dengler, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels (1907) S. 85. — Orth, Leuthold-Festschrift **2**, 3. — Porges und Novak, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44. — C. R. H. Rahl, Klin. Wochenschr. **2**, 1644. 1923. — Richter, Die spez. Therapie. Berlin 1824, II. Bd., S. 341. — Schaffer, Lehrb. d. Histologie u. d. Histogenese, 2. Aufl., Leipzig 1922. — Spiro, Monatsschr. f. Kinderheilk. **25**, 609. 1922. — Spiro, Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher u. Ärzte. Leipzig 1922; ferner persönliche Mitteilung. — H. Straub, Beckmann, Erdt, Mettenleitner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**, 397. 1915. — Tanaka, Biochem. Zeitschr. **35**, 113. 1911; Biochem. Zeitschr. **38**, 285. 1912. — R. Virchow, Cellularpathologie, 4. Aufl., S. 374. — Weidenreich, Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 315. — A. Fischer, Studies from the Rockefeller Institut for medical research, **45**, 215, 1923.