

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. L.-H. KETTLER), dem Physiologisch-chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. M. RAPOPORT) und der Universitäts-Kinderklinik der Charité (Direktor: Prof. Dr. H. DOST)

## **Pathologisch-anatomische Befunde bei experimentellem Magnesium-Mangel des Hundes**

Von

**I. UNGLAUB, I. SYLLM-RAPOPORT und I. STRASSBURGER**

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 31. Oktober 1958)

Mg-Mangelercheinungen wurden erst relativ spät beschrieben.

LEROY beobachtete 1926 erstmalig, daß ein Mg-Mangel bei der Maus zum Tode führt. Eingehende tiereperimentelle Untersuchungen wurden durchgeführt: an Ratten von MCCOLLUM u. Mitarb., KRUSE u. Mitarb. (1) bis (4), CRAMER, BROOKFIELD, ORENT u. Mitarb. (1) und (2), GREENBERG u. Mitarb. (1) bis (5), KLEIN u. Mitarb., CUNNINGHAM, TUFTS u. Mitarb. (1) und (2), SCHRADER u. Mitarb., WATCHORN u. Mitarb., KLEIBER u. Mitarb., LOWENHAUPT u. Mitarb. (1) und (2), COLBY u. Mitarb. (1) und (2); an Ratten und Kaninchen von BARRON u. Mitarb.; an Hunden von ORENT u. Mitarb. (1); an Kälbern von DUNCAN u. Mitarb. und BLAXTER u. Mitarb. sowie an Hühnern von ALMQUIST und von BIRD.

Im Verlauf eines chronischen Mg-Mangels entwickelt sich ein Symptomenkomplex, der sich im wesentlichen zusammensetzt aus: Vasodilatation der peripheren Gefäße, trophischen Störungen sowie einer Übererregbarkeit des Nervensystems, die in vorgeschrittenen Stadien zu generalisierten Krämpfen führt und in die Literatur als „Magnesiummangel-Tetanie“ Eingang gefunden hat. Pathologisch-anatomische Befunde wurden nur in wenigen Fällen erfaßt bzw. beobachtet. Eine histologische Untersuchung von Mg-arm ernährten Hunden ist uns nicht bekannt geworden.

### **Material und Methode**

In dieser Arbeit wurden die pathologisch-anatomischen Befunde von 8 Versuchsserien mit insgesamt 16 Mg-arm ernährten Hunden sowie 8 Kontrollhunden geschildert. Die bei diesen Tieren angewandte Versuchsmethodik, die gewonnenen biochemischen Ergebnisse und die Symptomatologie wurden in einer weiteren Arbeit von SYLLM-RAPOPORT und STRASSBURGER an anderer Stelle beschrieben. Im allgemeinen wurde die Sektion unmittelbar nach der Tötung durch Injektion eines Barbiturates vorgenommen. In nachstehender Tabelle sind die wesentlichen klinischen Daten aufgeführt.

### **Ergebnisse**

*Makroskopisch* waren lediglich einzelne Excoriationen der Haut und bei einem Tier ein umschriebenes Ödem erwähnenswert. An Rumpf und Extremitäten fiel bei den Mangel-Tieren die blaßrote Farbe der quergestreiften Muskulatur im Vergleich zur frischroten Muskelfarbe der Kontrolltiere auf. Die eindrucksvollsten Befunde waren kalkdichte Einlagerungen im Herzen; diese fanden sich bei den Mangel-Tieren sowohl im Endokard selbst als auch im Myokard, wobei aber die

Tabelle

Ver- suchs- gruppe	Tier	Alter	Versuchs- dauer	Besonderheiten
I	Bu	10 Wochen	72 Tage	Manifeste Tetanie, 4 Ca- und 4 Mg-Injektionen, ab 73. Versuchstag Mg-Zusatz
	Te	10 Wochen	76 Tage	Manifeste Tetanie, 4 Ca-Injektionen, Exitus spontan
	Lu	10 Wochen	76 Tage	Kontrolltier, 4 Ca- und 5 Mg-Injektionen, nicht seziert
II	Mo	9 Wochen	65 Tage	Manifeste Tetanie, 5 Ca-Injektionen
	Se	9 Wochen	60 Tage	Manifeste Tetanie, 2 K-Injektionen
	Ap	9 Wochen	72 Tage	Kontrolltier, 3 Ca- und 1 K-Injektion, ab 72. Versuchstag Normalkost, Sektion 10 Monate danach
III	Tü	7 Wochen	41 Tage	Latente Tetanie, Exitus spontan
	Bi	7 Wochen	93 Tage	Latente Tetanie, 2 K-Injektionen
	Gr	7 Wochen	92 Tage	Kontrolltier, 1 Mg-Injektion
IV	At	7 Wochen	42 Tage	Manifeste Tetanie, Pneumonie, Exitus spontan
	Na	7 Wochen	48 Tage	Manifeste Tetanie, 1 Mg-Injektion, Pneumonie
	Kr	7 Wochen	48 Tage	Kontrolltier, nicht seziert
V	Bä	7 Wochen	36 Tage	Latente Tetanie, Pneumonie
	Da	7 Wochen	36 Tage	Manifeste Tetanie, Pneumonie
VI	Ma	7 Wochen	63 Tage	Latente Tetanie, 2 K-Injektionen
	Scha	7 Wochen	64 Tage	Manifeste Tetanie, 2 K- und 2 Mg-Injektionen
	Tsch	7 Wochen	61 Tage	Kontrolltier, 2 K- und 1 Mg-Injektion
VII	Fr	7 Wochen	38 Tage	Manifeste Tetanie, 3 Pyrifereinjektionen
	Pe	7 Wochen	39 Tage	Latente Tetanie, 3 Pyrifereinjektionen
	Om	7 Wochen	42 Tage	Kontrolltier, 3 Pyrifereinjektionen
VIII	An	6 Wochen	31 Tage	Latente Tetanie
	Ha	6 Wochen	31 Tage	Latente Tetanie
	Fi	6 Wochen	32 Tage	Kontrolltier
	Sa	6 Wochen	32 Tage	Kontrolltier

subendokardial gelegenen Schichten dichter durchsetzt waren. Auffallend war die eindeutige Bevorzugung des linken Vorhofs und des linken Ventrikels (Abb. 1).

Die teils gruppierten, teils diffusen Kalkeinlagerungen ließen sich mitunter bis in die Herzspitze hinein verfolgen. Besonders ausgedehnt war der Befall bei den Serien mit relativ langer Versuchsdauer. Fast regelmäßig, auch schon bei kürzerer Versuchsdauer, ließen sich kalkdichte Herde in der Aorta nachweisen. Sie waren vorwiegend im thorakalen und proximalen abdominalen Abschnitt als fein granulierte Beete in einer Größe von 2—5 mm zwischen den Gefäßabgängen — manchmal auf diese

übergehend — in Längsrichtung der Aorta angeordnet. Bei einigen Tieren waren

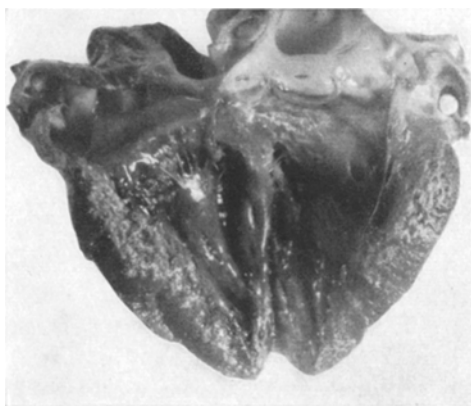


Abb. 1. Versuchsgruppe I, Tier Te. Ausgedehnte Verkalkungen des linken Ventrikels unter Bevorzugung des Endokards und subendokardial gelegenen Myokards

sie besonders zahlreich unmittelbar am Aortenanfangsteil über dem Ansatz des Klappenapparates gelegen. Bereits makroskopisch war mit Sicherheit bei einigen Tieren eine Kalkinkrustierung weiterer Gefäße nachzuweisen, so z. B. der Coronararterien, der A. subclavia, A. carotis communis sowie der A. axillaris und A. radialis. Die starren Gefäßrohre wiesen z. T. ringförmige Verdichtungen auf, so daß man unwillkürlich an das Bild der Gänsegurgelarterie erinnert wurde.

Ab Versuchsgruppe VI wurden wegen auffälliger Heiserkeit der Hunde regelmäßig Kehlkopf und Trachea untersucht. Bei einigen Tieren der Versuchsgruppen



Abb. 2. Versuchsgruppe VI, Tier Ma. Ausgedehnte Calcifizierung der Kehlkopfschleimhaut sowie der Stimmbänder und der Trachealschleimhaut

VI bis VIII fanden sich kalkdichte granuliert-einlagerungen im Bereich der Kehlkopfschleimhaut einschließlich der Stimmbänder, z. T. auch — wenngleich nicht so ausgesprochen — in der Pharynxschleimhaut (Abb. 2).

Bei den Mangel-Tieren der Versuchsgruppe VI, die eine relativ lange Versuchsdauer hatten, konnte man die Calcifizierung, die sich auch streifenartig in Längsrichtung der Trachealschleimhaut fand, bis in die Bronchialverzweigungen hinein verfolgen.

Weiterhin war bei der Mehrzahl der Mangeltiere auf der Schnittfläche der Nieren — in der Regel auf die Rinde begrenzt — eine streifenförmige, perlschnurartige, kalkdichte Einlagerung sichtbar bzw. palpabel, die senkrecht zur Oberfläche verlief. Abgesehen von einer bereits klinisch gesicherten Pneumonie im Verlauf einer Staupeerkrankung durch eine allgemeine Stallinfektion in den Versuchsgruppen III—V konnte makroskopisch kein weiterer wesentlicher pathologischer Befund erhoben werden.

*Mikroskopische Befunde.* Im Vordergrund der histologischen Veränderungen standen eindeutig die Verkalkungen des Gefäßsystems. Sie waren aber keineswegs auf die Aorta beschränkt, sondern fanden sich fast regelmäßig auch in den mittleren und kleinen Nierenarterien, vereinzelt in der routinemäßig untersuchten A. axillaris sinistra und in einigen Organgefäßen (Schilddrüse, Milz, Pankreas u. a.). In erster Linie waren Arterien befallen, Kalkeinlagerungen in Venen wurden nur selten beobachtet. Bemerkenswert ist die Topographie der Kalkablagerungen. In der Aorta waren stets adventitia-nahe Mediaanteile bevorzugt.

Kalkherde im Bereich der Elastica interna der Intima sahen wir nur sehr selten. Eindeutig war die Bevorzugung der elastischen Fasern, obwohl die Calcifikation an der Aorta stets herdförmig vorlag. In den Anfängen wiesen die elastischen Fasern einen Kalksaum ihrer Peripherie auf; sie hatten bereits dann ihren typischen wellenförmigen Verlauf verloren und waren gestreckt. Im Zentrum einer solchen beginnenden Kalkabsiedlung war jedoch immer die Faser in bezug auf die Anfärbbarkeit im Vergleich zu nicht befallenen Fasern unverändert (Abb. 3).

Analog zur Aorta waren die Kalkherde in der *Arteria axillaris sin.* vorwiegend adventitianah lokalisiert, wenn auch einzelne Herde in Mediamitte bzw. Intima zu finden waren; dies war aber nicht die Regel. Bei den Serien I, II und III

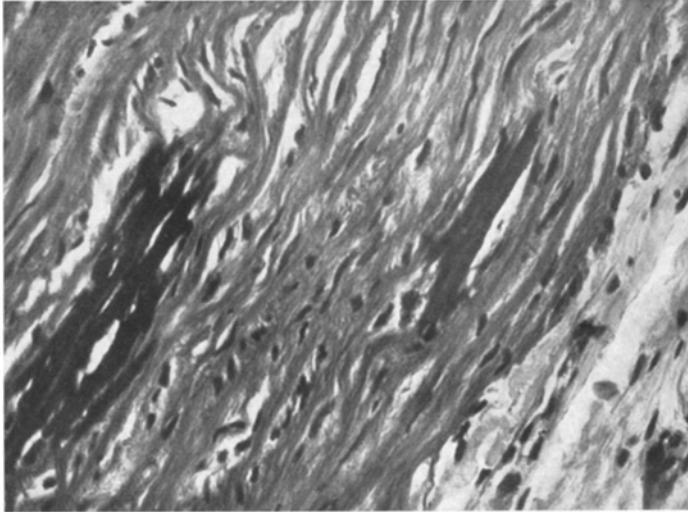


Abb. 3. Versuchsgruppe VIII, Tier An. Beginnende Verkalkung adventitianah gelegener elastischer Fasern der Aortenmedia. Färbung: Hämalaun-Eosin, Vergr. 1:400

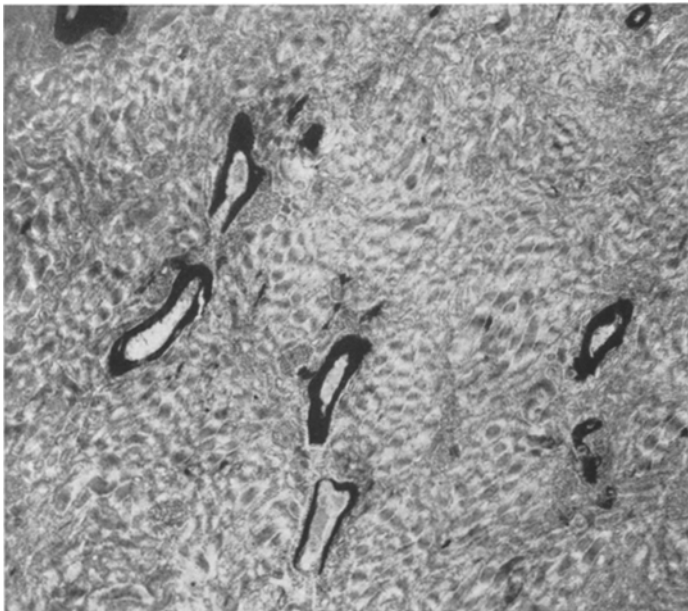


Abb. 4. Versuchsgruppe VI, Tier Scha. Ausgedehnte Verkalkung der mittleren und kleinen Nierenarterien. Färbung: Sudan III-Hämalaun, Vergr. 1:50

konnte bei Lebzeiten der Hunde bereits röntgenologisch eine Gefäßverkalkung der Extremitäten diagnostiziert werden. Eine Besonderheit wiesen die mittleren und kleinen Gefäße der Niere auf. Hier war in der Regel die gesamte Zirkumferenz eines Gefäßes verkalkt (Abb. 4). In Anfangsstadien war jedoch regelmäßig ein Beginn

der Kalkeinlagerungen in der *Elastica interna* nachzuweisen. Diese Lokalisation traf auch für weitere Organarterien zu (Schilddrüse, Milz u. a.). In vorgeschrittenen Stadien wurde der gesamte Gefäßquerschnitt erfaßt. Die Lumina zeigten auch bei erheblicher Verkalkung niemals eine Einengung. Eine Lipoidinfiltration der Intima im Sinne der Atheromatose war in keinem Falle nachzuweisen. In der Niere waren weiterhin bei einigen Tieren einzelne Glomerula verkalkt, z. T. waren nur einzelne Schlingen befallen. Ganz vereinzelt fanden sich Kalkcylinder und ver-

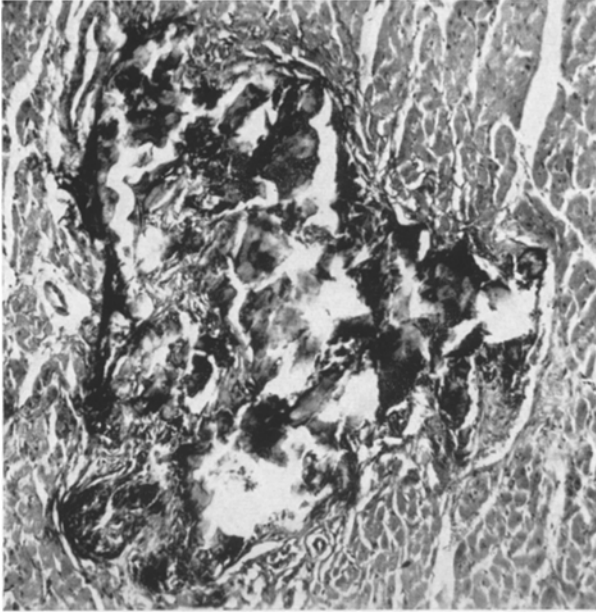


Abb. 5. Versuchsgruppe I, Tier Bu. Massiver grobkümpiger Kalkherd in der Herzmuskulatur, umgeben z. T. durchwachsen von einem jugendlichen Bindegewebe. Färbung: *Elastica-van Gieson*, Vergr. 1:100

kalkte Tubulusepithelien ohne sichere vorangegangene Nekrose.

Ein wesentlicher Befund, der bereits makroskopisch sehr auffiel, war die Verkalkung des *Endo- und Myokards*. Am Endokard waren die elastischen Fasern mehr oder weniger ausgedehnt befallen. Bei umfangreicher Kalkablagerung wurden nur in Gebieten, die von der Blutversorgung abgeschnitten waren, vereinzelt Nekrosen gesehen, während bei geringer Calcifizierung keine nekrotischen Veränderungen ermittelt werden konnten. Am Myokard fanden sich — besonders nach längerer Versuchsdauer — unab-

hängig von elastischen Elementen — massive grobschollige Kalkniederschläge. Diese waren von normal strukturierter Muskulatur umgeben. In einigen Schnitten entwickelte sich um die Herde herum ein jugendliches Bindegewebe, das den wohl als Fremdkörper empfundenen Niederschlag einzukapseln und zu durchwachsen versuchte (Abb. 5). Diese Beobachtung wurde auch bei der Kalkmetastase bzw. Kalkgicht u. a. von M. B. SCHMIDT gemacht. Daneben fanden sich oftmals im gleichen Schnitt geringfügige Kalkablagerungen, die einzelne Muskelfasern oder von diesen nur kleine Bezirke erfaßten. Hier fanden sich niemals reaktive Zellansammlungen bzw. Nekrosen. Auch Schnitte, die vor der Färbung entkalkt wurden, gaben keinen sicheren Hinweis für einen Gewebsuntergang. Die Querstreifung wurde wieder sichtbar, und die Zellkerne zeigten eine normale Strukturierung.

Nur in der Versuchsgruppe VII (Tier Pe und Fr) waren eindeutige Nekrosen, meist perivascular gelegen, zu beobachten, doch waren sie in der Regel unabhängig von den sonst in diesen Schnitten reichlich vorhandenen Kalkniederschlägen. Außerdem lag bei diesen Tieren eine diffuse fibroplastische Zellinfiltration des Herzens vor. Bei dieser Versuchsgruppe ist aber von Bedeutung, daß nur diese Hunde zur Klärung der Ätiologie der beim Mg-Mangel

auftretenden Hypothermie mehrere intravenöse Pyrifereinjektionen erhielten. Das Kontrolltier Om der Versuchsgruppe VII, das ebenfalls 3 Pyrifereinjektionen erhielt, wies im Gegensatz zu den Mangeltieren weder am Herzen noch an anderen Organen irgendeinen pathologischen Befund auf. Bisher sind histologische Befunde des Herzens beim Hund nach Pyrifereinjektionen nicht beschrieben worden. Die Hunde der Versuchsgruppe VII zeigten nach Pyrifereinjektion nur einen vorübergehenden Temperaturanstieg von  $1^{\circ}\text{C}$ . Es ist denkbar, daß es hier zu einer besonders starken Herdreaktion kam, die sich bemerkenswerterweise nur bei den körperlich allgemein geschwächten Mangeltieren fand, während das gesunde Kontrolltier dieser Gruppe keinerlei pathologische Veränderungen zeigte.

An der quergestreiften Muskulatur, besonders dem Zwerchfell, wurde nur gelegentlich eine sichere Verkalkung einiger Fasern bzw. Anteile derselben gesehen. In keinem Fall war eine Nekrose nachzuweisen, es fehlte auch jegliche Umgebungsreaktion.

Bemerkenswert ist noch — abgesehen von der bereits makroskopisch beobachteten Verkalkung der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut — ein Befall der Lungen in den Serien VI und VII (Abb. 6). Hier stand die Verkalkung einzelner Alveolarsepten und der Bronchialschleimhaut im Vordergrund.

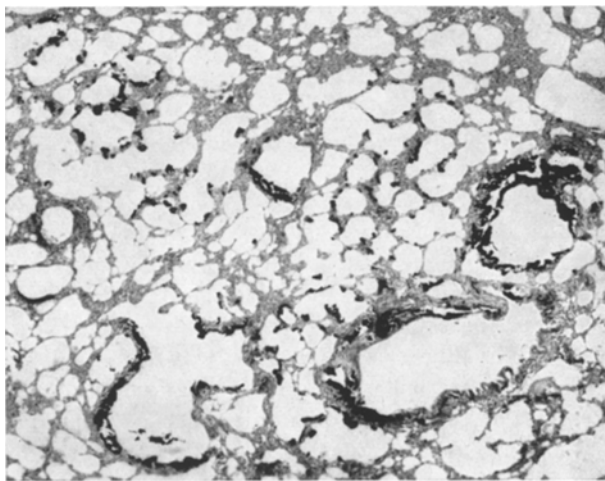


Abb. 6. Versuchsgruppe VI, Tier Ma. Calcifizierung einzelner Alveolarsepten und der Bronchialschleimhaut (v. Kossásche Lapislichtreaktion). Vergr. 1:50

Auffällig war auch die gelegentlich beobachtete Verkalkung der Mucosa des *Magens*, und zwar wurden in der Regel Gebiete aus dem Fundusbereich untersucht. Es handelte sich hierbei um konzentrisch gelegene, meist im mittleren und äußeren Drittel der Schleimhaut angeordnete Kalkherde zwischen einzelnen Drüsenschläuchen, eine Lokalisation, die auch bei der echten Kalkmetastase typisch ist.

Degenerative Veränderungen der *Leber* und der *Nieren* konnten ausgeschlossen werden. Ebenso fanden sich im Vergleich mit den Kontrolltieren keine auffälligen Abweichungen der Purkinjezellen des Kleinhirns, wie sie von BARRON u. Mitarb. und BIRD an Kaninchen und Ratten bzw. an Hühnern beschrieben wurden.

Besonderen Wert legten wir auf die histologische Untersuchung der *Parathyreoidea* und des *Knochensystems*. Es ergab sich auch hierbei kein Unterschied im Vergleich mit den Kontrolltieren. Am Bandapparat des linken Vorderfußes konnte ebenfalls kein pathologischer Befund erhoben werden, so daß man den Verlust des Zehenganges der Mg-arm ernährten Tiere mit gewisser Wahrscheinlichkeit auf eine Schwäche des Muskelapparates zurückführen muß. Bei den Kontrolltieren fand sich in keinem Fall ein Hinweis für Verkalkungen, obgleich einige von ihnen ebenfalls Calciuminjektionen erhielten.

### Diskussion

Die bisher beschriebenen histologischen Beobachtungen bei experimentellem Mg-Mangel sind durchaus uneinheitlich. Sie sind, wie FOLLIS in seiner eingehenden Studie über Mg-Mangelerscheinungen betont, bis auf die mikroskopischen Befunde der Zahnveränderungen recht lückenhaft bzw. unklar in ihrer Deutung. Die z. T. sehr voneinander abweichenden histologischen Bilder erklären sich im wesentlichen aus unterschiedlichen Versuchsanordnungen bzw. der Wahl verschiedener Tierarten, die jeweils andere Gewebsreaktionen zeigen können. Hinzu kommt, daß routinemäßig oftmals nur Hämalaun-Eosin-Färbungen vorgenommen wurden und somit eine eingehendere Beurteilung der Art der Schädigung nicht möglich war. So hatten z. B. MOORE u. Mitarb. (1) und (2) ursprünglich ihre Befunde als hyalinartige Nekrosen gedeutet und erst in späteren Nachuntersuchungen diese Veränderungen als sichere Verkalkungen des kardiovasculären Systems richtigstellen können.

Im Vordergrund unserer Ergebnisse stehen Verkalkungen des Herzens und des Gefäßsystems. Unsere Befunde gleichen im wesentlichen denen von MOORE u. Mitarb. (2) an Mg-arm ernährten Kälbern. Da die von den Autoren untersuchten Kälber Nahrungszusätze in Form von Nebenschilddrüsenextrakt und Vitamin D erhielten, ist möglicherweise hierdurch eine Begünstigung der Verkalkungsneigung nicht auszuschließen. Wir möchten den Gefäßprozeß nicht wie MOORE u. Mitarb. (2) mit der Arteriosklerose identifizieren. Wir fanden in keinem Falle eine hyaline Verquellung bzw. eine Lipoidinfiltration der Intima. Wir halten auch die Herzveränderungen nicht für sekundär, d. h. als Folge eines Verkalkungsprozesses der Coronararterien mit anschließender Durchblutungsstörung und Infarktbildung der Herzmuskulatur. Unsere Beobachtungen an Coronararterien, die auch bei ausgedehnten Verkalkungen des Myokard entweder keine oder nur mittelgradige Inkrustierungen zeigten, sprachen dagegen.

Besonders bemerkenswert erscheint uns hingegen die in einigen unserer Fälle beobachtete Verkalkung der Mucosa des Magens in Verbindung mit Verkalkungen von Alveolarwänden der Lungen bzw. der Bronchialschleimhaut. Weiterhin liegt nach unseren histologischen Ergebnissen mit großer Wahrscheinlichkeit keine primäre Schädigung des calcifizierten Gewebes bzw. der Fasern vor. Diese Tatsachen geben uns Veranlassung, unsere Befunde nicht als örtliche heterotope Kalkablagerung im Sinne der dystrophischen Verkalkung zu deuten, sondern sie vielmehr einer Form der systemartig lokalisierten Verkalkung zuzuordnen.

Bei dem seit VIRCHOW (1) und (2) bekannten Bild der Kalkmetastase kommt es ohne erkennbare vorherige Schädigung der verkalkenden Gewebe zu einer Kalkablagerung in besonders disponierten Organen: den Lungen (Alveolarsepten), der Magenschleimhaut (im Stroma zwischen den Drüsenschläuchen), den Blutgefäßen, den Nieren sowie der Herz- und quergestreiften Muskulatur. Dieselbe Lokalisation war auch bei unseren Tieren bevorzugt.

Zum klassischen Bild der Kalkmetastase gehört eine Skeleterkrankung, bei der in hohem Maße Calciumsalze mobilisiert werden. Bei unseren Mangeltieren waren histologisch keine Veränderungen am Knochensystem und an den Nebenschilddrüsen feststellbar. Eine Hypercalcämie lag in keinem Falle vor; der Calciumspiegel des Blutes lag entweder im Bereich der Norm oder war sogar erniedrigt.

Nierenschäden im Sinne einer Nephritis kamen nicht zur Beobachtung. Weiterhin konnte eine Vitamin D-Überdosierung mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der von uns beobachteten Hypocalcämie sind Art und Ätiologie der Verkalkung von besonderem Interesse.

Nach ORENT u. Mitarb. (2) und TUFTS u. Mitarb. (1) kommt es bei Ratten unter einem Mg-Mangel zu einer ausgeprägten Calcium-Retention der Organe. TUFTS u. Mitarb. (1) fanden bei Ratten im Herz- und Skelettmuskel eine Zunahme um etwa 60%, in der Niere sogar eine 15fache Erhöhung von Calcium. Auch MEDES, KLEIBER u. Mitarb., WATCHORN u. McCANCE und DUCKWORTH u. Mitarb. stellten eine relative Calcium-Anreicherung der Gesamtkörperasse und bestimmter Gewebe (Knochen, Niere, Muskel) bei Ratten mit einem Mg-Mangel fest.

Über mikroskopische Befunde von Kalkeinlagerungen in den Nieren bei Mg-arm ernährten Ratten haben CRAMER und WATCHORN u. McCANE berichtet. Letztere Autoren bezweifelten allerdings die Bedeutung ihrer eigenen Befunde wie auch derjenigen von CRAMER im Hinblick auf die große Verkalkungsbereitschaft der Gewebe bei Ratten. So fand CRAMER nicht nur bei den Mg-arm ernährten Ratten, sondern auch bei einer Anzahl seiner Kontrolltiere ebenfalls Verkalkungen, die er auf Gaben von Lebertran zurückführte. An einer Versuchsserie von 7 Kälbern, bei denen sich unter einer „milchähnlichen“ Mg-armen Diät eine Mg-Mangeltetanie entwickelte, zeigten BLAXTER u. Mitarb., daß wohl eine Anreicherung der Knochenasse mit Calcium (und zwar umgekehrt proportional dem Mg-Gehalt der Nahrung) vorlag, hingegen Verkalkungen weder makroskopisch noch histologisch nachgewiesen werden konnten.

Wenn man von den Befunden von DUNCAN u. Mitarb. bzw. MOORE u. Mitarb. (2) an Kälbern absieht, deren Versuchsbedingungen nur bedingte Schlußfolgerungen zulassen (s. oben), sind unsere Versuche unseres Wissens wohl die ersten, die am Hund (einem nicht, wie z. B. die Ratte, zu Gewebsverkalkungen unter jeglichen und undefinierten Bedingungen neigenden Tier) den Mg-Mangel als Ursache für ausgedehnte Gewebsverkalkungen nachweisen.

Die Annahme, daß Mg einen Einfluß auf die Verkalkung ausübt, wird durch die Untersuchungen von SHELLING u. Mitarb. an Knochenschnitten *in vitro* unterstützt. Diese Autoren beobachteten bei erhöhter Mg-Konzentration in der anorganischen Nährlösung eine Hemmung der Verkalkung, dagegen deutlich verstärkte Kalkablagerung bei Abwesenheit von Mg. Ähnliche Befunde wurden von SOBEL u. Mitarb. an Knochenschnitten rachitischer Ratten erhoben; in Anwesenheit von Mg-Ionen war die Verkalkung weitgehend gehemmt. Weiterhin sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von ROSENHEIM u. Mitarb. erwähnenswert, die bei Verkalkung von hypertrophem Knorpelgewebe *in vitro* eine Hemmung der Calcifizierung bei hohen Mg-Ionen-Konzentrationen im Nährmilieu feststellten.

Es scheint also, daß dem Mg nicht nur eine regulierende Rolle im Calcium-Stoffwechsel zukommt — wie schon von KRUSE u. Mitarb. (4) diskutiert —, sondern daß eine *wahre antagonistische Beziehung* zwischen Mg und Ca besteht. Es ist also anzunehmen, daß bei niedrigem Serum-Mg-Spiegel eine normale oder sogar leicht gesenkte Ca-Konzentration im Blut wie eine relative Hypercalcämie wirkt, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache der von uns beobachteten Gewebsverkalkungen zu sein scheint.

Wir möchten die, bei chronischem Mg-Mangel wahrscheinlich infolge der oben diskutierten relativen Hypercalcämie beim Hund, auftretenden Kalkablagerungen in den Geweben in die Gruppe der systemartig lokalisierten Verkalkungen einordnen. Die von uns erhobenen Befunde lassen eine Verwandtschaft zur Kalk-



metastase bzw. Kalkgicht erkennen, obwohl ätiologisch andere Faktoren — als die bei diesen Krankheitsbildern bisher beschriebenen — maßgebend sind.

### Zusammenfassung

Die pathologisch anatomischen Befunde von 16 Mg-arm ernährten Hunden im Vergleich zu 8 Kontrolltieren werden geschildert: ausgedehnte Gewebsvercalcungen erstrecken sich in erster Linie auf das cardiovasculäre System, die Alveolarsepten der Lungen, die Bronchial- sowie die Kehlkopf- und Trachealschleimhaut und vereinzelt auf die Mucosa des Magens und die Muskulatur des Skelets und Zwerchfells. Die Gewebe schienen vor der Ablagerung der Calciumsalze keine Veränderung aufzuweisen. Als Ursache für die Gewebsvercalcungen wird die relative Hypercalcämie bei niedrigem Serum-Mg-Spiegel diskutiert und auf Beziehungen zur Kalkmetastase bzw. Kalkgicht hingewiesen.

### Summary

The anatomical and pathological findings of 16 dogs fed with a magnesium-deficient diet are compared with those of 8 normally fed animals. There was an extensive calcification of the tissues especially of the cardiovascular system, of the alveolar septa of the lungs, the mucous membranes of the bronchi as well as of the larynx and the trachea, and to a lesser degree in the gastric mucosa and the muscles of the skeleton and diaphragm. Prior to the deposition of calcium salts the tissues seemed unchanged. A relative hypercalcemia associated with a low serum-magnesium-level is discussed as the possible cause of the tissue calcifications. The relation to metastatic calcification (Kalkmetastase) or to the so-called calcium-gout (Kalkgicht) is pointed out.

### Literatur

- ALMQUIST, H. J.: Magnesium requirement of the chick. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **49**, 544 (1942). — BARRON, G. B., S. O. BROWN and P. B. PEARSON: Histological manifestations of a magnesium deficiency in the rat and rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **70**, 220 (1949). — BIRD, F. H.: Magnesium deficiency in the chick. I. Clinical and neuropathologic findings. *J. Nutr.* **39**, 13 (1949). — BLAXTER, K. L., J. A. F. ROOK and A. M. MACDONALD: Experimental magnesium deficiency in calves. I. Clinical and pathological observations. *J. comp. Path.* **64**, 157 (1954). — BROOKFIELD, R. W.: Magnesium deficiency in the rat. *Brit. med. J.* **1934**, 848. — COLBY, R. W., and CH. M. FRYE: (1) Effect of feeding various levels of calcium, potassium and magnesium to rats. *Amer. J. Physiol.* **166**, 209 (1951). — (2) Effect of feeding high levels of protein and calcium in rat rations on magnesium deficiency syndrom. *Amer. J. Physiol.* **166**, 408 (1951). — CRAMER, W.: Experimental production of kidney lesions by diet. *Lancet* **1932 II**, 174. — CUNNINGHAM, J. J.: Grass staggers and magnesium metabolism. *N. Z. J. Sci.* **18**, 424 (1936). — DUCKWORTH, J., W. GODDEN and G. M. WARNOCK: Effect of acute magnesium deficiency on bone formation in rats. *Biochem. J.* **34**, 97 (1940). — DUNCAN, C. W., C. F. HUFFMANN and C. S. ROBINSON: Magnesium studies in calves. I. Tetany produced by a ration of milk or milk with various supplements. *J. biol. Chem.* **108**, 35 (1935). — FOLLIS, R. H.: The pathology of nutritional disease, p. 27—32. Springfield: Ch. C. Thomas Publ. 1948. — GREENBERG, D. M., and E. V. TUFTS: (1) The effect of a diet low in magnesium on the rat. *J. biol. Chem.* **109**, Suppl., xxxviii (1935). — (2) Effect of a diet low in magnesium on the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **32**, 674 (1935). — GREENBERG, D. M., C. E. ANDERSON and E. V. TUFTS: (3) Pathological changes in the tissues of rats reared on diets low in magnesium. *J. biol. Chem.* **114**, Suppl., xliii (1936). — GREENBERG, D. M., and E. V. TUFTS: (4) The nature of magnesium tetany. *Amer. J. Physiol.* **121**, 416 (1938). — GREENBERG, D. M., S. P. LUCIA and E. V. TUFTS: (5) The effect

of magnesium deprivation on renal function. *Amer. J. Physiol.* **121**, 424 (1938). — KLEIBER, M., M. D. D. BOELTER and D. M. GREENBERG: Fasting catabolism and food utilization of magnesium deficient rats. *J. Nutr.* **21**, 363 (1941). — KLEIN, H., E. R. ORENT and E. V. McCOLLUM: The effects of magnesium deficiency in teeth and their supporting structures in rats. *Amer. J. Physiol.* **112**, 256 (1935). — KRUSE, H. D., E. R. ORENT and E. V. McCOLLUM: (1) Studies on magnesium deficiency in animals. I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation (by the rats). *J. biol. Chem.* **96**, 519 (1932). — (2) Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. *J. biol. Chem.* **97**, Suppl., iii (1932). — KRUSE, H. D., M. M. SCHMIDT and E. V. McCOLLUM: (3) Studies on magnesium deficiency in animals. IV. Reaction to galvanic stimuli following magnesium deprivation. *Amer. J. Physiol.* **105**, 635 (1933). — (4) Changes in the mineral metabolism of animals following magnesium deprivation. *J. biol. Chem.* **106**, 553 (1934). — LEROY, J.: Nécessité du magnésium pour la croissance de la souris. *C. R. Soc. Biol. Paris* **94**, 431 (1926). — LOWENHAUPT, E., M. P. SCHULMAN and D. M. GREENBERG: Basic histologic lesions of magnesium deficiency in the rat. *Arch. Path. (Chicago)* **49**, 427 (1950). — McCOLLUM, E. V., and E. R. ORENT: Effects on the rat of deprivation of magnesium. *J. biol. Chem.* **92**, Suppl., xxx (1931). — MEDES, G.: Magnesium metabolism on purified diets. *J. biol. Chem.* **68**, 295 (1926). — MOORE, L. A., L. B. SHOLL and E. T. HALLMAN: (1) Gross and microscopic pathology associated with low blood magnesium in dairy calves. *J. Dairy Sci.* **19**, 441 (1936). — MOORE, L. A., E. T. HALLMAN and L. B. SHOLL: (2) Cardiovascular and other lesions in calves fed diets low in magnesium. *Arch. Path. (Chicago)* **26**, 820 (1938). — ORENT, E. R., and H. D. KRUSE: (1) Studies of magnesium deficiency in animals. *Amer. J. Physiol.* **101**, 454 (1932). — ORENT, E. R., H. D. KRUSE and E. V. McCOLLUM: (2) Studies on Magnesium deficiency in animals. VI. Chemical changes in the bone, with associated blood changes, resulting from magnesium deprivation. *J. biol. Chem.* **106**, 573 (1934). — ROSENHEIM, A. H., and R. ROBISON: The calcification in vitro of kidney, lung and aorta. *Biochem. J.* **28**, 712 (1934). — SCHMIDT, M. B.: Kalkmetastase und Kalkgicht. *Dtsch. med. Wschr.* **1913**, 59. — SCHRAEDER, G. A., C. O. PRICKETT and W. D. SALMON: Symptomatology and pathology of potassium and magnesium deficiencies in the rat. *J. Nutr.* **14**, 85 (1937). — SHELLING, D. H., B. KRAMER and E. R. ORENT: Studies upon calcification in vitro. III. Inorganic factors determining calcification. *J. biol. Chem.* **77**, 157 (1928). — SOBEL, A. E., and A. HANOK: Calcification. VII. Reversible inactivation of calcification in vitro and related studies. *J. biol. Chem.* **197**, 669 (1952). — SYLLM-RAPOPORT, I., u. I. STRASSBURGER: Über den experimentellen Magnesium-Mangel beim Hund. I. Mitt. Allgemeine Symptome, Gewebsverkalkungen und chemische Veränderungen im Blutserum. *Acta med. biol. germ.* **1**, 141 (1958). — TUFTS, E. V., and D. M. GREENBERG: (1) Calcium involvement in magnesium deficiency. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **34**, 292 (1936). — (2) The biochemistry of magnesium deficiency. I. Chemical changes resulting from magnesium deprivation. *J. biol. Chem.* **122**, 693 (1937/38). (3) The biochemistry of magnesium deficiency. II. The minimum requirement for growth, gestation, lactation and the effect of the dietary calcium level thereon. *J. biol. Chem.* **122**, 715 (1937/38). — VIRCHOW, R.: (1) Kalkmetastasen. *Virchows Arch. path. Anat.* **8**, 103 (1855). — (2) Kalkmetastasen. *Virchows Arch. path. Anat.* **9**, 618 (1856). — WATCHORN, E. and R. A. McCANCE: Subacute magnesium deficiency in rats. *Biochem. J.* **31**, 1379 (1937)