

Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Göttingen.

## Ueber die Bedeutung der Kolloide für die Konkrementbildung und die Verkalkung.<sup>1)</sup>

Von L. Lichtwitz.

Im Jahre 1862 hat Th. Graham den Begriff der Kolloide aufgestellt und als erster ausgesprochen, daß die plastischen Bestandteile des Tierkörpers Kolloidcharakter haben. Mit der außerordentlichen Entwicklung der Kolloidchemie in den letzten Jahren ist auch ihre Bedeutung für die Biologie ständig gewachsen. Wenn wir von den zahlreichen Gebieten der medizinischen Wissenschaften, in denen kolloidchemische Fragen aufgerollt sind, hier eines betrachten, so wird eine ganz kurze Verständigung über das Wesen der Kolloide vorangehen müssen.

Graham trennte die kolloidalen Lösungen von den echten Lösungen nach ihrem Verhalten bei der Dialyse. Spätere, auch bereits von Graham gemachte Erfahrungen zeigten, daß es sich hierbei nicht um ein absolutes Unterscheidungsmerkmal, sondern mehr um große quantitative Differenzen in der Diffusionsgeschwindigkeit handelt, daß auch kolloidale Lösungen die trennende Membran passieren können. Die osmotischen Drucke, die derartige Diffusionen echter Kolloide bedingen, sind in einem Osmometer meßbar, aber wegen der geringen molaren Konzentration so niedrig, daß sie mit den gewöhnlichen Methoden der Gefrierpunkts- und Siedepunktsbestimmung nicht gefaßt werden können. Die klassische Methode der Dialyse gestattet also nicht, eine scharfe Grenze zwischen den beiden Arten von Lösungen zu ziehen. Es gibt allmähliche Uebergänge von den echten Lösungen, in denen die gelösten Teilchen molekulare Dimensionen haben, über die kolloidalen Lösungen zu den Suspensionen. Die Unterschiede sind durch die Teilchengröße gegeben, deren Erkennung mit Hilfe optischer Methoden, dem Tyndallphänomen und insbesondere dem Ultramikroskop, möglich ist.

Von großer Bedeutung ist die Eigenschaft der Kolloide, mit dem elektrischen Strom zu wandern. Die elektrische Kataphorese wurde zuerst an Suspensionen von Ton, Quarz, Seide etc. beobachtet, und es sind vor allem die den Suspensionen nahestehenden Kolloidlösungen, die Suspensionskolloide, die diese Erscheinung zeigen. Der wichtigste Repräsentant einer zweiten Gruppe von Kolloiden, das Eiweiß, wandert, wenn es durch sorgfältigste Dialyse von allen Elektrolyten befreit ist, nicht mit dem elektrischen Strom (Pauli), erhält aber durch einen ganz geringen Zusatz von Alkali eine stark negative, durch einen solchen von Säure eine stark positive Ladung.

Die Scheidung der Kolloide in zwei Gruppen wird schärfer bei Betrachtung der Zustandsänderungen kolloidaler Lösungen. Durch verschiedenartige Umstände wird eine Ent-

mischung, eine Trennung von Kolloid und Lösungsmittel herbeigeführt. Die Suspensionskolloide (Goldlösung etc.) sind durch sehr kleine Salzmengen fällbar, und diese Fällung ist irreversibel, ebenso wie der durch Eintrocknen bei gewöhnlicher Temperatur erhaltene Trockenrückstand unlösbar ist. In diesen beiden Merkmalen unterscheidet sich scharf die zweite Gruppe, deren Fällung erst durch große Salzmengen erfolgt und sich in Lösungsmittel ebenso löst wie der bei gewöhnlicher Temperatur erzielte Trockenrückstand. Diese Kolloide erhöhen die Viskosität ihres Dispersionsmittels. Sie werden, weil in der Biochemie als solches vor allem das Wasser in Betracht kommt, von den Biologen als hydrophile, sonst allgemeiner als Emulsionskolloide bezeichnet.

Viele von ihnen haben die Eigenschaft, Suspensionskolloide gegen die koagulierende Wirkung der Elektrolyte zu schützen. Diese Schutzwirkung, die sich auch auf schwerlösliche Salze erstreckt, ist nach einer von Zsigmondy ausgearbeiteten Methode meßbar. Es wird die Menge Kolloid bestimmt, die eine gegebene Menge kolloidaler Goldlösung gegen eine gemessene Menge Kochsalz schützt. Das wirksame Kolloidquantum in mg oder cem heißt die Goldzahl.

Diese Schutzwirkung beruht auf einer durch Vermittlung von Oberflächenenergie erfolgten Reaktion zwischen zwei Kolloiden. Es sind uns noch andere Reaktionen zwischen Kolloiden bekannt, die nicht zu einem Gelöstbleiben, sondern zu einer Fällung führen. Für die Suspensionskolloide sind diese Verhältnisse gut studiert. Es hat sich ergeben, daß entgegengesetzt geladene Kolloide einander ausfällen, daß aber diese Fällung nur bei einem Optimum der Konzentrationen eintritt. Für die Fällungsreaktionen zwischen Emulsionskolloiden und je einem Emulsions- und Suspensionskolloid liegen die Verhältnisse ähnlich, aber weniger durchsichtig, zum Teil deswegen, weil die Fällungsoptima durch Art und Konzentration der anwesenden Salze nach der einen oder anderen Richtung verschoben werden.

Die Säfte des Körpers sind außerordentlich reich an Kolloiden der zweiten Gruppe und enthalten unlösliche und schwer lösliche Stoffe in Konzentrationen gelöst, die in Wasser nicht möglich sind. Daß diese abnorme Löslichkeit durch die Anwesenheit von Kolloiden bedingt ist, läßt sich leicht in Reagenzglasversuchen zeigen und ist auch für viele dieser Stoffe (Cholesterin — Overton, Kalziumkarbonat und -phosphat — Pauli, Harnsäure — G. Klemperer etc.) exakt nachgewiesen. Es liegt nun außerordentlich nahe, das Ausfallen dieser Stoffe, das die erste Etappe der Konkrementbildung ist, auf eine Aenderung in dem Zustand der die Lösung bedingenden Kolloide zurückzuführen.

Diesen Verhältnissen bin ich zuerst mit Lösungen von Stoffen, wie sie in Gallensteinen zu finden sind, nachgegangen. Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildeten Beobachtungen von E. Gérard und S. P. Cramer, die fanden, daß Galle und Lösungen von gallensauren Alkalien und Cholesterin, mit Typhus- und Kolibakterien geimpft, Cholesterin (bei Gebrauch von Galle auch Bilirubin, Phosphate und Karbonate der Erdalkalien) ausfallen ließen. Die Erklärung, die die Autoren für diese Erscheinung gaben, erschien nicht plausibel. Eine frühere Beobachtung von Naunyn, daß Eiereiweißlösung die Entstehung von Bilirubinniederschlägen befördert, führte dazu, diese Fällung auf Kolloidreaktionen zu beziehen. Die Galle ist eine außerordentlich komplizierte Lösung von Elektrolyten und zahlreichen Kolloiden (Lecithin, Cholesterin, Mucin, Gallenfarbstoff, gallensauren Alkalien und Seifen). Alle diese Kolloide haben, wie ich aus ihrem Verhalten bei Fällungen schloß und wie H. Iscovesco auch durch Kataphorese findet, eine negativ elektrische Ladung.

Ein Einsturz dieses kunstvollen Systems, das auch noch andere schwerlösliche Stoffe, z. B. Kalkseifen, in Lösung zu halten vermag, könnte erfolgen durch höhere Elektrolytkonzentrationen, die aber unter den Verhältnissen der Gallenwege kaum in Frage kommen, oder durch Reaktionen mit anderen Kolloiden. Als solches kommt das Eiweiß in Betracht, das (aus den Körpersäften oder den Zellen stammend) bei Entzündungsprozessen in der Galle nachgewiesen ist (L. Brauer) und bei dem steinbildenden Katarrh Naunyns auftreten muß. Daß auch ohne

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft in Göttingen am 2. Dezember 1909.

entzündliche Erscheinungen Konkretmentbildung in den Gallenwegen stattfindet, (L. Aschoff), soll und kann von mir nicht bestritten werden. Es müßte dann, auch ohne Katarrh, etwa an besonders disponierten Stellen, den Luschkaschen Gängen, eine Epitheldesquamation eintreten können, die die nötige Eiweißkonzentration liefert. Das Eiweiß wird nun besonders dann mit den negativen Kolloiden unter Niederschlagsbildung reagieren können, wenn es selbst eine positive Ladung besitzt. Durch Versuche von Pauli, Billitzer und J. Loeb ist gezeigt worden, daß Erdalkalisalze die undialysierten natürlichen Eiweißlösungen positiv laden, indem die Salze durch Reaktion mit dem Phosphat und Bikarbonat der Eiweißlösungen das Auftreten von Wasserstoffionen bedingen. Da die Galle Erdalkalisalze enthält, so sind die Bedingungen für diese Reaktionen gegeben. In Uebereinstimmung mit der Beobachtung von Naunyn konnte ich in meinen Versuchen durch Eiweißlösungen ein Ausfallen von Cholesterin und Bilirubin aus ihren Lösungen erzielen. Diese Reaktionen zwischen den Kolloiden führen also zu einem Niederschlag von Cholesterin, Bilirubin und Eiweiß (Eiweißflocke Naunyns), die Reaktionen der löslichen Calcium- und Magnesiumsalze der Galle mit den Phosphaten und Karbonaten des Eiweißes, nach der Fällung der Kolloide, zum Ausfallen der kohlensauren und phosphorsauren Erdalkalien, sodaß das Auftreten sämtlicher Bestandteile der Gallenniederschläge eine einheitliche Erklärung findet. Wie Eiweiß wirken Bakterienaufschwemmungen, denen kolloidaler Charakter zukommt (Bechhold, W. Biltz, Victor Henri u. a.).

Diese Deutung der Vorgänge in der Galle hat den Widerspruch Bacmeisters erfahren, der die Versuche von Gérard und Cramer bestätigen konnte und außerdem fand, „daß der Ausfall des Cholesterins durch Anwesenheit protoplasmatischer Substanzen, besonders durch die Epithelien der Gallenblasenschleimhaut, beschleunigt und intensiver gestaltet wird“. Da einige von mir an anderer Stelle als unzureichend charakterisierte Versuche Bacmeisters (Zusatz von Ascites etc. zur Galle) keine Niederschläge ergaben, glaubt Bacmeister die kolloidchemischen Anschauungen ablehnen zu dürfen und begnügt sich damit, u. a. von einer fermentativen Wirkung zu sprechen, obwohl in seinen fraktioniert sterilisierten Flüssigkeiten von Fermentwirkung wohl nicht mehr die Rede sein dürfte. Schon aus den obigen einleitenden Bemerkungen geht hervor, daß die Reaktionen zwischen Kolloiden nicht so einfach liegen, daß bei einem beliebigen Zusammenschütten zweier kolloidaler Lösungen wie Galle und Ascites unbedingt eine Fällung erfolgen muß. Bacmeisters Experimente mit Zusatz von Epithelien zur Galle sind eine sehr schöne Ergänzung meiner eigenen Versuche und lassen eine andere Deutung als die von mir gegebene nicht zu.<sup>1)</sup>

Bei Ausdehnung dieser Versuche auf die Niederschlagsbildung in den Urinen fanden sich in der Literatur bereits einige entsprechende Arbeiten, insbesondere die von G. Klempner, der fand, daß Kolloide Harnsäure in Lösung zu halten vermögen und die hohe Löslichkeit der Harnsäure im Urin auf das seiner Meinung nach kolloidale Urochrom zurückführte. Das Urochrom verhält sich aber bei der Dialyse und gegenüber der Goldlösung nicht wie ein Kolloid. Ueber die Natur der Harnkolloide sind unsere Kenntnisse noch nicht völlig geklärt. Der Harn enthält kolloidale stickstoffhaltige Kohlehydrate (Landwehr, Baisch, Salkowski), und Untersuchungen aus dem Institute Hofmeisters haben als einen Hauptbestandteil der adialysablen Substanzen des Harns Nukleinsäure und Chondroitinschwefelsäure ergeben. Das

Verhalten des Harns und der nach verschiedenen Methoden dargestellten Kolloide gegenüber der Goldlösung habe ich mit Herrn O. Rosenbach studiert und gefunden, daß der Harn Schutzkolloide enthält und daß die chemischen und besonders die physikalischen Eigenschaften mit denen der Nukleinsäuren weitgehend übereinstimmen.

Sodann habe ich das Verhältnis dieser Schutzkolloide zur Lösungsfähigkeit der Urine für Harnsäure und harnsaure Salze untersucht an solchen Harnen, die einen Niederschlag dieser Stoffe enthielten. Alltägliche Beobachtungen zeigen, daß das Ausfallen und Gelöstbleiben der Harnsäure im Urin abhängig ist von Temperatur und Azidität, aber von diesen beiden Bedingungen nicht allein beherrscht wird. Wenn man nämlich das Sedimentum lateritium eines Urins durch Kochen löst und die Probe wieder auf die Ausgangstemperatur abkühlt, so fällt in einem Teile der Fälle der Niederschlag aus, in dem größeren aber bleibt er verschieden lange Zeit (bis zu drei Tagen) gelöst. Ich habe 75 Urine mit Sedimentum lateritium auf ihre Kolloidverhältnisse untersucht und in sehr guter Uebereinstimmung gefunden, daß die Urine, die das Sediment während des Abkühlens oder unmittelbar nachher wieder ausfallen lassen, durch das Kochen keine Zunahme ihrer Schutzwirkung erfahren hatten, während die anderen Urine, die klar blieben, eine höhere Goldzahl aufwiesen. Diese Versuche demonstrieren mit großer Deutlichkeit eine Beziehung zwischen Kolloidzustand und Harnsäurelösungsvermögen und zeigen zugleich, daß in vielen Harnen die Kolloidstoffe in so grober (aber durch Kochen reversibler) Aufteilung enthalten sind, daß sie der Goldlösung und der Lösung von harnsaurem Salz einen schlechten Schutz bieten.

Die Gründe für eine derartige beginnende Fällung der Kolloide können gewiß verschiedenartig sein. Zu einer Vorstellung für einen wirksamen Mechanismus, der zwar eine große Wahrscheinlichkeit zukommt, eine präzise experimentelle Bestätigung aber bisher fehlt, gelangen wir, wenn wir berücksichtigen, daß die Nukleinsäuren eiweißfällende Stoffe sind und die Eigenschaft haben, Harnsäure in Lösung zu halten. Es könnten also unter bestimmten Konzentrations- und Aziditätsverhältnissen die Nukleinsäuren mit Eiweiß so reagieren, daß eine Fällung dieser beiden Kolloide durcheinander erfolgt und dadurch der Harnsäure ihre Löslichkeitsbedingung entzogen wird. Dieser Modus würde den Vorgängen, die zur Niederschlagsbildung in der Galle führen, offenbar sehr nahe stehen.

In einem Falle von myeloischer Leukämie ist es mir gelungen nachzuweisen, daß Harnsäurelösungsvermögen und Schutzwirkung des Urins auch quantitativ parallel gingen, während in einem anderen Falle eine so gute Uebereinstimmung nicht vorhanden war, weil eben noch andere Faktoren, insbesondere die Azidität, die in diesem Falle nicht so konstant war, eine Rolle spielen.

Zu einer klaren Einsicht in diese Verhältnisse gehört noch eine Prüfung der Frage, ob die Harnsäure selbst im Urin in kolloidaler Form gelöst ist. Da die Harnsäure aus dem Harn gut dialysiert, so muß sich ein Teil in echter Lösung befinden. Es könnte aber sein, daß beide Lösungszustände nebeneinander und in einem Gleichgewicht bestehen, sodaß bei der Dialyse der kolloidal gelöste Anteil allmählich in elektrolytische Lösung überginge. Eine Entscheidung dieser Frage ist möglich mit Hilfe der Kompensationsmethode von Michaelis und Rona, bei der der Urin gegen eine Harnsäurelösung derselben Konzentration dialysiert. Mit diesem Verfahren konnte ich feststellen, daß im normalen Urin die gesamte Harnsäure sich im Zustande der echten Lösung befindet.

Der Harn ist nun nicht nur für die Harnsäure eine weit über die Lösungsverhältnisse des Wassers konzentrierte Lösung. Ebenso liegen die Bedingungen für das Calciumoxalat und die Karbonate und Phosphate der alkalischen Erden. Hier ist mein Versuchsmaterial noch nicht groß genug, um die quantitativen Beziehungen zu erkennen. Es läßt sich aber in einem sehr einfachen Versuche (Demonstration) zeigen, daß auch hier den Kolloiden eine wesentliche Bedeutung zukommt. Wenn man die Ionen des Urins zu wasserlöslichen Salzen gruppiert und

<sup>1)</sup> O. Porges und E. Neubauer kommen, anscheinend ohne Kenntnis meiner Arbeit (Deutsches Archiv für klinische Medizin 1907, Bd. 92), bei ihren physikalisch-chemischen Untersuchungen über das Lezithin und Cholesterin zu denselben Anschauungen. „Die Fällbarkeit des Cholesterins ist für die Entstehung der Cholesterinkonglomerate im Organismus von Interesse. Bemerkenswert ist namentlich die Bildung der Eiweiß-Cholesterinniederschläge, deren Entstehung im Organismus nur an die Neutralisierung des in den Gewebssäften vorhandenen Alkalis gebunden wäre.“ (Biochemische Zeitschrift 1908, Bd. 7, H. 152.) Ich hoffe, daß die Uebereinstimmung dieser Autoren mit mir die Zweifel, die Aschoff und Bacmeister (Die Cholelithiasis, Jena 1909, S. 36) an der Richtigkeit meiner chemischen Ausführungen haben, beheben wird.

die klaren Lösungen in Konzentrationen, wie sie dem Urin entsprechen, zusammengießt, so tritt meistens sofort eine dichte Trübung ein, die sich bald zu einem groben Niederschlag absetzt. Bringt man aber dieselben Salzlösungen in derselben Konzentration in eine dünne Gelatinelösung, so bleibt die Lösung klar, oder die Trübung ist weit geringer und setzt nur sehr langsam ab.

Man erkennt leicht, daß hier Beziehungen zur Phosphaturie und Oxalurie bestehen und zur Bildung von Konkrementen aus diesen Stoffen und besonders auch zur Verkalkung.

Es ist nachgewiesen, daß Blutserum weit mehr Calciumphosphat und -karbonat in Lösung halten kann, als der Wasserlöslichkeit dieser Salze entspricht (Pauli, Hofmeister). Diese abnorme Löslichkeit ist die Folge eines Kolloidschutzes, den das Eiweiß ausübt. Daß die Kalksalze sich hier in echter und nicht in kolloidaler Lösung befinden, ist nicht für das Blutserum, wohl aber für die Milch erwiesen (Michaelis und Rona). Die Stellen, an denen sich (pathologische) Kalkablagerungen bilden, müssen also eine Veränderung ihres Kolloidzustandes erfahren haben. Solche Veränderungen sind uns sehr wohl bekannt, es ist z. B. in Lymphdrüsen, die der Verkalkung anheimfallen, die Verkäsung, d. h. eine Kolloidfällung, und an anderen Stellen, z. B. der Gefäßwand, die Verfettung. Die Verfettung, das Sichtbarwerden der Lipoidsubstanzen, ist eine Entmischung, also ebenfalls eine Kolloidfällung. Es ist anerkannt, daß die Myelinformationen gefällte Kolloide sind.

Diese Zustandsänderung der Kolloide kann zur Folge haben, daß die Löslichkeitsbedingungen in den veränderten Bezirken normal werden, also die des Wassers, und die schwerlöslichen Salze ausfallen. Die Menge der anwesenden Salze ist aber zu gering, um eine Verkalkung zu ergeben. Durch das Unlöslichwerden der Kalksalze werden aber die osmotischen Verhältnisse des veränderten Bezirks zu den umspülenden Säften gestört, sodaß immer von neuem Calciumphosphat und -karbonat hineindiffundiert und ausfällt. Diese Bezirke werden also so lange als Kondensatoren wirken und unlösliche Kalkverbindungen aufspeichern können, als die Möglichkeit einer Diffusion besteht.

Diese Vorstellung des Verkalkungsprozesses, die aus den Ergebnissen meiner Versuche folgt und selbst einer experimentellen Prüfung zugänglich sein wird, scheint mir die einfachste Erklärung zu bieten.

Auch wenn wir bei der Bildung der zu Konkrementen führenden Niederschläge und der Verkalkungen die Wichtigkeit mehrerer Faktoren, wie z. B. der Konzentration und der Reaktion, betonen, geht doch aus diesen Versuchen und Ausführungen die dominierende Bedeutung der Kolloide hervor.

**Zusammenfassung.** Die kolloidale Beschaffenheit der Zellen und Säfte des Organismus bedingt die abnorme Löslichkeit in Wasser schwer löslicher Stoffe (Cholesterin, Phosphate und Karbonate der alkalischen Erden, Harnsäure, oxalsaurer Kalk u. a.). Eine Dekomposition der kolloidalen Lösung verändert die Löslichkeitsbedingungen und führt zu Niederschlägen. Eine derartige Dekomposition kann dadurch eintreten, daß die Kolloide mit anderen (entgegengesetzt geladenen) Kolloiden unter Fällung reagieren (Cholesterin-Eiweiß, Bilirubin-Eiweiß und vermutlich Eiweiß-Nukleinsäuren). Diese Fällungsprodukte bilden bei entsprechender Beschaffenheit der Stoffe (Cholesterin, Bilirubin) die eine Gruppe konkrementfähiger Niederschläge. Eine zweite Gruppe entsteht dadurch, daß nach Eintritt derartiger und anderer Kolloidfällungen (Verkäsung, Verfettung) der Kolloidschutz für schwerlösliche Salze abnimmt. Bilden sich also z. B. in einer verkästen Drüse Kalkniederschläge, so werden von den umspülenden Flüssigkeiten solange Kalksalze hineindiffundieren und immer wieder ausfallen, als die Möglichkeit eines osmotischen Austausches besteht. Im Organismus wirken Bezirke mit verschlechterten Löslichkeitsverhältnissen wie Kondensatoren.