

Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales, Université de Montréal, Montreal  
Canada (Direktor: Prof. Dr. HANS SELYE)

## Schutzwirkung der Hypophysektomie gegenüber der sogenannten „dystrophischen Gewebsverkalkung“\*

Von

HANS SELYE, N. PADMANABHAN und JOHN T. WALSH

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. August 1961)

Schon seit VIRCHOW ist es üblich, zwei Arten pathologischer Gewebsverkalkung prinzipiell zu unterscheiden, nämlich die metastatischen und die dystrophischen; die ersteren sollen darauf beruhen, daß den Geweben zuviel Kalk angeboten wird (erhöhte Zufuhr aus Nahrung oder Skeletdepots, verminderte Ausscheidung), während die letzteren angeblich durch rein lokale Gewebsschädigungen bei normalem Kalkangebot entstehen. In der Praxis ist jedoch eine derartig scharfe Trennung der zwei Verkalkungsformen nicht immer leicht durchzuführen, da gewöhnlich sowohl lokale als auch systemische Faktoren den Verkalkungsvorgang beeinflussen.

Wenn z. B. durch Überdosierung mit Nebenschilddrüsenhormon, Hypervitaminose D oder zerstörende Knochenentumoren aus dem Skelet ein Überschuß von Calcium frei wird und sich in Weichteile ablagert, spricht man von metastatischer Verkalkung, obwohl die von Fall zu Fall so sehr verschiedene Lokalisation der Kalkablagerungen selbst hier von lokalen, prädisponierendem Faktoren abhängen muß. Andererseits kann eine lokale Gewebsschädigung (z. B. ein Niereninfarkt oder ein Muskeltrauma) wohl bei normalem Kalkangebot und Blutkalkspiegel eine örtliche Verkalkung hervorrufen, dies ist jedoch keineswegs bei allen Individuen der Fall; wir können daher auch bei derartigen, anscheinend rein dystrophischen Verkalkungen die Mitbeteiligung individuell variabler, systemischer Stoffwechselfaktoren nicht außer acht lassen.

Klassische Beispiele zweifellos rein dystrophischer Gewebsverkalkungen (bei denen die Mitbeteiligung systemischer Faktoren mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann), liefert uns die menschliche Pathologie wohl kaum jemals, weil alle die individuell variablen Faktoren des Gesamtkalkstoffwechsels, die den Herd beeinflussen könnten, geradezu unübersehbar sind. Aber selbst das geplante, an gesunden, genetisch homogenen Tieren ausgeführte Experiment kann nur schwer derartige Krankheitsmodelle schaffen, weil wir von keinem chemischen oder physikalischen Agens, das in irgendeinem Organ zur selektiven Kalkablagerung führt, mit Sicherheit behaupten können, daß seine Wirkungen auf den Gesamtorganismus hierbei nicht ebenfalls mitbeteiligt sind. Die durch spezifische Nierengifte (Quecksilber, Uranium usw.) hervorgerufene Nephrocalcinose wurde oft als Beispiel einer rein dystrophischen Verkalkung zur Analyse dieses Phänomens bedenkenlos angewendet, obwohl derartige Stoffe den Gesamtkalkstoffwechsel (und

\* Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe der „Office of the Surgeon General, U.S. Army Medical and Research Command, Contract No. DA-49-193-MD-2039“ und der „National Institutes of Health, U.S. Public Health Service (Grants Nos. A-1641, B-2037 and H-6182)“ ausgeführt.

insbesondere den der Knochen) mit beeinflussen und gerade durch ihre toxische Wirkung auf die Niere zu einer sekundären Nebenschilddrüsenhormonausschüttung führen können. Derartige Bedenken erscheinen uns um so mehr gerechtfertigt, da ja nicht jede Art von Nierenschädigung, selbst wenn sie Nekrose erzeugt, zur Nierenverkalkung führt. Außerdem ist es unmöglich, die unspezifische, lokal verkalkungsfördernde Wirkung der angeblich „Dystrophie erzeugenden“ Agentien als solche zu identifizieren, wenn wir Stoffe benutzen, die nur in besonders prädisponierten Organen Kalk ablagern. Wenn z.B. eine Niere nach Abbindung ihrer Arterie verkalkt, kann dies wohl kaum einer unspezifischen Gewebsbeschädigung (oder „Dystrophie“) erzeugenden Wirkung der Anämie zugeschrieben werden, da anämische Nekrosen in anderen Organen nicht notwendigerweise dieselbe Wirkung ausüben. Es wäre allerdings ebenso falsch, die besonderen chemischen Verhältnisse im Nierenparenchym (z.B. seine Enzymsysteme) hier ausschließlich zu beschuldigen, da ja nicht alle Nierennekrosen Verkalkungen aufweisen, während anämische Nekrosen in anderen Geweben gelegentlich auch zur Kalkablagerung führen.

Vielelleicht die größte Schwierigkeit, die der Analyse der dystrophischen Verkalkung im Wege steht, ist unsere Unfähigkeit, die Art dieser zweifellos besonderen „Schädigung“ oder „Dystrophie“ zu charakterisieren, die zur Erzeugung einer lokalen Kalkausfällung erforderlich ist. Wenn wir ein Phänomen schlechtweg einer Schädigung oder Dystrophie zuschreiben, drücken wir damit notwendigerweise aus, daß wir sie als unspezifisch betrachten. Die Kalkablagerung in Weichteile ist jedoch kaum jemals ein unspezifisches Phänomen.

Zur Klärung der vielfältigen lokalen und systemischen Faktoren, die den Verlauf einer wenigstens ganz prädominant lokal ausgelösten Gewebsverkalkung beeinflussen können, fahndeten wir nach einem Stoff, der schon in sehr kleinen Mengen, wo immer in den Organismus eingebracht, ohne nachweisbare Zeichen einer örtlichen oder allgemeinen Schädigung lokale Gewebsverkalkung hervorruft. Zu diesem Zwecke eignete sich das Kaliumpermanganat unter allen den von uns untersuchten Stoffen am besten. Hier möchten wir darüber berichten, wie durch kleinste Mengen von Kaliumpermanganat in der Subcutis der Ratte eine immer gleichmäßig reproduzierbare „Kalkquaddel“ durch verschiedene systemische Eingriffe beeinflußt werden kann.

### Material und Methodik

Sechzig weibliche Albinoratten der Zucht Holtzman (Madison, Wisconsin, USA) mit einem mittleren Anfangsgewicht von 99 g (95—105 g) wurden in sechs gleiche Gruppen eingeteilt und, wie in der Tabelle angedeutet, behandelt.

Die *Hypophysektomien* und *Scheinhypophysektomien* (Freilegung und Berührung der Hypophyse, ohne sie zu entfernen) führten wir mit der parapharyngealen Methode (COLLIP, SELYE u. THOMSON) aus. Zur *Parathyreoidektomie* wurden die Nebenschilddrüsen bei leichter Äthernarkose unter Kontrolle mit der Binokularlupe freigelegt und mit Hilfe eines sehr feinspitzigen Thermokauters zerstört. Die entsprechende *Scheinparathyreidektomie* bestand darin, daß wir in ähnlicher Weise die Vorderfläche der Trachea kauterisierten. Da Ratten bei normaler Ernährung nach Parathyreidektomie keine Tetanie aufweisen, wurde den Tieren eine Stunde vor Versuchsschluß 2 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in 2 ml Wasser durch die Schlundsonde zugeführt; bei den parathyreidektomierten Ratten rief diese Belastung einen schweren, akuten Tetanieanfall hervor, während sie die anderen Tiere unbeeinflußt ließ. Obwohl man mit der Binocularlupe die Vollständigkeit der Nebenschilddrüsenzerstörung direkt kontrollieren

kann, war der Ausgang dieser Funktionsprüfung doch ein willkommener weiterer Beweis dafür, daß der chirurgische Eingriff tatsächlich eine latente Tetanie hervorrief, und daß keine unserer Ratten ektopische, akzessorische Nebenschilddrüsen besitzen.

Da sonst unbehandelte, hypophysektomierte Tiere sehr stressemmpfindlich sind, behandelten wir sie täglich mit 100 µg *Triamcinolone* („Aristocort“, Lederle) in 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser subcutan. Um die Versuchsbedingungen vergleichbar zu machen, bekamen jedoch auch alle anderen operierten Tiere dieselbe Triamcinolonebehandlung.

Schließlich mußten wir noch daran denken, daß die *Stresswirkung* unserer Operationen die Resultate beeinflussen könnten; gerade deshalb wurden die Scheinhypophysektomien und Scheinparathyreoidektomien ausgeführt. Man könnte jedoch annehmen, daß derartige Scheinoperationen weniger Stress erzeugen als die tatsächliche Entfernung der Hypophyse oder Nebenschilddrüse; es wurde daher bei einer letzten Kontrollgruppe ein sehr schwerer Stresszustand dadurch erzeugt, daß die Tiere mittels einer bereits früher beschriebenen Technik (SELYE 1960) am ersten und dritten Versuchstage während je 17 Std auf Bretter gefesselt wurden.

Es ist bekannt, daß die hormonalen Mängelscheinungen nach Hypophysektomie und Parathyreoidektomie sich nicht durchweg sofort ausbilden. Deshalb injizierten wir das zur Erzeugung von lokalen Verkalkungen benutzte KMnO<sub>4</sub> (100 µg in 0,2 cm<sup>3</sup> Wasser subcutan unter die geschorene Rückenhaut), am dritten Tag (in der Thoraxregion) und wieder am fünften Tag (in der Lendengegend).

Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere ausschließlich mit Purina Fox Chow (Purina Co. of Canada) ernährt, und am zehnten Tag töteten wir sie mit Chloroform. An der Unterfläche der abgetragenen Rückenhaut konnte man zu dieser Zeit schneeweisse „Kalkquaddeln“ leicht schon mit dem bloßen Auge wahrnehmen. Da diese Quaddeln scharf umschrieben waren, konnte die Ausdehnung der Verkalkung dadurch quantitativ ausgedrückt werden, daß wir den mittleren Durchmesser ( $\pm$  Standardfehler) bestimmten. Die entsprechenden Resultate der am dritten und fünften Tag ausgeführten Injektionen sind in der Tabelle registriert.

Zur histologischen Untersuchung wurden die verkalkten Hautregionen in Alkohol-Formol (8 Teile absoluter Alkohol, 2 Teile 10% Formalin) fixiert und an Paraffinschnitten mit der v. Kóssa-Methode gefärbt.

### Versuchsergebnisse

Während der ersten 24 Std nach jeder der KMnO<sub>4</sub>-Injektionen bildeten sich bei den Kontrolltieren (Gruppe 1) leichte, lokale Entzündungserscheinungen mit Ödem aus, die bei allen mit Triamcinolone behandelten (Gruppe 2—5) oder dem Stress der Fesselung ausgesetzten (Gruppe 6) Ratten fehlten. Dieser Unterschied ist zweifellos der antiphlogistischen Wirkung des Triamcinolones bzw. der endogen unter dem Einfluß der Fesselung sezernierten Glucocorticoide zuzuschreiben. Die Verkalkung selbst wurde jedoch durch diesen antiphlogistischen Effekt nicht beeinflußt. Mit Ausnahme der wirklich hypophysektomierten Ratten (Gruppe 3) waren schon während des Lebens bei allen Tieren subcutane Kalkablagerungen am Orte der KMnO<sub>4</sub>-Injektionen als weißlich verfärbte, durch die Haut durchschimmernde, rundliche Platten sichtbar. Nach der Autopsie war jedoch die Verkalkung an der Unterfläche der abgetragenen Rückenhaut noch viel deutlicher nachweisbar (Abb. 1).

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, rief das am dritten Tage zugeführte KMnO<sub>4</sub> bei den Tieren aller Gruppen lokale Verkalkungen hervor; bei den hypophysektomierten Ratten waren diese nur statistisch unsignifikant kleiner, jedoch viel unregelmäßiger ausgebildet als bei den anderen. Am fünften Tag zugeführt, rief dieselbe Menge von KMnO<sub>4</sub> bei den hypophysektomierten Ratten überhaupt keine subcutane Kalkablagerung hervor, während die Kalkquaddeln bei den Tieren

aller anderen Gruppen etwa ebenso stark ausgebildet waren, wie nach Injektion am dritten Tag. Daß die weißen Quaddeln tatsächlich Kalk enthielten, konnte

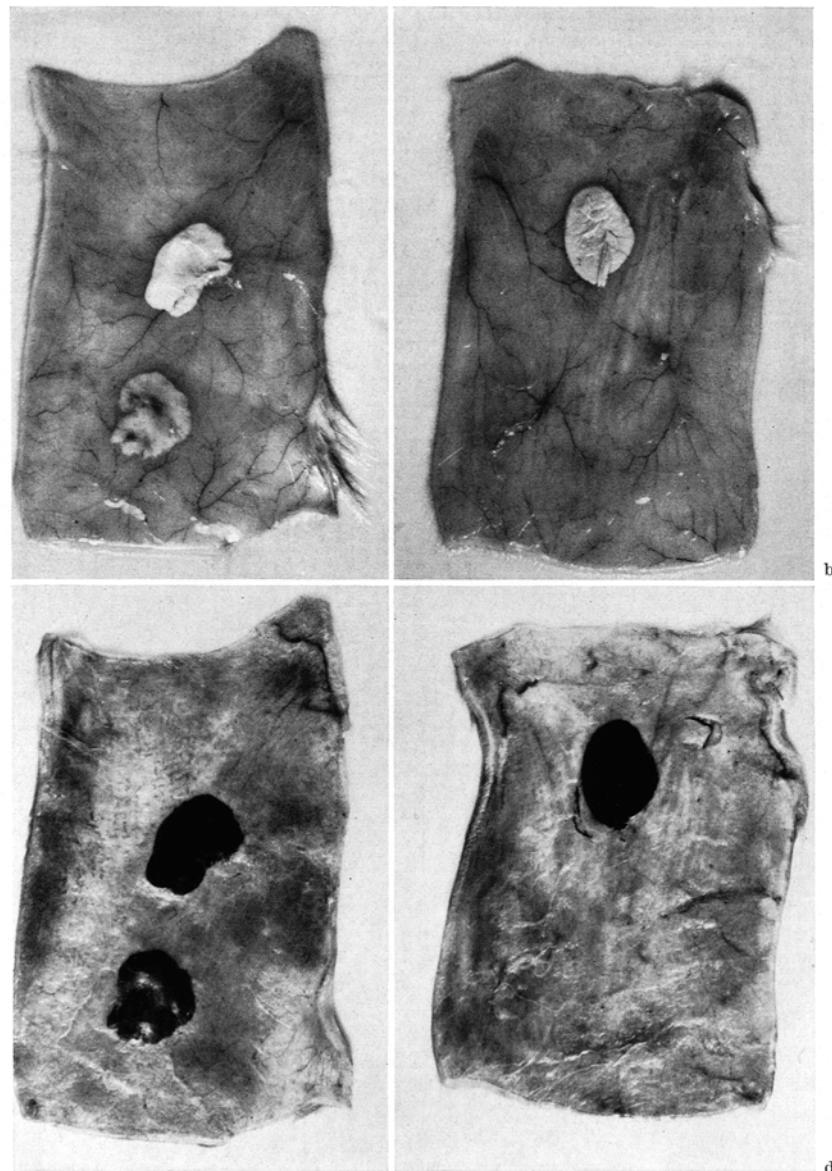


Abb. 1a—d. Hautlappen von der Subcutis betrachtet. a u. c Zwei Kalkquaddeln bei einem scheinhypophysektomierten „Kontrolltier“. Die kraniale Quaddel entspricht der  $KMnO_4$ -Injektion am dritten, die caudale der am fünften Tage. b u. d Entsprechender Hautlappen einer hypophysektomierten Ratte, bei der nur die am fünften Tag verabreichte  $KMnO_4$ -Injektion eine Kalkquaddel hervorrief. a u. b Frische Präparate. c u. d Nach Entfettung und Kalkfärbung mit  $AgNO_3$ .

dadurch nachgewiesen werden, daß sie an den abgetragenen Hautlappen nach Entfettung und Färbung mit  $AgNO_3$  schwarz wurden (Abb. 1).

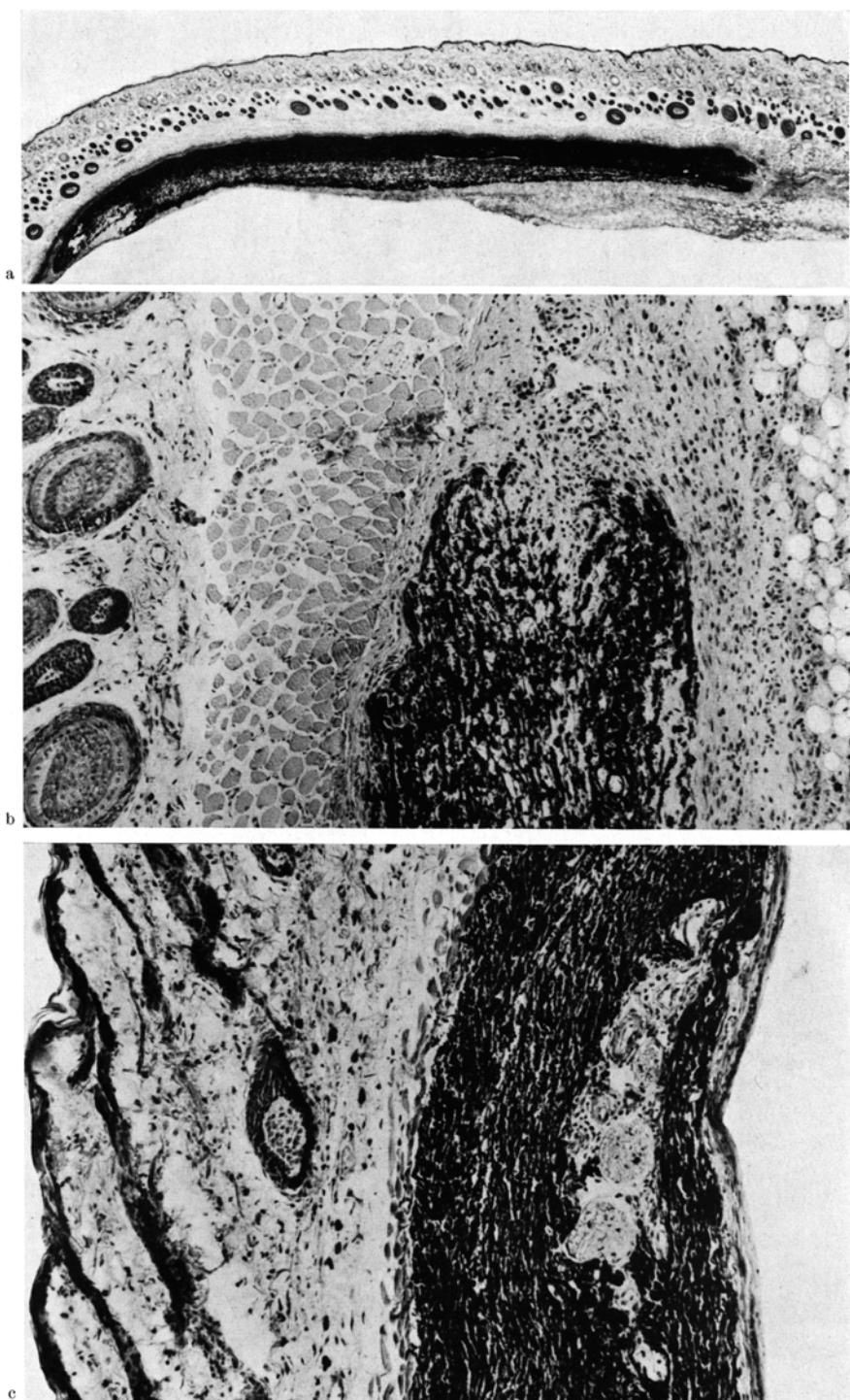


Abb. 2a—c. Histologische Charakteristika der typischen  $\text{KMnO}_4$ -Kalkquaddel einer sonst unbehandelten Kontrollratte. a Allgemeines Übersichtsbild, das die regelmäßige Lage und scharfe Umschrei-

Tabelle

Gruppe	Behandlung	Diameter der Kalkquaddel	
		3. Tag	5. Tag
1	Keine . . . . .	13,5 ± 0,54	12,2 ± 0,66
2	Scheinhypophysektomie + Triamcinolone . . . . .	10,3 ± 0,54	10,7 ± 0,42
3	Hypophysektomie + Triamcinolone . . . . .	8,9 ± 2,05	0
4	Scheinparathyreoidektomie + Triamcinolone . . . . .	13,2 ± 0,49	12,3 ± 0,45
5	Parathyreoreidoidektomie + Triamcinolone . . . . .	11,6 ± 0,34	11,2 ± 0,44
6	Fesselung . . . . .	13,1 ± 0,48	11,8 ± 0,4

Diese Resultate konnten auch histologisch an nach v. Kóssa gefärbten Schnitten bestätigt werden. Hier zeigte sich die Kalkablagerung in Form feiner Körnchen zwischen den Bindegewebsfasern, während eine entzündliche Reaktion zur Zeit der Autopsie schon fast vollständig fehlte. Die entsprechend mit  $\text{KMnO}_4$  behandelten Stellen, in denen die Kalkablagerung durch Hypophysektomie unterdrückt wurde, zeigten überhaupt keine histologisch nachweisbaren Zeichen einer Gewebsveränderung, insbesondere sahen wir weder Verkalkung noch Entzündung oder Nekrose (Abb. 2).

Besonders bemerkenswert ist, daß wir bei einer Ratte der Gruppe 3 an der Stelle der am fünften Tag verabreichten  $\text{KMnO}_4$ -Injektion doch eine fast normal ausgebildete Kalkquaddel vorfanden. Gerade bei diesem — und nur bei diesem — Tier fanden wir jedoch bei der Nachprüfung mit der Binokularlupe ein kleines Stückchen zurückgebliebenen Vorderlappens hinter einem Knochensplitter des Sphenoids. Die Funktionstüchtigkeit dieses Hypophysenrestes zeigte sich übrigens auch dadurch, daß nur bei dieser Ratte die übliche hypophysoprive Atrophie der Ovarien, Schilddrüsen und Nebennieren fehlte. Der Fall wurde daher als eine akzidentell unvollständige Hypophysektomie aus der Tabelle ausgeschlossen.

Denselben Versuch wiederholten wir dann unter den gleichen Versuchsbedingungen, aber da die Ergebnisse im wesentlichen dieselben waren, wäre es überflüssig, ihn hier ausführlich zu beschreiben. Es sei bloß bemerkt, daß in dieser zweiten Versuchsserie selbst die Verkalkung der am dritten Tage erzeugten  $\text{KMnO}_4$ -Quaddel durch die Hypophysektomie signifikant ( $3,1 \pm 0,5$  nach Hypophysektomie;  $13,3 \pm 0,54$  bei den Kontrollen), wenn auch unvollständig, unterdrückt war.

### Diskussion

Es geht aus den hier beschriebenen Beobachtungen klar hervor, daß  $\text{KMnO}_4$ , subcutan verabreicht, schon bei sehr schwacher Dosierung regelmäßig eine lokale Bindegewebsverkalkung hervorruft. Es sei hinzugefügt, daß ausgedehnte Kalibrierungsversuche (die hier nicht im einzelnen beschrieben werden müssen) zeigten, daß sogar  $10 \mu\text{g}$  regelmäßig — und kleinere Dosen unregelmäßig — derartige lokale Gewebsverkalkungen bei der Ratte hervorrufen, ohne irgendwelche

bung der gesamten Quaddel veranschaulicht (v. Kóssa,  $10 \times$ ). b Der rechte Rand der oben abgebildeten Kalkquaddel bei stärkerer Vergrößerung. Die Kalkniederschläge sind entlang der Bindegewebsfasern angeordnet und die gesamte Quaddel durch eine bindegewebige Kapsel umhüllt, aber nennenswerte Anzeichen einer Entzündung fehlen (v. Kóssa,  $120 \times$ ). c Mittlerer Teil einer anderen Kalkquaddel zur Veranschaulichung der merkwürdigen Resistenz aller Gefäße und Nerven gegen die Verkalkung, obwohl sie vollkommen von verkalktem Bindegewebe umgeben sind (v. Kóssa,  $120 \times$ )

histologisch faßbare Zeichen einer nennenswerten lokalen Gewebsschädigung oder „Dystrophie“ zu erzeugen. Demgegenüber konnten wir in systematischen Versuchen mit den verschiedensten, in gleicher Weise verabreichten Entzündungserreger und Ätzstoffen (Crotonöl, Formalin, Kaolin,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{CrCl}_3$ , NaOH, HCl usw.) keine lokale Kalkablagerung erzeugen, ob diese Stoffe nun in unterschwelligen oder in entzündungs- und nekroseerzeugenden Mengen verabreicht wurden. Selbst die subcutane Injektion von Kalksalzen ( $\text{CaCl}_2$ , Ca-Gluconat, Ca-Aacetat) erzeugte bei entsprechender Dosierung niemals eine auch nur nahezu so starke lokale Verkalkung wie  $\text{KMnO}_4$ .

Aus diesen Versuchen darf wohl geschlossen werden, daß dem  $\text{KMnO}_4$  eine ziemlich spezifische, lokale, verkalkende Wirkung zukommt, und daß es nicht einfach durch die Erzeugung einer unspezifischen Gewebsschädigung oder Dystrophie wirkt. Im Gegenteil, die subcutane Injektion sehr hoher Dosen (mehrere Milligramm) von  $\text{KMnO}_4$  erzeugt wohl lokale Nekrosen und Abscesse, aber nur wenig oder gar keine Kalkablagerung. Damit erklärt sich vielleicht auch die Tatsache, daß, obwohl so viele Autoren die lokalen Wirkungen des  $\text{KMnO}_4$  untersucht haben (LANGECKER), seine spezifisch verkalkungsfördernde Wirkung nicht allgemein bekannt wurde. Es tritt ja die Verkalkung bei den üblichen starken Dosen gegenüber Nekrose- und Abscessbildung so sehr in den Hintergrund, daß sie kaum als eine spezifische Eigenschaft dieses Stoffes erfaßt werden könnte.

Die Tatsache, daß die Parathyreoidektomie trotz ihrer bekannt hypercalcämischen Wirkung die  $\text{KMnO}_4$ -bedingte lokale Gewebsverkalkung nicht verhindert, weist darauf hin, daß das  $\text{KMnO}_4$  anscheinend eine außerordentlich starke Gewebsavidität für Kalk hervorruft, die selbst bei Hypocalcämie dem Blute noch Kalk entziehen kann.

Daß Triamcinolone ebenfalls in dieser Beziehung unwirksam ist, liefert einen weiteren Beweis gegen die Annahme, daß es sich bei derartigen Verkalkungen bloß um Folgeerscheinungen unspezifischer Gewebsreaktionen handelt, da ja gerade das entzündliche Ödem, das sich sonst unmittelbar nach der  $\text{KMnO}_4$ -Injektion entwickelt, durch Triamcinolone unterdrückt wurde.

Besonders schwer zu erklären ist die außerordentlich starke Schutzwirkung der Hypophysektomie. Schon in früheren Versuchen sahen wir, daß die durch übermäßige orale Zufuhr von  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  hervorgerufene Nephrocalcinose durch Hypophysektomie verhindert werden kann (SELYE 1958). Die Hypophyse scheint auch für die Ausbildung calciphylaktischer Gewebsverkalkungen unentbehrlich zu sein. Ausrupfen der Haare sowie subcutane Injektionen von Eiklar oder  $\text{FeCl}_3$  erzeugen bei der sonst unbehandelten Ratte niemals lokale Gewebsverkalkungen. Sensibilisiert man jedoch die Tiere erst mit Dihydrotachysterin, so rufen all diese Agentien mächtige lokale Kalkablagerungen in der Form calciphylaktischer Quaddeln hervor. Diese Art der Gewebsverkalkung wird ebenfalls durch Hypophysektomie verhindert, aber nur, wenn der Gehirnanhang mehrere Tage vor der calciphylaktischen Provokation (Haarausrupfen, Eiklar- oder  $\text{FeCl}_3$ -Injektionen) entfernt wurde (SELYE u. JEAN). Sowohl bei der durch Phosphat hervorgerufenen Nephrocalcinose als auch bei den calciphylaktischen Reaktionen haben wir es jedoch mit komplexen, den gesamten Organismus beeinflussenden Verhältnissen zu tun, die durch Hypophysenhormone an den verschiedensten Punkten des Stoffwechselgeschehens beeinflußt werden könnten. Die Verhütung der normalerweise

durch  $\text{KMnO}_4$  erzeugten, rein lokalen Gewebsverkalkung durch Hypophysektomie stellt uns ein verhältnismäßig viel einfacheres Krankheitsmodell zur Erforschung der Beteiligung verschiedener Hypophysenhormone an der Gewebsverkalkung zur Verfügung.

Es bleibt fraglich, ob wir diese durch  $\text{KMnO}_4$  bedingte Bindegewebsverkalkungen als rein dystrophisch bezeichnen sollen, oder ob es nicht besser wäre, den Begriff der dystrophischen Verkalkung fallen zu lassen. Um eine metastatische Verkalkung handelt es sich hier sicher nicht — unter unseren Versuchsbedingungen konnte das  $\text{KMnO}_4$  weder Kalk von den Knochen freisetzen noch die Kalkausscheidung verhindern — aber von einer unspezifischen Gewebsdystrophie kann man angesichts der hochspezifischen Wirkung des  $\text{KMnO}_4$  wohl auch kaum sprechen. Es wäre vielleicht hinsichtlich dieser Beobachtungen richtiger, eine vorwiegend lokal bedingte (anstatt der dystrophischen) von der vorwiegend systemisch bedingten (oder metastatischen) Verkalkung zu unterscheiden.

### Zusammenfassung

Subcutane Injektion ganz geringer Mengen von  $\text{KMnO}_4$ , die keine wesentlichen Zeichen einer unspezifischen Gewebschädigung erzeugen, rufen bei der Ratte starke, lokale Kalkablagerungen im Bindegewebe hervor. Diese Verkalkungen werden durch Hypophysektomie verhindert, während Parathyreidektomie sie nicht verhüten kann.

Eine derartige Kalkablagerung kann weder als metastatisch noch im klassischen Sinne als dystrophisch bezeichnet werden: Sie beruht nicht auf Hypercalcämie (etwa durch Freisetzung von Kalk aus den Knochen oder Störung der Kalkausscheidung bedingt), aber sie ist auch nicht schlechthin auf eine „dystrophische“ Gewebschädigung zurückzuführen, da gerade die kleinen, hochwirksamen Dosen von  $\text{KMnO}_4$  keine Zeichen einer unspezifischen Gewebschädigung hervorrufen, während entzündungs- und nekroseerregende Stoffe keine Lokalverkalkung erzeugen. Auf Grund dieser Beobachtungen wird vorgeschlagen, den alten Begriff der dystrophischen Gewebsverkalkung fallen zu lassen und einfach von lokal bedingter Verkalkung zu sprechen, was eine spezifische Pathogenese nicht ausschließt.

### Summary

Subcutaneous injections of minute amounts of  $\text{KMnO}_4$ , which cause no significant signs of nonspecific tissue-damage, produce intense local connective-tissue calcification in the rat. The formation of these calcium deposits is inhibited by hypophysectomy but not by parathyroidectomy.

This form of calcification cannot be designated either as metastatic or, in the classical sense, as dystrophic: it is not due to hypercalcemia (e.g., owing to calcium liberation from the bones or inhibition of calcium excretion), but neither is it due to a simple nonspecific “dystrophic” tissue-damage, since highly calcifying, small doses of  $\text{KMnO}_4$  induce no demonstrable nonspecific tissue-damage, while compounds that produce much inflammation and necrosis cause no local calcification. On the basis of these observations it is proposed to drop the old concept of the dystrophic tissue-calcification and rather to speak merely of locally induced calcium deposition, which does not exclude a specific pathogenesis.

### Literatur

- COLLIP, J. B., H. SELYE u. D. L. THOMSON: Beiträge zur Kenntnis der Physiologie des Gehirn-anhanges. Virchows Arch. path. Anat. **290**, 23 (1933).
- LANGECKER, H.: Mangan. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, Teil 2, S. 1287. Berlin: Springer 1934.
- SELYE, H.: Schutzwirkung der Hypophysektomie gegenüber einer experimentellen Nephro-calcinose. Endokrinologie **35**, 193 (1958).
- Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Basel: Benno Schwabe & Co. 1960.
- Calciphylaxis. Chicago: The University of Chicago Press. 1962.
- , u. P. JEAN: Prevention of calciphylaxis by hypophysectomy. Endocrinology **69**, 986 1961.
- VIRCHOW, R.: Kalk-Metastasen. Arch. klin. Med. **8**, 103 (1855).

Professor Dr. HANS SELYE, Case Postale 6128  
Montreal, Canada