

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster in Westf.
(Direktor: Prof. Dr. W. GIESE)

Die calciphylaktische Pankreatitis

Von

GERHARD SEIFERT *

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. November 1964)

Die Pathogenese der Pankreatitis beim Hyperparathyreoidismus des Menschen bedarf noch der genauen Klärung [COPE u. Mitarb.; MIXTER u. Mitarb.; CREUTZFELDT (2); UEHLINGER (2 u. 3)]. Die Hypercalcämie spielt offensichtlich im Krankheitsablauf eine entscheidende Rolle, da sie zu Kalksteinbildungen in den Pankreasgängen mit Gangverlegungen und Sekretrückstauungen führen kann. Daß jedoch noch andere Faktoren bedeutsam sind, ergibt sich aus einer Analyse der bisher vorliegenden Beobachtungen. Danach können beim Hyperparathyreoidismus alle Formen der Pankreatitis (akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis, chronisch-rezidivierende Pankreatitis, chronische Pankreatitis) auftreten, wobei es in etwa 50 % dre Fälle zu Verkalkungen mit verschiedener Lokalisation (Pankreolithiasis, Parenchymverkalkungen) kommt.

Neue Gesichtspunkte zur Ätiologie und Pathogenese ergeben sich aus geweblichen Veränderungen bei der experimentellen Calciphylaxie nach SELYE.

Bei der Calciphylaxie nach SELYE kommt es zu einer selektiven Gewebsverkalkung infolge einer veränderten Reaktionsweise, die auf der Einwirkung zweier Substanzen („sensitizer“ und „challanger“) in einer kritischen Zeitperiode beruht. Einer der beiden Faktoren („sensitizer“ oder Sensibilisierungsfaktor) führt zur Calcium-Mobilisierung und Sensibilisierung (z.B. Vitamin D, Dihydrotachysterin), während es sich bei dem zweiten Faktor („challanger“ oder auslösender Faktor) um anorganische oder organische Stoffe (z.B. Eisensalze, Eigelb, Serotonin, Chondroitinschwefelsäure) handelt, die bei Verabreichung in der kritischen Zeitperiode in bestimmten Rezeptorgeweben eine Kalkaufnahme herbeiführen.

1962 wurde von SELYE sowie SELYE u. Mitarb. (1 u. 2) erstmals über calciphylaktische Pankreasveränderungen nach Einwirkung von Dihydrotachysterin und Eisen-Komplexverbindungen oder Albumen berichtet. Im Hinblick auf die noch ungeklärte Pathogenese der Pankreatitis beim menschlichen Hyperparathyreoidismus sollen in dieser Arbeit Befunde mitgeteilt werden, die bei der experimentellen calciphylaktischen Pankreatitis erhoben werden konnten. Das Ziel der Arbeit liegt darin, neben der formalen Pathogenese der Pankreasveränderungen die Beziehungen zu anderen Formen der Pankreatitis und die Wechselwirkungen zwischen Calciumstoffwechsel, Pankreasfunktion und Pankreatitisentstehung aufzuzeigen.

Untersuchungsgut und Methodik

134 Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts einer gewöhnlichen Zucht mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 110 g erhielten eine an Vitaminen, Eiweiß und Mineralien

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

reiche Standardkost sowie Trinkwasser ad libitum. Das Körpergewicht wurde täglich während der Versuchsdauer bestimmt. Die Sektion der Tiere erfolgte nach Chloroformnarkose. Fünf Versuchsgruppen wurden gebildet (s. Tabelle).

Tabelle. *Übersicht über die Versuchsanordnung*

Tiergruppe	Tierzahl	Versuchs-dauer Tage	Applizierte Substanzen*	
			„Sensitizer“ 1. Tag	„Challanger“ 2. Tag
I	40	3—18		Myofer, 1—1,5 ml intraperitoneal
II	30	2—18		Ferrum injectabile, „Vitis“, 1,5—2,5 ml intraperitoneal
III	40	2—18	A.T. 10, 2—3 ml oral	Hühneralbumen, 2 bis 2,5 ml einer 25% -Lösung intraperitoneal
IV	14	3—18		—
V	10	15	—	—

* A.T. 10 wurde freundlicherweise von den Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, Myofer von den Farbwirken Hoechst AG, Frankfurt-Hoechst und Ferrum injectabile „Vitis“ von der Vitis GmbH, Hösel, zur Verfügung gestellt.

Gruppe I: Am 1. Versuchstag wurde bei 40 Ratten pro Tier 2—3 ml A.T. 10® (ölige Lösung von kristallisiertem Dihydrotachysterin mit 1 mg Dihydrotachysterin/ml ölige Lösung) mit der Schlucksonde verabfolgt (vormittags und nachmittags je 1—1,5 ml). Am 2. Versuchstag wurde jedem Tier 1,5—2,5 ml Myofer® (Eisen-Dextran-Komplex-Lösung mit 50 mg komplex gebundenen dreiwertigen Eisen/ml-Lösung) intraperitoneal injiziert. Die Versuchsdauer betrug 3—18 Versuchstage.

Gruppe II: Am 1. Versuchstag wurden 30 Ratten in gleicher Weise wie in Gruppe I mit A.T. 10® vorbehandelt. Am 2. Versuchstag wurde pro Tier 1,5—2,5 ml Ferrum injectabile „Vitis“® (2 % ige Lösung eines standardisierten kolloidalen Ferrisaccharat-Komplexes mit 20mg elementarem Eisen/ml-Lösung) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden nach 2—18 Versuchstagen seziert.

Gruppe III: Bei 40 Ratten wurde am 1. Versuchstag A.T. 10® wie in Gruppe I appliziert. Am 2. Versuchstag erhielt jedes Tier eine intraperitoneale Injektion von 2—2,5 ml einer 25% igen Hühneralbumen-Lösung (Albumen ovi siccum pulv. subt. E. Merck AG, Darmstadt, gelöst in Aq. dest.). Die Versuchsdauer betrug 2—18 Tage.

Gruppe IV: 14 Ratten erhielten lediglich A.T. 10 wie in den anderen Gruppen verabfolgt, ohne daß am 2. Versuchstag ein „challanger“ injiziert wurde. Die Tiere wurden nach 3—10 Versuchstagen seziert.

Gruppe V: Kontrollgruppe mit 10 Ratten ohne Injektion eines „sensitizer“ oder „challanger“. Weitere Einzelheiten der Versuchsanordnung finden sich bei BARTH und STRACK.

Untersuchungsbefunde

1. Allgemeinreaktionen und makroskopische Befunde. In den Versuchsgруппen I—III kam es in den ersten Tagen nach intraperitonealer Injektion der auslösenden Substanzen zu schweren Allgemeinreaktionen. Die Tiere waren apathisch, hatten Durchfall und zeigten Freßunlust. Das Fell wurde struppig, und die Lidränder waren teilweise verklebt. Die allgemeine Gewichtsabnahme betrug bei einem Vergleich mit der Kontrollgruppe durchschnittlich 40 g und maximal bis zu 45 % des Ausgangsgewichtes. Diese Veränderungen waren im Stärkegrad

abhängig von der Injektionsdosis. Die höheren Dosierungen führten in der ersten Versuchswöche zu einer beträchtlichen Mortalität, so daß zur Erzielung einer längeren Versuchsdauer später die in der Tabelle angegebenen kleineren Dosen verwandt wurden. Am besten wurde von den drei Substanzen Hühneralbumen vertragen.

Die *makroskopischen* Veränderungen am Pankreas waren bei den Versuchsgruppen I—II, die Eisen-Komplex-Verbindungen erhalten hatten, weitgehend identisch (Abb. 1). Das Pankreas dieser Tiere zeigte in den ersten Versuchstagen

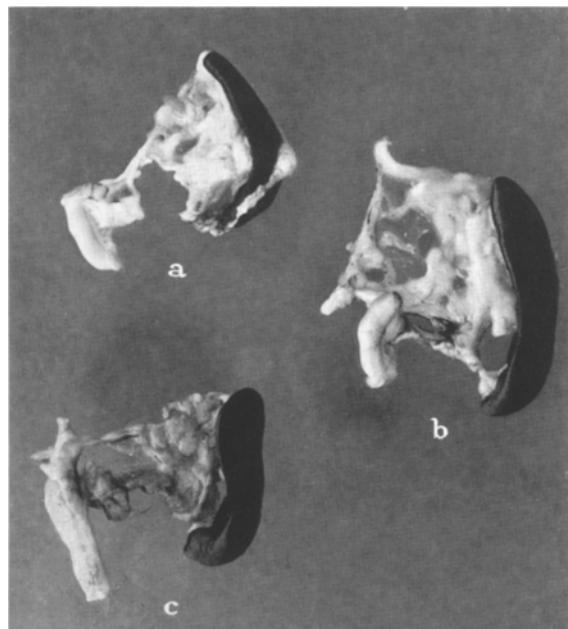


Abb. 1. Rattenpankreas mit angrenzendem Duodenum und Milz: *a* Kontrollgruppe, *b* Gruppe I (A.T. 10® und Myofer®) mit rostbrauner Drüsenvanhärtung, *c* Gruppe III (A.T. 10® und Albumen) mit grauweißer Pankreas-Schwellung und Drüsenvanhärtung

eine ödematöse Schwellung mit undeutlicher Läppchenzeichnung und ab Ende der 1. Versuchswöche eine zunehmende rostbraune Verfärbung, plumpe Verdickung und knotig-kreidige Verhärtung. Die Bauchspeicheldrüsen der Gruppe III (Hühneralbumen) waren dagegen durch eine mehr weiße Farbe, knotige Verhärtungen und Volumenzunahme sowie eine feinkrustige Auflagerung an der Oberfläche gekennzeichnet (Abb. 1).

Parallel mit diesen Befunden am Pankreas zeigte das Abdomen in allen drei Gruppen ausgedehnte Veränderungen. Es fanden sich teils noch Reste von Eiweißcoagula und weiße Verklebungen zwischen Peritoneum, Darmschlingen, Magen und Leber- sowie Milzkapsel (Gruppe III, Hühneralbumen), teils rostbraune Verfärbungen und gleichartige Peritonealreaktionen (Gruppe I und II, Eisen-Komplex-Verbindungen). Bei einzelnen Tieren waren an den Injektionsstellen Verkalkungen und nässende Ulcerationen entwickelt. Die Milz war in allen drei Versuchsgruppen deutlich vergrößert. Die Nieren waren weißlich geschwollen und zeigten auf der Schnittfläche eine Erweiterung des Nierenbeckens

und eine Verschmälerung der Nierenrinde. Auf weitere Veränderungen (Lymphknotenschwellungen, Speicheldrüsenvergrößerungen) soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

2. Pathohistologische Pankreasveränderungen. a) Gruppe I und II (A.T. 10 und Eisen-Komplex-Verbindungen): Die geweblichen Reaktionen im Pankreas sind nach intraperitonealer Applikation von Myofer (Gruppe I) oder Ferrum injectabile „Vitis“ (Gruppe II) weitgehend identisch, so daß eine zusammenfassende Schilderung der Pankreasveränderungen beider Gruppen erfolgen kann.

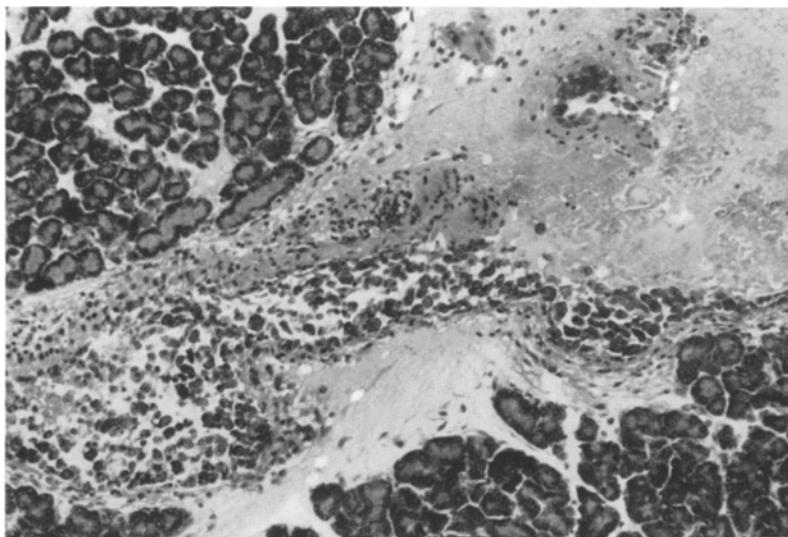


Abb. 2. Rattenpankreas (Gruppe II): Starkes interstitielles Ödem in den Randbezirken des Pankreas mit Einschluß resorbierter Eisen-Komplex-Verbindungen in Histiocyten. van Gieson. Vergr. 100fach

Im zeitlichen Ablauf und Schweregrad lassen sich drei Stadien unterscheiden.

In der *Initialphase*, die die ersten Versuchstage nach der Injektion der Eisen-Komplex-Verbindungen umfaßt, stehen interstitielle Veränderungen im Vordergrund, die in den Randbezirken der Bauchspeicheldrüse am stärksten ausgeprägt sind. Die geweblichen Reaktionen treten entlang den Resorptionswegen der injizierten Substanzen auf. Die an der Pankreasoberfläche angereicherten Eisen-Komplex-Verbindungen sind in das Cytoplasma mobilisierter Histiocyten und Makrophagen eingelagert (Abb. 2). Die gespeicherten Substanzen zeigen eine feinkörnige, bräunliche Pigmentierung und eine deutliche Tingierung sowohl bei der Berliner-Blau-Reaktion als auch bei der PAS-Reaktion. Die histiocytären Infiltrate sind gruppiert im ödematos aufgelockerten interstitiellen Bindegewebe angeordnet. Die Lymphgefäß, Blutcapillaren und kleinen Venen sind erweitert und enthalten in großer Menge resorbierte Eisen-Komplex-Verbindungen. Der lymphangische Transport ergibt sich auch aus der starken Ablagerung der injizierten Substanzen in den peripankreatischen Lymphknoten. Die Gefäßwand-endothelien sind geschwollen und haben teilweise feingranuläres Material aufgenommen. In kleineren Gefäßen finden sich fibrinoide Verquellungen der Gefäßwand, kleine Fibrinthromben oder herdförmige Eiseninkrustationen (Abb. 3). Stellenweise ist die Gefäßwand aufgelöst oder von zelligen Infiltraten aus Histio-

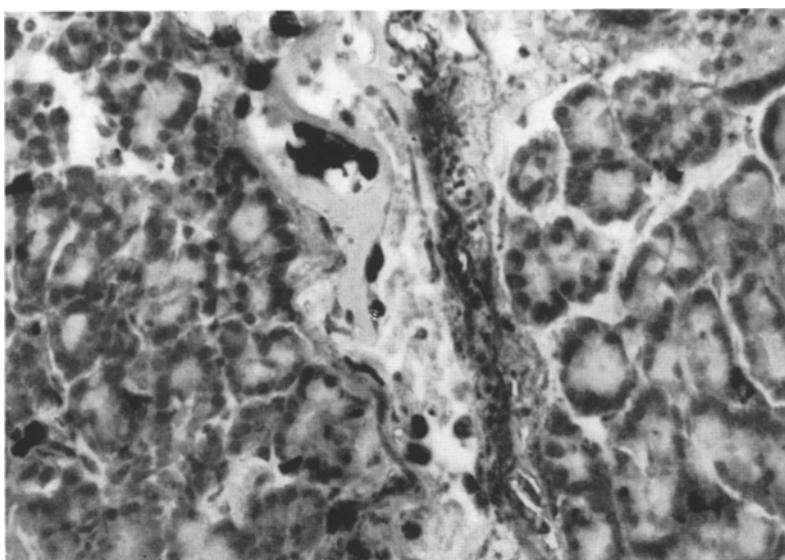


Abb. 3. Rattenpankreas (Gruppe I): Bandförmige Verquellung und Eiseninkrustation kleinerer Pankreasgefäße: Ablagerung von Eisen-Komplex-Verbindungen in interstitiellen Zellinfiltraten. Berliner-Blau-Reaktion. Vergr. 250fach

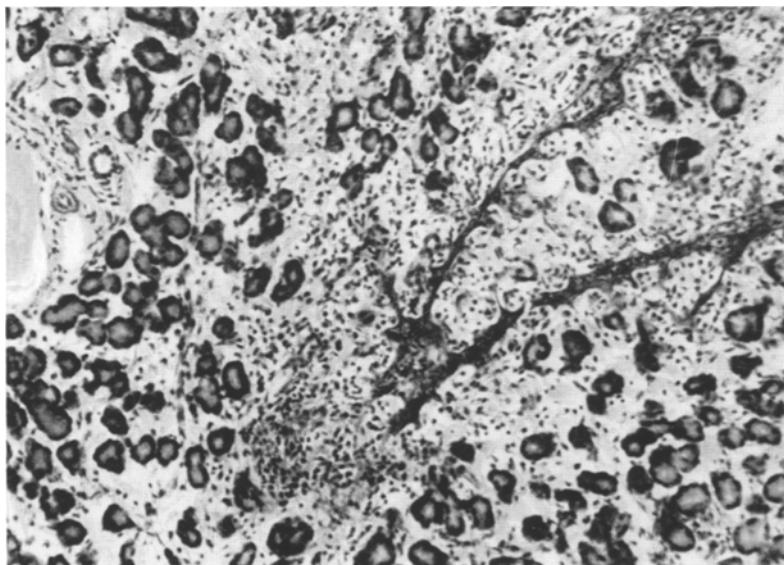


Abb. 4. Rattenpankreas (Gruppe II): Ausgedehnte Parenchymauflösungen, interstitielle Infiltrate und Faserverquellungen. H.-E. Vergr. 100fach

cyten, Lymphocyten und granulierten Leukocyten durchsetzt. Das interstitielle kollagene Fasergewebe ist aufgequollen (Abb. 4) und stark PAS-positiv.

In der 2. Phase, die den Zeitraum bis zum Ende der 1. Versuchswocche umfaßt, treten zu den interstitiellen und vasculären Veränderungen herdförmige Parenchymauflösungen (Abb. 4). Davon sind zuerst die in den Randbezirken des Pankreas gelegenen Drüsengläppchen mit den stärksten interstitiellen Veränderungen

betroffen. Die Acini dieser Drüsenanteile zeigen eine Schrumpfung des Cytoplasmas mit Verklumpung der Zellkerne, basale Abschmelzungen und einen scholigen Zerfall. Die Auflösungszonen sind mitunter segmental angeordnet, so daß erhaltene Drüsenareale und aufgelöste Drüsenläppchen im Wechsel nebeneinander liegen. Die in der Ödemflüssigkeit befindlichen Eisen-Komplex-Verbindungen umgeben teilweise auch schalenartig die Oberfläche von Drüsenacini, führen zu basalen Abschmelzungen und sind dann partiell in das Restcytoplasma inkorporiert. Kennzeichnend ist, daß die in den Auflösungszonen lokalisierten Inseln zu diesem Zeitpunkt noch gut erhalten sind (Abb. 5) und eine deutliche

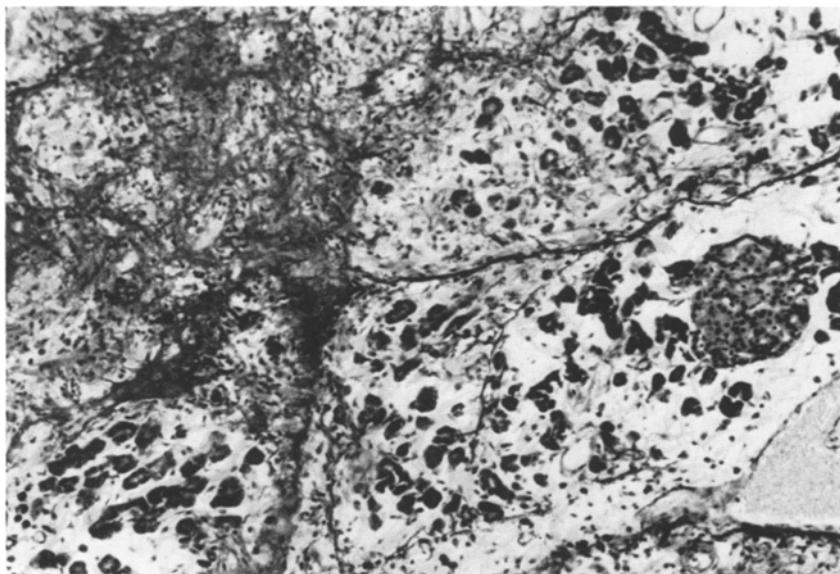


Abb. 5. Rattenpankreas (Gruppe I): Parenchymauflösungen und ausgedehnte netzartige Faserverquellungen (rechts im Bild erhaltene Insel). PAS-Reaktion. Vergr. 100fach

Granulierung der B-Zellen bei der Gomori-Färbung erkennen lassen. Es finden sich mitunter lediglich Vacuolisierungen und Degranulierungen der randlich gelegenen A-Zellen. Die in der Initialphase geschilderte interstitielle Reaktion ist zu diesem Zeitpunkt noch stärker ausgeprägt. Neben einem starken interstitiellen Infiltrat zeigen die aufgequollenen Fasern unscharfe Randkonturen und partiellen Zerfall. Vereinzelt finden sich mehrkernige Fremdkörperriesenzellen in der Umgebung von größeren Faserbündeln. Perivasculär treten auch Faserneubildungen und Fibrosierungen auf. Bei der Kossa-Reaktion zeigen die aufgequollenen Fasern eine feine Kalksalzinkrustation (Abb. 6).

In der 3. Phase, die die 2. und 3. Versuchswocche umfaßt, kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung und interstitiellen bandförmigen Verkalkung des Drüsenkörpers, verbunden mit weiteren herdförmigen Parenchymuntergängen. Die noch erhaltenen Acini sind etwas verkleinert, zeigen jedoch noch eine feine Enzymgranulierung am lumenwärtigen Zellpol der Acinusepithelien. Die Pankreasgänge bleiben ebenso wie die Inseln in den Auflösungszonen am längsten erhalten. Primäre Gangveränderungen oder Kalksteinbildungen in den Gang-

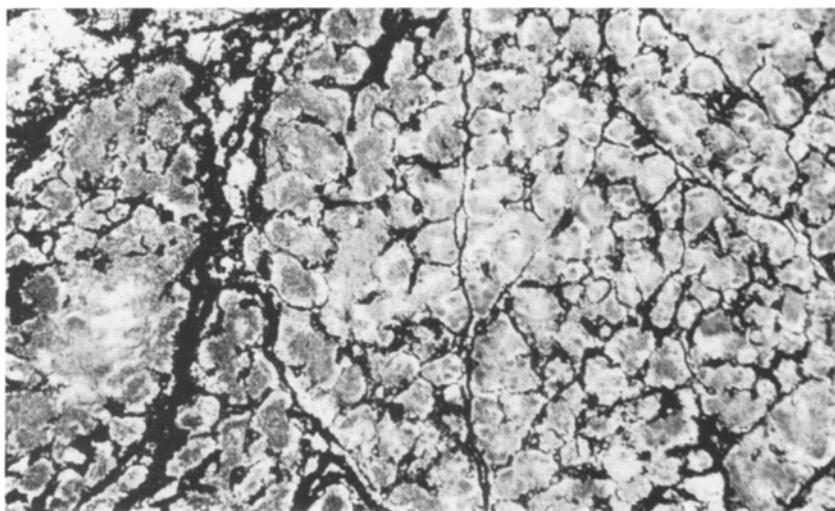


Abb. 6. Rattenpankreas (Gruppe I): Drüsensklerose mit gitterartiger interstitieller Verkalkung.
Kossa-Reaktion. Vergr. 250fach

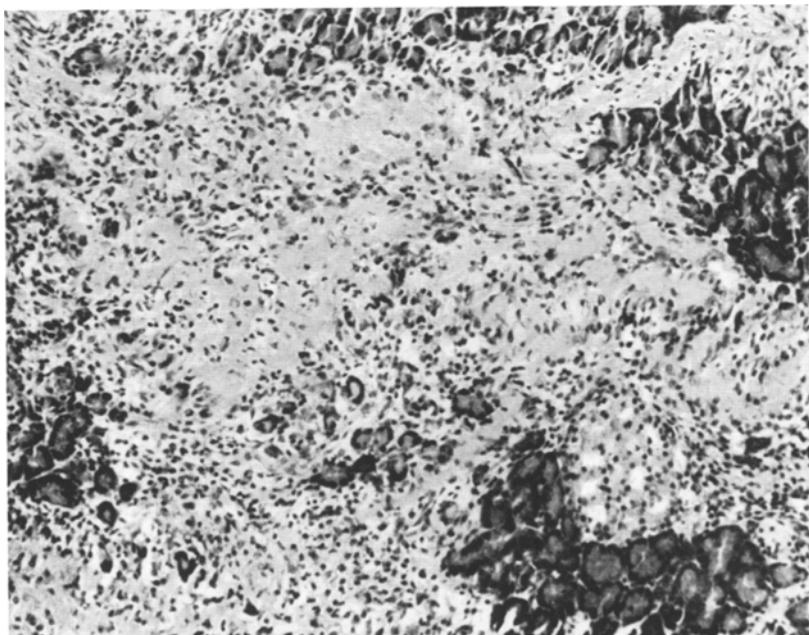


Abb. 7. Rattenpankreas (Gruppe III): Bandförmige schollige Fremdeiweißinlagerungen ins Pankreasinterstitium mit Fremdkörper-Riesenzellen und Parenchymauflösungen. H.-E. Vergr. 100fach

lichtungen lassen sich nicht beobachten. Die Schaltstücke sind meist etwas erweitert und enthalten mäßig viel acidophiles Sekret.

b) *Gruppe III (A.T. 10 und Hühneralbumen)*: Die pathohistologischen Veränderungen in dieser Gruppe sind im Prinzip mit denen nach Einwirkung von Eisen-Komplex-Verbindungen identisch.

Initial findet sich auch nach intraperitonealer Applikation von Hühneralbumen eine interstitielle Reaktion, die in den Randbezirken der Bauchspeicheldrüse am stärksten ausgeprägt ist und von dort aus entlang den Resorptionswegen auf das Innere des Drüsenkörpers allmählich übergreift. Gegenüber dem interstitiellen Ödem und Faseraufquellungen treten jedoch die vasculären Veränderungen (Gefäßerweiterungen, Fibrinthromben, Gefäßwandverquellungen u.a.), wie sie nach Eisen-Komplex-Verbindungen beobachtet wurden, weniger stark in Erscheinung. In der zweiten Phase finden sich breite, bandförmig angeordnete

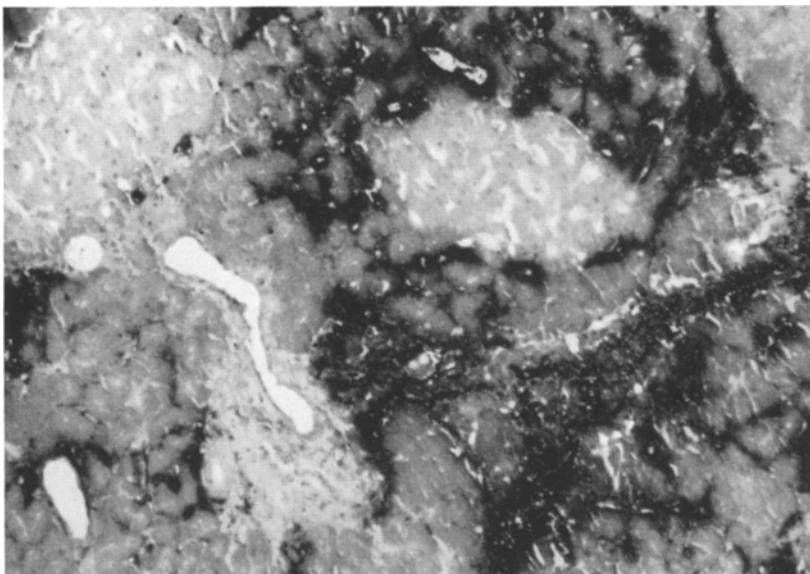


Abb. 8. Rattenpankreas (Gruppe III): Schollige interstitielle Pankreasverkalkung unter Aussparung der Inseln und Pankreasgänge. Kossa-Reaktion. Vergr. 100fach

Einlagerungen von basophilen schollig-granulären Massen im Pankreasinterstitium (Abb. 7). Die Astrablau-Färbung zur Darstellung saurer Mucopolysaccharide fällt in diesen Resorptionsbezirken positiv aus. Gleichzeitig kommt es zu einer starken interstitiellen Zellinfiltration aus Histiocyten, Makrophagen, Lymphocyten und zahlreichen mehrkernigen Fremdkörper-Riesenzellen. Mitunter sind kleine Fremdkörpergranolome mit zahlreichen Riesenzellen ausgebildet. Das angrenzende Drüsenparenchym verfällt der Auflösung und Abschmelzung. Die Verkalkungen sind grobscholliger und breiter als bei den beiden anderen Versuchsguppen (Abb. 8). Inseln und Gänge sind frei von Kalkeinlagerungen.

In der dritten Phase resultiert auch hier eine interstitielle Pankreasfibrose mit Kalkeinlagerungen und ein starker Schwund des sezernierenden Drüsenparenchyms.

c) *Gruppe IV (A.T. 10) und V (Kontrollgruppe)*: Nach alleiniger Einwirkung von A.T. 10 fanden sich weder makroskopisch noch histologisch Pankreasveränderungen. Insbesondere konnten bei der angegebenen Dosierung des A.T. 10 keine Parenchymnekrosen oder Verkalkungen beobachtet werden. Unterschiede in der histologischen Struktur zwischen Gruppe IV und Kontrollgruppe lagen nicht vor.

3. Nierenveränderungen. In den Nieren der Versuchsgruppen I—IV waren die Veränderungen weitgehend identisch. Die Tubuli contorti zeigten partielle Epithelnekrosen mit Kernpyknosen, scholliger Cytoplasmaumwandlung und Auflösung der Basalmembran. In den Tubuluslichtungen fanden sich schollige Kalkcylinder, die eine deutliche Kossa-Reaktion ergaben. Auch die Sammelröhren waren von ausgedehnten Kalkcylinern erfüllt. Insgesamt fand sich das Bild einer unterschiedlich schweren Nephrocalcinose.

Besprechung der Befunde

Die bei der experimentellen Calciphylaxie erzeugten Pankreasveränderungen entsprechen einer interstitiellen sklerosierenden und verkalkenden Pankreatitis. Die interstitiellen geweblichen Reaktionen an den Gefäßen und Faserstrukturen sowie die zelligen Infiltrationen gehen den Parenchymauflösungen voraus. Wenn auch bei der Entstehung jeder Pankreatitis mehrere Faktoren (Sekretabflußbehinderung, Zirkulationsstörung, nervale Dysregulationen, Fermententgleisung u.a.) zusammenwirken (DOERR; BECKER), so lassen sich doch pathogenetisch verschiedene Formen unterscheiden, bei denen initial entweder die Autodigestion (akute nekrotisierende Pankreatitis), ein abnormer Vagusreiz (nervale Pankreatitis; BLEYL) oder vasculäre Veränderungen (akute hämorrhagische Pankreatitis) im Vordergrund stehen. Die calciphylaktische Pankreatitis lässt sich bei einer solchen Klassifikation am ehesten mit vaskulären Formen der Pankreatitis vergleichen, wie sie experimentell von KORN durch ein lokales Schwartzman-Phänomen ausgelöst werden konnten.

Dabei kommt es beim Kaninchen nach Injektion bekterieller Pyrogene zuerst in den Pankreasgang und 24 Std später in die Ohrvene zu nekrotisierenden Gefäßprozessen im Pankreas mit fibrinoiden Verquellungen und kleinen Fibrinthromben, an die sich Blutungen, interstitielle Infiltrate und erst sekundär Parenchymnekrosen anschließen.

Die calciphylaktische Pankreatitis beruht auf der kombinierten Einwirkung der sensibilisierenden und auslösenden Substanz in der kritischen Zeitperiode. Die alleinige Applikation von Dihydrotachysterin (Gruppe IV) führte zwar zur Nephrocalcinose, jedoch nicht zur Pankreasverkalkung. Pankreasnekrosen, wie sie nach Verabfolgung hoher Parathormondosen von anderen Autoren beschrieben worden sind (HEUPER; MCJUNKIN u. Mitarb.; MCPHERSON und PACE), konnten in den eigenen Versuchen nicht nachgewiesen werden.

Aus den Untersuchungen von SELYE sowie SELYE u. Mitarb. zur calciphylaktischen Pankreatitis ergibt sich, daß die Pankreasveränderungen nach intraperitonealer oder intravenöser Verabfolgung der auslösenden Eisen-Komplex-Verbindungen gleichartig sind, jedoch nur dann, wenn die kritische Zeitperiode eingehalten wird. Wird die Eisen-Komplex-Verbindung zeitlich vor dem Dihydrotachysterin injiziert, so entstehen an Stelle von Pankreasveränderungen Uterusverkalkungen. Weiterhin kommt es nur dann zur Verkalkung, wenn außer den auslösenden Substanzen der sensibilisierende Faktor verabfolgt worden war. Die alleinige intravenöse Injektion von Eisen-Komplex-Verbindungen führt zu einer interstitiellen plasmacellulären Pankreatitis mit nur geringer Eiseneinlagerung und fehlender Verkalkung (SELYE u. Mitarb.). Die mitgestaltende Rolle anaphylaktoider Faktoren ergibt sich daraus, daß die Verkalkung nach Einwirkung von Dihydrotachysterin und Eisen-Komplex-Verbindungen ausbleibt, wenn vor der Dihydrotachysterininjektion bereits eine anaphylaktoide Reaktion durch Dextran ausgelöst worden war (VEILLEUX).

Aus dem Ablauf der calciphylaktischen Pankreatitis und der Koinzidenz zwischen Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis ergeben sich zahlreiche Fragen

hinsichtlich der Rolle des Calciums für die Pankreasfunktion und die Pankreatitis. Calcium ist nur in ionisierter Form biologisch wirksam und wird aktiv durch die Zellmembranen transportiert, wobei dieser Transport mit einer ATP-Spaltung und einem Phosphataustausch zwischen ATP und ADP verbunden ist (HESSELBACH und MAKINOSE). Calciumionen regulieren die Gefäßpermeabilität und sind für die Blutgerinnung notwendig. Eine Reihe von Befunden im Ablauf der Pankreatitis (vasculäre Veränderungen, Thrombenbildungen, Blutungen, plötzlicher Abfall des Blut-Calciumspiegels nach vorheriger Hypercalcämie; EDMONDSON und BERNE; LILLJEKVIST) könnten darauf hinweisen, daß Calciumionenverschiebungen an der Entstehung dieser Veränderungen beteiligt sind.

Calcium hebt die Hemmwirkung des natürlichen Trypsinhemmkkörpers, nicht dagegen die des Trasylol (Kallikrein-Trypsin-Hemmkörper) auf, verstärkt die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin bei Anwesenheit von aktivem Trypsin und ist für die Funktion vasoaktiver Polypeptide bedeutsam, zu denen im Pankreas Bradykinin und Kallidin gehören (FORELL und DOBOVICNIK; ANDERSON u. Mitarb.). Die Injektion von Calciumchlorid in den Ductus pancreaticus von Versuchstieren führt zu einer gleichartigen akuten Pankreatitis, wie sie nach Injektion von Taurocholat zur Beobachtung gelangt (FORELL und DOBOVICNIK). Auch die Applikation von Calcium-Gluconat in den Pankreasgang löst ebenso wie die Injektion von Trypsininkubiertem Blut eine Pankreatitis aus, die jedoch dann ausbleibt, wenn den Injektionen Chelatbinder für Calciumionen zugesetzt worden waren (ANDERSON u. Mitarb.).

Eine besonders enge funktionelle Beziehung besteht zwischen Calciumionen und Mucinen bzw. Mucopolysacchariden [Lit.: SCHÜTTE; EGER; UEHLINGER (1)]. Besitzen doch Mucine eine hohe Bindungsfähigkeit für Calcium [Lit.: SEIFERT (1 u. 2)], während Gemische von Mucopolysacchariden als Ionenaustauscher fungieren, da an den Sulfatgruppen Kationen und an den Aminogruppen Anionen ausgetauscht werden können. Vorgänge dieser Art sind nicht nur bei der physiologischen Verknöcherung bedeutsam, sondern auch bei extraossären pathologischen Kalkablagerungen. So können Veränderungen der Mucopolysaccharide in der Grundsubstanz und im kollagenen Bindegewebe — z.B. Depolymerisierungen mit erhöhter Porengröße — als Kalkfänger wirken und Verkalkungsprozesse durch Bildung von Mucopolysaccharid-Calcium-Komplexen herbeiführen.

Auch bei der Gerüstverkalkung im Ablauf der experimentellen calciphylak-tischen Pankreatitis bestehen enge Beziehungen zwischen Faser- und Grundsubstanzveränderungen sowie Kalkablagerungen. Dies ergibt sich daraus, daß es initial zu fibrinoiden Faseraufquellungen und zur Vermehrung von Mucopolysacchariden im Pankreasinterstitium und in den Gefäßwänden kommt, kenntlich an dem Ausfall der PAS-Reaktion und Astrablaufärbung. Die Veränderung der Mucopolysaccharidstruktur nach Einwirkung von Hühneralbumen läßt sich zwangslässig durch ein anaphylakoide Reaktion des Pankreasinterstitiums nach Fremdeiweiß erklären. Bei der Applikation von Eisen-Komplex-Verbindungen liegt eine Kettenreaktion vor, deren histochemischer Ablauf unlängst von SELYE u. Mitarb. (3) dargelegt wurde. Bevor nämlich initial Spuren von Calcium nachweisbar werden, kommt es parallel zur PAS-Reaktion zu einer Tingierung der Bindegewebsfasern mit der Berliner-Blau-Reaktion, wie es auch in den eigenen Untersuchungen beobachtet werden konnte. Stunden danach treten im gleichen Faserbereich zunächst positive Phosphat- oder Carbonatreaktionen auf, etwas später auch Calciumniederschläge. Das eisenimprägnierte Fasergewebe wirkt somit als Phosphat-Carbonatfänger und lagert sekundär in diesem Bereich Calciumpartikel an. Da die Eisen-Komplex-Verbindungen mit dem Saftstrom

wandern, so läßt sich hieraus die Ausbreitung der calciphylaktischen Pankreatitis entlang den Resorptionswegen erklären.

Aus den bisherigen Erörterungen ergeben sich somit einige Schlußfolgerungen für die Deutung der Pankreatitis beim Hyperparathyreoidismus und für die Pankreolithiasis. Es kann als sicher angesehen werden, daß eine Störung des Calciumstoffwechsels in komplexer Weise auf die Pankreasfunktion einwirken kann. Für eine Ursachenkette spricht auch die Tatsache, daß beim Hyperparathyreoidismus alle Formen der Pankreatitis mit oder ohne Verkalkung beobachtet worden sind und auch der sekundäre Hyperparathyreoidismus mit einer verkalkenden Pankreatitis einhergehen kann [UEHLINGER (3)]. Es muß auch diskutiert werden, ob die Pankreatitis bei chronischer Nephritis, nach Cortison- oder Chlorothiazid-einwirkung, bei Enterocolitis, bei chronischem Alkoholismus [Lit.: CREUTZFELDT (2); SARLES und SARLES] und nach Operationen durch Elektrolytregulationsstörungen mitgestaltet wird. Bei der Pankreolithiasis handelt es sich überwiegend um Calcium-Carbonat-Steine, seltener um Calcium-Phosphat-Konkremente (Lit.: LÜDIN und SCHEIDECKER; GÜTHERT). Die Calciumausfällungen im Gangsystem können sowohl Folge einer Pankreatitis sein als auch durch Gangobstruktion eine sklerosierende Pankreatitis mit weitgehendem Parenchymchwund unterhalten. Die häufige Kombination von Pankreolithiasis und Pankreatitis beim Hyperparathyreoidismus, die auch im Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Münster aufgedeckt werden konnte (GAHLINGS), berechtigt zu der Annahme, daß die Hypercalcämie einen wichtigen pathogenetischen Faktor und ein Bindeglied für beide Erkrankungsformen des Pankreas darstellt.

Zusammenfassung

Albino-Ratten erhielten am 1. Versuchstag als sensibilisierende Substanz („sensitizer“) 2—3 mg Dihydrotachysterin in öliger Lösung (A.T. 10®) mit der Schlucksonde verabfolgt. Am 2. Versuchstag wurde den Tieren entweder eine Eisen-Komplex-Verbindung (Myofer® 1—2,5 ml) oder Ferrum injectabile „Vitis“® 1,5—2,5 ml) oder Hühneralbumen (2—2,5 ml einer 25%igen Lösung) intraperitoneal verabfolgt. Ergebnisse:

Nach *Eisen-Komplex-Verbindungen* kommt es zu einer interstitiellen sklerosierenden und verkalkenden Pankreatitis. Die initialen Veränderungen finden sich in den Drüsenrandbezirken in Form eines interstitiellen Ödems mit Faseraufquellungen, fibrinoiden Nekrosen und Eiseninkrustationen der Gefäße sowie histiocytären Infiltraten mit resorbierten Eisen-Komplex-Verbindungen. Sekundär treten Parenchymuntergänge entlang den Resorptionswegen auf. Die Kalkablagerungen erfolgen im Bereich der eiseninkrusted Faserstrukturen.

Nach *Hühneralbumen* entwickelt sich ebenfalls eine interstitielle verkalkende Pankreatitis mit sekundären Parenchymauflösungen. Die Bezirke mit scholliger Verkalkung zeigen eine Anreicherung von sauren Mucopolysacchariden. Nach alleiniger Einwirkung von *Dihydrotachysterin* bleibt eine Pankreatitis oder Pankreasverkalkung aus.

In allen Versuchsgruppen kommt es zur Entstehung einer typischen Nephrocalcinose. Eisen-Komplex-Verbindungen oder Hühneralbumen lösen also eine anaphylaktoide Reaktion an den interstitiellen Faserstrukturen aus, in deren Bereich dann die Verkalkung erfolgt. Die Mucopolysaccharid-Calcium-Komplexe entstehen durch eine Kettenreaktion.

Calciphylactic Pancreatitis

Summary

Albino rats received by gavage on the first experimental day, as a sensitizing agent ("sensitizer"), 2—3 mg of dihydrotachysterol in an oily solution (A.T.10®). On the second day of the experiment, the animals were injected ip. with either 1.0—2.5 ml of an iron-complex-compound (Myofer®), or with 1.5—2.5 ml of Ferum injectable "Vitis"®, or with 2.0—2.5 ml of a 25% solution of chicken albumin.

An interstitial sclerosing and calcifying pancreatitis occurs after *iron-complex-compounds*. The initial changes are found in the peripheral glandular regions as interstitial edema with swelling of fibers, as fibrinoid necroses, as iron incrustations of the vessels, and as histiocytic infiltrates with resorbed iron-complex-compounds. Secondary degenerative changes of the parenchyma appear along the pathways of resorption. Calcium is deposited in the region of the iron incrusted fibers.

After *chicken albumin* an interstitial calcifying pancreatitis also develops with parenchymal disintergration occurring secondarily. The regions with the flaky calcification show an accumulation of acid mucopolysaccharides. After giving only of *dihydrotachysterin*, the pancreatitis (or pancreatic calcification) fails to appear. In all experimental groups a typical nephrocalcinosis develops. Iron-complex-compounds or *chicken albumin* release an anaphylactic reaction in the interstitial fibrous structures, and it is here that the calcification takes place. The mucopolysaccharide-calcium-complexes develop by means of a chain reaction.

Literatur

- ANDERSON, M.C., R.J. HAYS, and F.H. THORNTON: Role of calcium in necrotizing pancreatitis produced with enzymedigested blood. J. Amer. med. Ass. **186**, 999 (1963).
- BARTH, R.: Untersuchungen zur experimentellen Pankreatitis nach SELYE. Diss. Münster 1964.
- BECKER, V.: Tryptische Pankreatitis und tryptische Nekrose. Dtsch. med. Wschr. **89**, 671 (1964).
- BLEYL, U.: Die sogenannte nervale Pankreatitis und ihre pathophysiologischen Grundlagen. Z. Gastroenterol. **1**, 335 (1963).
- COPE, O., P.J. CULVER, CH.G. MIXTER jr., and G.L. NARDI: Pankreatitis, a diagnostic clue to hyperparathyroidism. Ann. Surg. **145**, 857 (1957).
- CREUTZFIELDT, W.: (1) Koinzidenz von Pankreatitis und Hyperparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. **88**, 1565 (1963).
— (2) Klinik der chronischen Pankreatitis. In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas, herausgeg. von K. HEINKEL u. H. SCHÖN, S. 229 ff. Stuttgart: Schattauer 1964.
- DOERR, W.: Pankreatitis. Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbecks Arch. klin. Chir. **292**, 552 (1959).
- EDMONDSON, H.A., and J.J. BERNE: Calcium changes in acute pancreatic necrosis. Surg. Gynec. Obstet. **79**, 240 (1944).
- EGER, W.: Kalziumnachweis und Mineralisation des Knochengewebes. Verh. dtsch. Ges. Path. **47**, 54 (1963).
- FORELL, M.M., u. W. DOBOVICNIK: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Trasylol. In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas, herausgeg. von K. HEINKEL u. H. SCHÖN, S. 331 ff. Stuttgart: Schattauer 1964.
- GAHLINGS, R.: Nebennierenrindenhyperplasien und Hypophysenvorderlappenbefunde beim primären Hyperparathyreoidismus mit Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen. Diss. Münster 1961.

- GÜTHERT, H.: Pankreas. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von E. KAUFMANN u. M. STAEMMLER, Bd. II/2, S. 1334 ff. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.
- HASSELBACH, W., u. M. MAKINOSE: Über den Mechanismus des Calciumtransportes durch die Membranen des sarkoplasmatischen Reticulums. Biochem. Z. **339**, 94 (1963).
- HEUPER, W.: Metastatic calcifications in organs of dog after injection of parathyroid extract. Arch. Path. Lab. Med. **3**, 14 (1927).
- KORN, K.J.: Hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis durch lokales Schwartzmann-Phänomen. Ihre Abgrenzung von der tryptischen Pankreatitis. Frankfurt. Z. Path. **73**, 203 (1963).
- LILLJEKVIST, R.E.: Hypocalcemia and the diagnosis of acute pancreatitis. Acta chir. scand. **115**, 433 (1958).
- LÜDIN, M., u. S. SCHEIDECKER: Über Pankreaskonkremente (Röntgenologisch-pathologisch-anatomische Untersuchungen). Klin. Wschr. **20**, 690 (1941).
- MCJUNKIN, F.A., W.R. TWEEDY, and H.C. BREUHAUS: Parathyroid hormone: its regularity action on parathyroid glands and toxic effect on tissue of rat. Arch. Path. **14**, 649 (1932).
- MIXTER jr., C.G., W.M. KEYNES, and O. COPE: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New Engl. J. Med. **266**, 265 (1962).
- MC PHERSON, R.C., and W.G. PAGE: Effect of parathyroid hormone on obstructive pancreatitis. Ohio St. med. J. **57**, 268 (1961).
- SARLES, H., u. J.-C. SARLES: Ätiologie und Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas, herausgeg. von K. HEINKEL u. H. SCHÖN, S. 191 ff. Stuttgart: Schattauer 1964.
- SCHÜTTE, E.: Mineralisation des Knochens als Stoffwechselprozeß. Verh. dtsch. Ges. Path. **47**, 31 (1963).
- SEIFERT, G.: (1) Experimentelle Calciphylaxie der Speicheldrüsen nach Einwirkung von Dihydrotachysterin und Serotonin. Frankfurt. Z. Path. **72**, 531 (1963).
— (2) Die Sekretionsstörungen (Dyschylien) der Speicheldrüsen. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **44**, 103 (1964).
- SELYE, H.: Calciphylaxis. Chicago: Chicago University Press 1962.
- , S. GRASSO, and G. GENTILE: (1) Selective uterine or pancreatic lesions by calciphalytic system. Arch. Path. **74**, 554 (1962).
—, J. VAŠKĆ, and G. GABBANI: (2) Experimental production of cholangitis and pancreatitis by ferric oxide saccharate (Fe-OS). Amer. J. Gastroent. **38**, 450 (1962).
— P.L. CARUSO u. B. TUCHWEBER: (3) Histochemische Studien über die Beteiligung der Mastzellen bei der Calciphylaxie. Virchows Arch. path. Anat. **337**, 538 (1964).
- STRACK, R.: Experimentelle Verkalkungen des Inselsystems und des exokrinen Pankreas. Diss. Münster 1964.
- UEHLINGER, E.: (1) Die Kinetik des Calciumstoffwechsels. Verh. dtsch. Ges. Path. **47**, 69 (1963).
— (2) Die Regulation des Kalziumstoffwechsels und primärer Hyperparathyreoidismus. Münch. med. Wschr. **106**, 685 (1964). ä
— (3) Hyperkalzämie-Syndrom. Münch. med. Wschr. **106**, 692 (1964).
- VEILLEUX, R.: Role du fer dans une réaction anaphylactoïde calcificante. Acta histochem. (Jena) **17**, 343 (1964).

Prof. Dr. G. SEIFERT
Pathologisches Institut der Universität
44 Münster i. Westf., Westring 17