

Zur Pathogenese der experimentellen Speicheldrüsen-Calciphylaxie

M. IMMENKAMP und G. SEIFERT*

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. SEIFERT)

Ein eingegangen am 28. Januar 1969

On the Pathogenesis of Experimental Calciphylaxis of Salivary Glands

Summary. A study was made of the calciphylactic reaction in the salivary gland of the white rat under varying experimental conditions, using a total of 80 female animals. Dihydrotachysterol was applied orally (1—2 mg) to accelerate calcium metabolism. Salivary gland activity was conditioned by treatment with serotonin (3 mg, twice daily, s.c.) or Aludrin (20—25 mg daily, i.p.) or potassium iodide (10 mg, once or twice daily, i.p.). Other animals received chrome chloride (10 mg, i.v.) as a calcifying agent.

The following results were obtained:

1. Dihydrotachysterol and serotonin (group 1) produced a calciphylactic reaction in the submandibular gland with mucoid degeneration and dissolution of acini, increased viscosity of saliva and formation of concrements in the ducts.
2. Additional treatment with Aludrin as a noradrenergic stimulator of acinus activity, leads to extensive calcification of acini in the submandibular and parotid gland.
3. Additional treatment with potassium iodide produced iodine-induced sialadenitis of the submandibular gland, associated with periductular calcinosis.
4. Chrome chloride induced calcifying periductular granulomas in the submandibular and sublingual gland, but did not impair glandular secretion.

The different localizations of the calciphylactic reaction in the salivary glands (under varying conditions) indicate that tissue calcification is subject to the influence of local factors, such as disturbed secretion, altered rates of activity and structural changes in different parts of the gland.

Zusammenfassung. Bei 80 weiblichen Albino-Ratten wurde der Ablauf der calciphylaktischen Reaktion in den Speicheldrüsen unter verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht. Als Aktivator des Calcium-Stoffwechsels wurde Dihydrotachysterin (1—2 mg/1 ml ölige Lösung mit der Schlucksonde) verabfolgt. Eine veränderte Drüsensekretion wurde mit Serotonin (2mal 3 mg/die s.c.), Aldurin (20—25 mg/die i.p.) oder Kaliumjodid (1—2mal 10 mg/die i.p.) erzeugt. Vergleichsweise wurde als Verkalkungsstoff Chromchlorid (10 mg i.v.) injiziert. Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Dihydrotachysterin und Serotonin (Gruppe 1) führen zu einer calciphylaktischen Reaktion in der Submandibularis mit Verschleimung und Auflösung von Drüsennacini sowie Sekreteindickung und Mikrolithenbildung im Gangsystem.
 2. Die zusätzliche Applikation von Aludrin als noradrenergischen Stimulator der Acinussekretion bewirkt ausgedehnte Acinusverkalkungen der Parotis und Submandibularis.
 3. Bei zusätzlicher Verabfolgung von Kaliumjodid entsteht eine Jodid-Sialadenitis, der Submandibularis, die mit einer periduktulären Calcinose einhergeht.
 4. Unter der Einwirkung von Chromchlorid kommt es ohne Störung der Drüsensekretion zur Bildung verkalkender periduktulärer Granulome in der Submandibularis und Sublingualis.
- Aus der unterschiedlichen Lokalisation der calciphylaktischen Reaktion in den Speicheldrüsen ergibt sich, daß lokale Faktoren (Sekretionsstörungen, Funktions- und Strukturveränderungen der einzelnen Drüsenbezirke) den Ablauf der Gewebsverkalkungen entscheidend mitgestalten.

* Mit freundlicher Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Zum Studium extraossärer Gewebsverkalkungen ist das Modell der Calciphylaxie von SELYE (1962) in besonderer Weise geeignet, weil hiermit die Verkalkung bestimmter Rezeptorgewebe in Abhängigkeit von der jeweiligen Versuchsanordnung möglich ist. Die calciphylaktische Reaktion beruht auf der zeitlich abgestuften Einwirkung zweier Faktoren: einer den Calciumstoffwechsel aktivierenden Substanz („Sensitizer“) und eines die örtliche Kalkaufnahme auslösenden Stoffes („Challenger“).

Eine calciphylaktische Sialadenitis lässt sich bei Ratten durch orale Verabfolgung von Dihydrotachysterin („Sensitizer“) und intraperitoneale Injektion von Serotonin („Challenger“) erzeugen (SELYE und GENTILE, 1961; SEIFERT, 1963). Im Hinblick auf die Entstehung von Sialolithen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Speichelsekretes soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, wie sich eine Sekretionsstörung auf den Ablauf der Speicheldrüsen-Calciphylaxie auswirkt und welche Bedeutung dem Challenger für die Lokalisation des Verkalkungsprozesses zukommt. Als Beispiele einer veränderten Speichelsekretion wurden die Modelle der experimentellen Aludrin-Sialadenose und der Jodid-Sialadenitis herangezogen (Lit.: SEIFERT, 1964, 1966, 1967).

Untersuchungsgut und Methodik

Zur Untersuchung gelangten 80 weibliche, 4–6 Wochen alte Albino-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 120–150 g. Die Tiere erhielten Altromin-Standardfutter und Trinkwasser ohne Beschränkung der Menge. Es wurden 5 Versuchsgruppen gebildet (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. *Übersicht über die Versuchsanordnung*

Gruppe	Tierzahl	Applizierte Substanzen ^a		Versuchs-dauer (Tage)
		„Sensitizer“	„Challenger“	
1	20	DHT	Serotonin	12
2	20	DHT	Serotonin + Aludrin	8
3	5	DHT	Aludrin	7
4	25	DHT	Serotonin + KJ	7
5	10	DHT	Chromchlorid	14

^a DHT (AT 10) wurde von den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, Serotonin von der Firma Geigy, Basel, und Aludrin von der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, zur Verfügung gestellt.

Gruppe 1. Am 1. bzw. 4. Versuchstag pro Tier je 1 mg Dihydrotachysterin (DHT) in 1 ml öliger Lösung (= 1 ml AT 10) mit der Schlucksonde; am 2., 3., 5. und 6. Versuchstag 2mal tgl. je 3 mg Serotonin/0,5 ml physiologische Kochsalzlösung s.c.; Sektion 6–12 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 2. Am 1.–7. Versuchstag pro Tier tgl. je 20–25 mg Aludrin (=N-Isopropyl-Noradrenalininsulfat)/0,5 ml physiologische Kochsalzlösung i.p.; am 3. Versuchstag 1 mg DHT, am 4.–6. Versuchstag Serotonin wie Gruppe 1; Sektion 7–8 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 3. Am 1.–7. Versuchstag Aludrin, am 3. Versuchstag DHT wie Gruppe 2, jedoch kein Serotonin; Sektion 7 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 4. Am 1. bzw. 4. Versuchstag DHT wie Gruppe 1; am 2., 3., 5. und 6. Versuchstag Serotonin wie Gruppe 1 und zusätzlich 1–2mal tgl. 10 mg Kaliumjodid/0,5 ml physiologische Kochsalzlösung i.p.; Sektion 4–7 Tage nach Versuchsbeginn.

Gruppe 5. Am 1. Versuchstag DHT wie Gruppe 1; am 2. oder 3. Versuchstag 10 mg Chromchlorid/1 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. (Jugularvene in leichter Äthernarkose); Sektion 7—14 Tage nach Versuchsbeginn.

Die Tiere wurden am Versuchsbeginn sowie am Versuchsende gewogen und nach Chloroformnarkose seziert. Die Kopfspeicheldrüsen (Parotis, Submandibularis, Sublingualis) wurden nach sorgfältiger Präparation in Alkohol-Formol-Lösung (4 Teile 50%iger Alkohol, 1 Teil 10%iges neutrales Formol) fixiert, in Paraffin eingebettet und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, Astrablau, PAS-Reaktion, Kossa-Reaktion und Calcium-Nachweis nach VOIGT (1957) mit Naphthalhydroxansäure.

Befunde

1. Gruppe 1 (DHT und Serotonin)

Unter Hinweis auf eine frühere ausführliche Darstellung (SEIFERT, 1963) soll an dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der Befunde erfolgen, die für einen Vergleich der Veränderungen in den übrigen Gruppen notwendig ist. Makroskopisch zeigt die Submandibularis fleckförmige Verkalkungen bis hin zu kalkig-weißen, knotigen Verhärtungen, die mitunter auf die Halshaut übergreifen. Pathohistologisch finden sich anfangs Sekretionsstörungen der Drüsenacini mit Anreicherung von sauren und neutralen Mucinen, später Acinusnekrosen, Mikrolithenbildung und eine interstitielle Sialadenitis, die schließlich über eine zunehmende Parenchymzerstörung zur Speichelrüsencirrhose mit Gangregenerationen führt (Abb. 1). Die Verkalkungen liegen vorwiegend im Gangsystem in Form von Mikrolithen, dagegen nur selten im Bereich einzelner Gefäßwände oder des interstitiellen Fasergerüstes.

2. Gruppe 2 (DHT, Serotonin und Aludrin)

Analog den Befunden bei alleiniger Aludrineinwirkung (Lit.: SEIFERT, 1964) zeigen die Tiere dieser Kombinationsgruppe auffällige Allgemeinreaktionen (starker Speichelfluß, Tachypnoe, Schreckhaftigkeit u.a.) und eine paradoxe Zunahme des Speichelrüsengewichtes bei abnehmendem Körpergewicht. Die makroskopisch stark vergrößerte Parotis und Submandibularis weisen fleckförmige, unregelmäßig verteilte Verkalkungsbezirke auf (Abb. 2).

Pathohistologisch ist die Drüsenschwellung durch eine starke Hypertrophie der Acinuszellen bedingt. Im verbreiterten Cytoplasma findet sich eine Vermehrung des basalen Ergastoplasmas. Die Kerne und Nucleoli sind deutlich vergrößert. Unter der kombinierten Einwirkung von DHT, Aludrin und Serotonin lassen sich in den ersten Versuchstagen feinkörnige, intracytoplasmatische Calciumablagerungen nachweisen (Abb. 3). Anfangs sind nur einzelne Acinuszellen in dieser Weise verändert, im weiteren Versuchsablauf jeweils mehrere zusammenliegende Acinuskomplexe. Die Kerne dieser verkalkenden Acinusepithelien sind mehr basalwärts verlagert und kondensiert. Das Cytoplasma zeigt eine Abblässung mit Schwund des Ergastoplasma. Die Verkalkung ist in der Submandibularis stärker als in der Parotis ausgeprägt. Mit fortschreitender Verkalkung kommt es auch zu einer zunehmenden Auflösung der Drüsenstruktur mit Aufhebung der Kernfärbbarkeit, Verdämmern der Zellgrenzen und Ausbildung eines interstitiellen entzündlichen Oedems. In den erweiterten Speichelgängen finden sich schollige Sekretansammlungen, Zelltrümmer und Mikrolithen (Abb. 4).

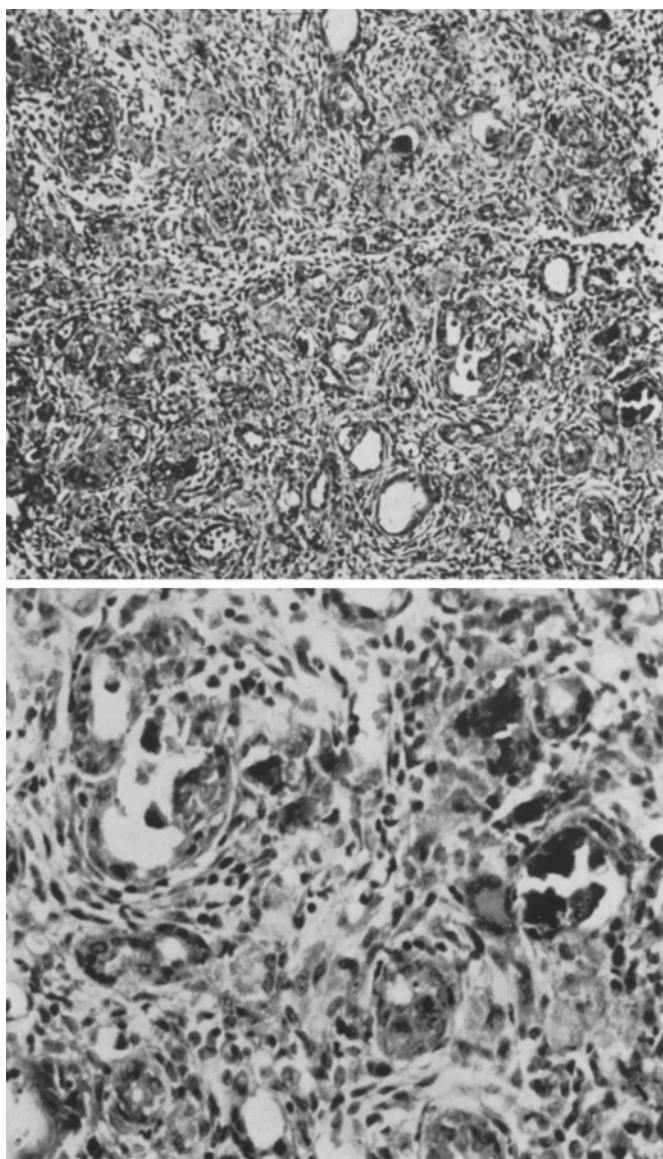


Abb. 1. Ratten-Submandibularis (Gruppe 1; 1 mg DHT, 24 mg Serotonin; 7. Versuchstag): interstitielle Sialadenitis mit Acinusdestruktion und Mikrolithenbildungen (unterer Bildausschnitt). H.-E. Vergr. 250- bzw. 400fach

3. Gruppe 3 (DHT und Aludrin)

Ohne gleichzeitige Einwirkung von Serotonin entsprechen die Veränderungen weitgehend denen nach alleiniger Aludrinapplikation. Die Tiere zeigen starke Allgemeinreaktionen (Speichelfluß, Tachypnoe u.a.), eine Speicheldrüsenvergrößerung und eine Reduzierung des Körpergewichtes. Das pathohistologische

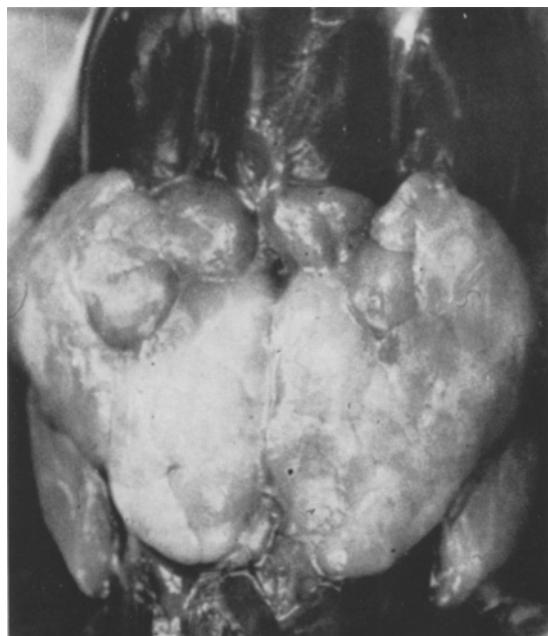


Abb. 2. Ratten-Speicheldrüsen (Gruppe 2; 1 mg DHT, 24 mg Serotonin, 120 mg Aludrin; 7. Versuchstag): kropfartige Vergrößerung der Parotis (lateral) und Submandibularis (medial); makroskopisch erkennbare Kalkablagerung in der Submandibular (kalkig weiße Verfärbung). Vergr. 4fach

Substrat besteht in einer erheblichen Schwellung der Drüsenacini von Parotis und Submandibularis. Das Volumen der Acinuszellen ist doppelt so groß wie bei Kontrolltieren. Neben einer Zunahme des Ergastoplasmas und einer starken Vergrößerung der Kerne sowie Nucleolen lässt sich auch eine gesteigerte Mitoserate nachweisen. Im Gegensatz zur alleinigen Aludrineinwirkung kommt es bei gleichzeitiger Applikation von DHT zu einer feindispersen, schrotkornartigen Calciumanreicherung im Cytoplasma der Acinuszellen sowohl der Parotis als auch der Submandibularis (Abb. 5). Der Verkalkungsprozeß ist jedoch wesentlich geringer als in Gruppe 2 bei zusätzlicher Applikation von Serotonin. Es fehlen makroskopisch erkennbare Verkalkungsherde oder stärkere Verkalkungsreaktionen im Drüsengewebe mit Parenchymdestruktion und Mikrolithenbildung im Gangsystem.

4. Gruppe 4 (DHT, Serotonin und Kaliumjodid)

Im Gegensatz zu den Aludringruppen kommt es in Gruppe 4 zu einer Verkleinerung und rostbraunen Verfärbung der Submandibularis (Abb. 6), ohne daß makroskopisch Verkalkungsherde nachweisbar sind.

Pathohistologisch spielen sich die Hauptveränderungen im Gangsystem der Submandibularis ab und stehen in Relation zur Dosierung von Kaliumjodid und DHT. Bei hochdosierter Verabfolgung von Kaliumjodid (20 mg tgl.) und einmaliger Gabe von DHT entsprechen die Veränderungen weitgehend denen nach

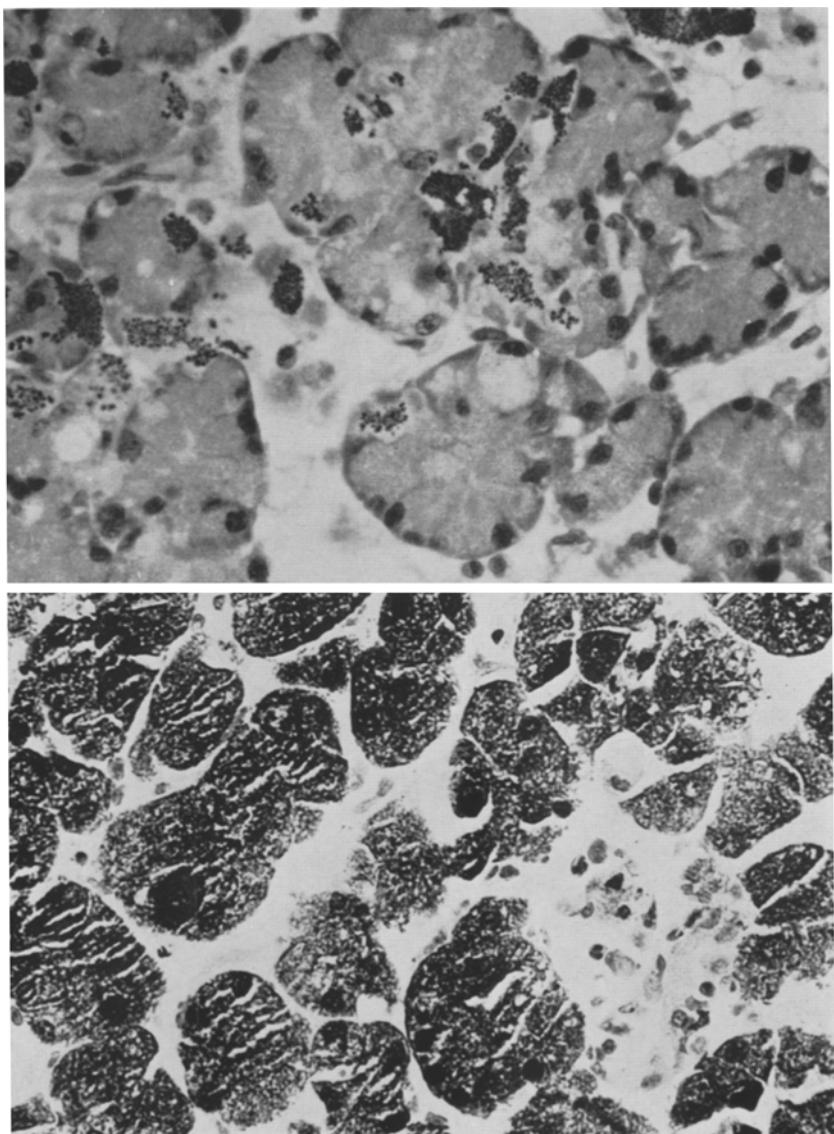


Abb. 3. Ratten-Submandibularis (Gruppe 2; s. Abb. 2): Acinusschwellung mit herdförmiger (oberes Bild) oder diffuser Calcinose (unteres Bild) der Acinusepithelien. Kossa-Reaktion. Vergr. 250fach

alleiniger Kaliumjodideinwirkung (SEIFERT und JUNGE-HÜLSING, 1965). Sie bestehen in einer Ektasie der interlobulären Ausführungsgänge, einer vorwiegend aus eosinophilen Leukozyten bestehenden Infiltration des Drüsengewebes, Gangepithelmetaplasien, Zunahme des periduktulären Fasergewebes und Acinusuntergängen. In ihrer Gesamtheit lassen sie sich als Jodid-Sialadenitis charakterisieren. Verkalkungen sind nur ganz vereinzelt nachweisbar.

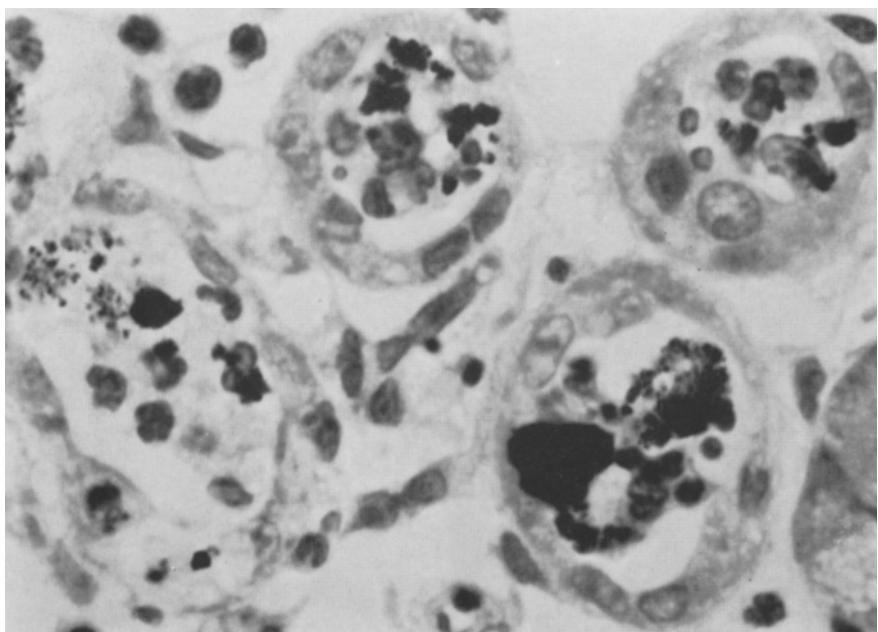


Abb. 4. Ratten-Submandibularis (Gruppe 2; s. Abb. 2): Mikrolithenbildungen in ektatischen Speichelgängen; Abflachung des Gangepithels. Kossa-Reaktion. Vergr. 400fach

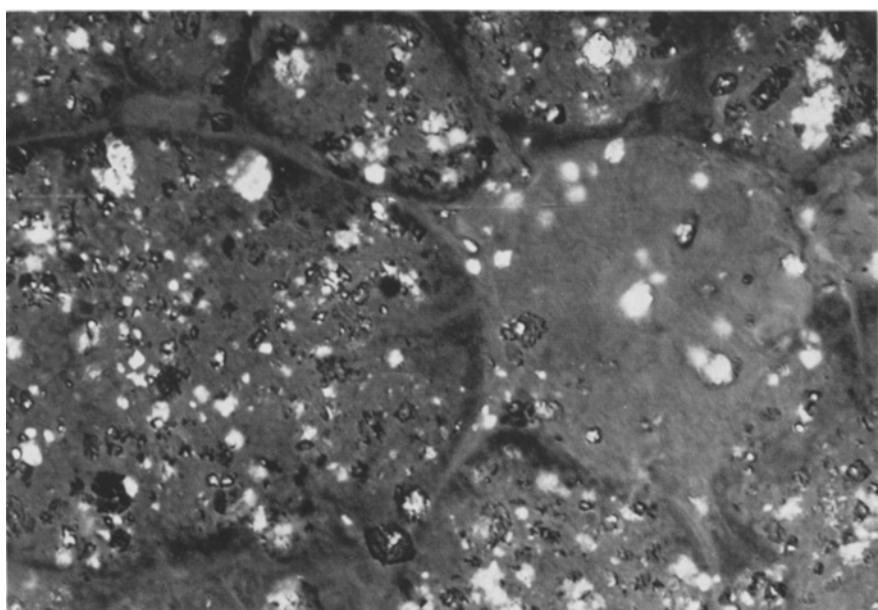


Abb. 5. Ratten-Submandibularis (Gruppe 3; 1 mg DHT, 160 mg Aludrin; 7. Versuchstag): geschwollene Drüsencini mit feindispersen Calciumniederschlägen im Acinusecytoplasma. Calciumnachweis nach VOIGT (Halbpolarisation). Vergr. 400fach

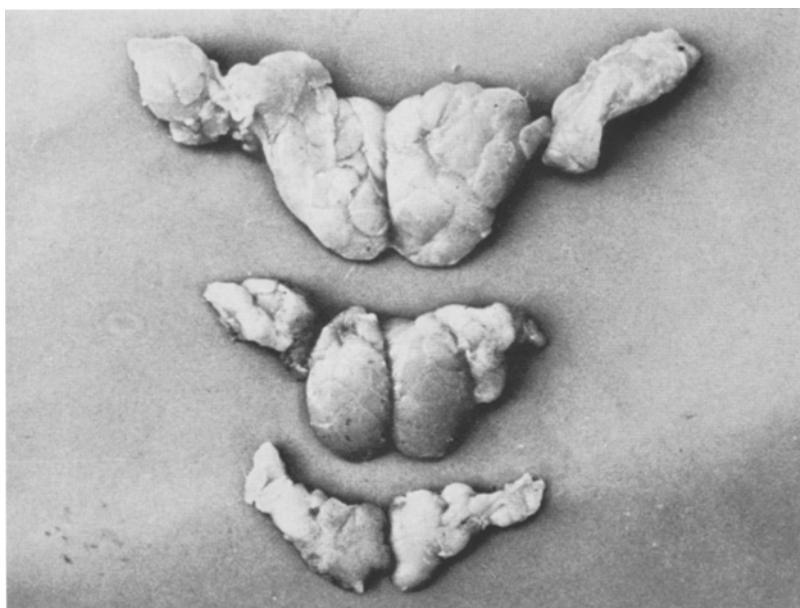


Abb. 6. Größenvergleich der Ratten-Speicheldrüsen in den Versuchsgruppen: oben Speicheldrüsenvergrößerung Gruppe 3 (DHT, Aludrin und Serotonin), Bildmitte Kontrolltier, unten Verkleinerung der Submandibularis bei Gruppe 4 (DHT Serotonin und KJ)

Bei niedriger Kaliumjodiddosis (10 mg tgl.) und zweimaliger DHT-Gabe kommt es dagegen zu einer starken, vorwiegend periduktulär lokalisierten Verkalkung (Abb. 7). Die sauren Mucopolysaccharide sind in diesen periduktulären Drüsenausschnitten deutlich vermehrt. Das Gangepithel ist stark abgeflacht. Gangepithelproliferationen oder Epithelmetaplasien sind gegenüber den Versuchstieren, die die höhere Kaliumjodiddosis erhalten hatten, nur geringgradig vorhanden. Die Drüsencini sind etwas verkleinert und zeigen eine Vacuolisierung des Cytoplasmas.

5. Gruppe 5 (DHT und Chromchlorid)

Die calciphylaktische Reaktion der Speicheldrüsen betrifft speziell die Submandibularis und Sublingualis. Periduktulär kommt es zur Entwicklung von Granulomen, die aus neugebildetem Fasergewebe, Anreicherung von Mucopolysacchariden und histiocytären Infiltraten bestehen (Abb. 8). Die speziellen Färbereaktionen ergeben eine starke Ablagerung von Calciumsalzen innerhalb der Granulome mit Entwicklung von mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp am Rande der Kalksalzablagerungen (Abb. 9). Die Granulome umgeben wallartig die Ausführungsgänge, deren Epithel abgeflacht ist. Die Drüsencini sind bis auf eine geringe vacuolare Cytoplasmaumwandlung unverändert und nicht verkalkt.

Besprechung der Befunde

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen zur Gewebsverkalkung (Lit.: SELYE, 1962; URIST u. Mitarb., 1964; FLEISCH und NEUMAN, 1961; RASMUSSEN

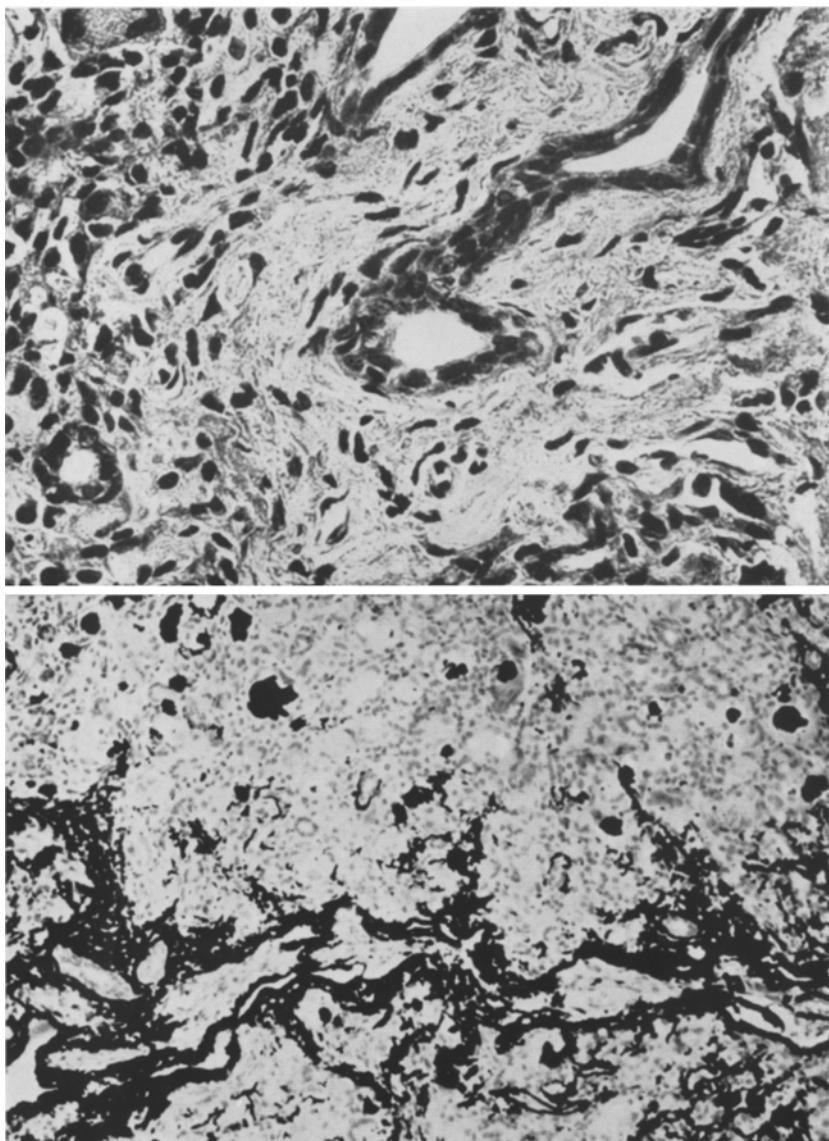


Abb. 7. Ratten-Submandibularis (Gruppe 4; 2 mg DHT, 24 mg Serotonin, 60 mg KJ; 7. Versuchstag): Jodid-Sialadenitis mit periduktulärer Fibrose (oben) und Calcinose (unten). Astrablau bzw. Kossa-Reaktion. Vergr. 250- bzw. 100fach

und DE LUCA, 1963; SEIFERT, 1969; u.a.) haben ergeben, daß es sich bei der Verkalkungsreaktion um einen aktiven Stoffwechselprozeß handelt, dessen Ablauf durch lokale Faktoren (Mucopolysaccharide, Faserproteine, Mitochondrien, Phosphatasen u.a.) gestaltet und durch übergeordnete Regulationssysteme (Beeinflussung der Calcium-Homioostase durch Parathormon und Thyreo-Calcitonin; Nierenfunktion; Knochensystem u.a.) gesteuert wird. Die Verkalkung verläuft

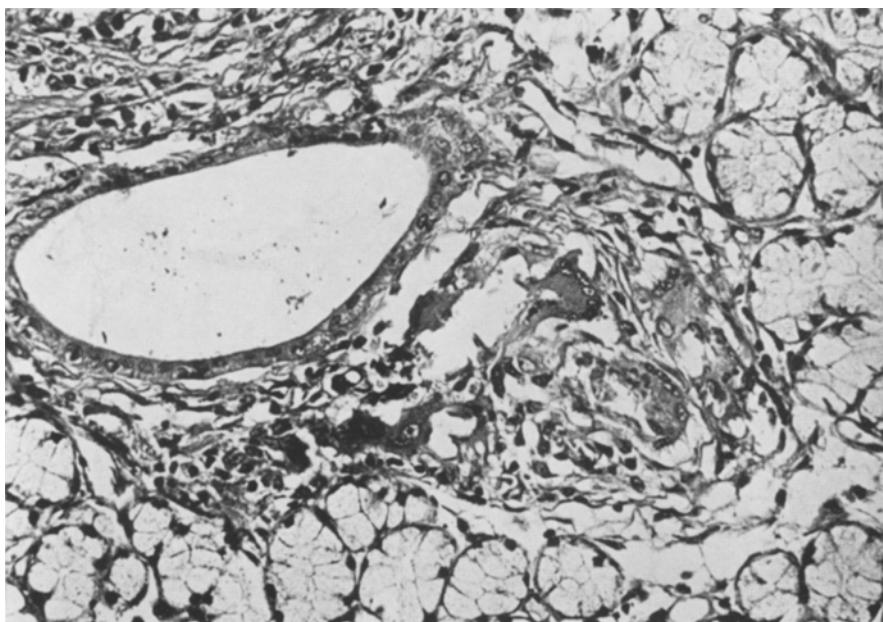


Abb. 8. Ratten-Sublingualis (Gruppe 5; 1 mg DHT, 10 mg Chromchlorid; 7. Versuchstag): periduktuläres Granulom mit Riesenzellen. H.-E. Vergr. 250fach

nach Art einer Kettenreaktion, wobei über verschiedene Zwischenstufen Protein-Calcium-Phosphat-Komplexe gebildet werden. Der multifaktorielle Ablauf der Verkalkung ergibt sich auch daraus, daß trotz eines erhöhten Blutcalciumspiegels die extraossäre Gewebsverkalkung durch zahlreiche Faktoren (Pyrophosphate, Metallsalze, Hypophysektomie, u.a.) abgeschwächt oder verhindert werden kann (Lit.: DRESCHER, 1969; SEIFERT und DULAWA, 1969).

Die Lokalisation der calciphylaktischen Reaktion ist vom Stoffwechsel und von der Struktur der Gewebe abhängig. Die durch DHT ausgelöste Veränderung der Calcium-Homioostase ist nur der Initiator einer Gewebscalcinose, während die Realisation der Verkalkungsreaktion durch den Verkalkungsstoff („Challenger“) erfolgt, der in bestimmten Rezeptorgeweben die Funktion und Struktur der späteren Verkalkungsmatrix beeinflußt. Das Verkalkungsmuster der einzelnen Formen der Speicheldrüsen-Calciphylaxie (Tabelle 2) ist somit das morphologische Äquivalentbild für die verschiedenartigen Störungen der Funktion und Sekretion der einzelnen Drüsenareale.

Unter der Einwirkung von Serotonin (Gruppe 1) steht das Drüsengewebe der Submandibularis im Mittelpunkt der calciphylaktischen Reaktion. Die besondere Pathoklise der Ratten-Submandibularis nach Serotoningaben beruht offensichtlich darauf, daß Serotonin zu einer Sekretionssteigerung der Drüsenacini und sekretorischen Tubuli führt (SEIFERT, 1963). Dabei kommt es zu einer Anreicherung von Schleimstoffen, die eine hohe Bindungsfähigkeit für Calcium besitzen (WAH LEUNG und DRAUS, 1962). Biochemische Untersuchungen haben ergeben, daß die Calcium-Bindungsfähigkeit der Submandibularis-Mucoide mit einer

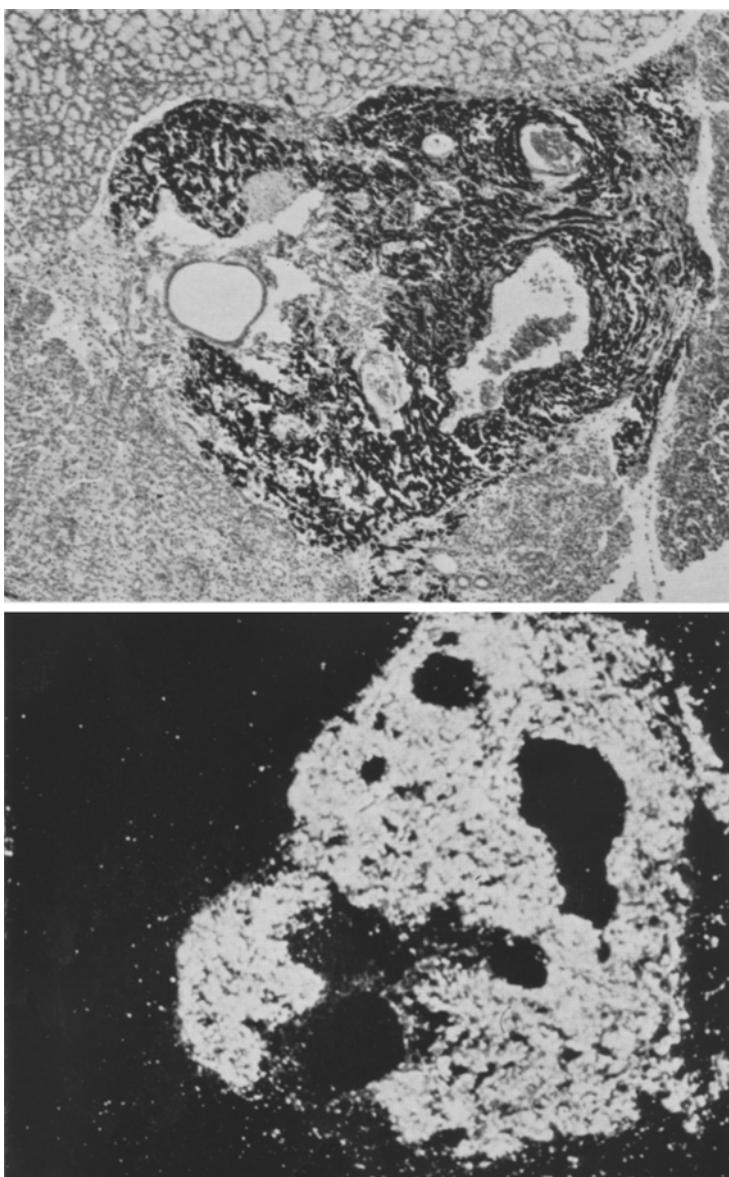


Abb. 9. Ratten-Sublingualis (Gruppe 5; s. Abb. 8): ausgedehnte periduktuläre Fibrose und Verkalkung. Kossa-Reaktion (oben) und Calcium-Nachweis nach VORGET (Polarisation, unten). Vergr. 40fach

Zunahme der Calcium-Konzentration weiter ansteigt (WAH LEUNG und DRAUS, 1962). Die Verschleimung und Auflösung von Drüsenacini sowie die schollige Sekreteindickung und Mikrolithenbildung im Gangsystem der Submandibularis unter der Einwirkung von Serotonin stellt somit einen Modellfall für eine gestörte Schleimsekretion („Muco-Dyschylie“) mit dem Folgezustand einer Mikro-

Tabelle 2. Verkalkungsmuster bei den verschiedenen Formen der Speicheldrüsen-Calciphylaxie
(s. Text)

Applizierte Substanzen	Lokalisation der Calciphylaxie	Art der geweblichen Reaktion
DHT und Serotonin	Submandibularis	Mucinvermehrung Acinusuntergänge Mikrolithen Interstitielle Sialadenitis
DHT, Serotonin und Aludrin	Submandibularis und Parotis	Acinushypertrophie Acinusverkalkung Mikrolithen Interstitielle Sialadenitis
DHT und Aludrin	Parotis und Submandibularis	Acinushypertrophie Acinusverkalkung
DHT, Serotonin und Kaliumjodid	Submandibularis	Jodid-Sialadenitis Periduktuläre Fibrose Periduktuläre Verkalkung
DHT und Chromchlorid	Submandibularis und Sublingualis	Periduktuläre Granulome mit Verkalkung und Riesenzellbildung

Sialolithiasis dar. Auch für die Entstehung einer Sialolithiasis in der menschlichen Submandibularis werden Veränderungen der Mucinbildung und Elektrolytkonzentration neben anderen Faktoren ursächlich diskutiert.

Unter der Einwirkung von Aludrin (Gruppe 2 und 3) kommt es zu einer noradrenergen Stimulierung vorwiegend der Enzymbildung in den Drüsenacini der Parotis und Submandibularis. Im Extremfall führt die Aktivierung der Sekretionsleistung über eine Acinushypertrophie zum Zellhydrops und zur Auflösung von Drüsenacini. Die calciphylaktische Reaktion ist auf Grund der gestörten Enzymbildung („Proteo-Dyschylie“) im Bereich der Drüsenacini lokalisiert. Bei zusätzlicher Serotonineinwirkung kommt es ähnlich wie in Gruppe 1 zu Mikrolithenbildungen im Gangsystem und zur Entstehung einer interstitiellen Sialadenitis.

Unter der Einwirkung von Kaliumjodid (Gruppe 4) entsteht eine durch Elektrolytverschiebungen ausgelöste Jodid-Sialadenitis am Ort der Jodid-Ausscheidung (SEIFERT und JUNGE-HÜLSING, 1965). Das differenzierte Gangsystem der Speicheldrüsen hat in den einzelnen Abschnitten bestimmte Partialfunktionen und läßt sich daher funktionell mit den Nierentubuli vergleichen. Unter anderem wird den Speicheldrüsen die Fähigkeit zur Konzentration und Ausscheidung von anorganischem Jod zugeschrieben (Lit.: RAUCH, 1959; BURGEN und EMMELIN, 1961). Aus Ergebnissen der Radiojod-Aktivitätsmessung läßt sich ableiten, daß in der Ratten-Submandibularis eine kurzfristige Konzentration und Abgabe von anorganischem Jod stattfindet (SEIFERT und JUNGE-HÜLSING, 1965). Als Ort der Jodausscheidung ist der proximale Abschnitt des Ausführungsgangsystems anzusehen. In diesem Bereich finden sich bei der Jodid-Sialadenitis Gangerweiterungen, Epithelveränderungen und eine periduktuläre Entzündung mit späterer peri-

duktulärer Fibrose. Die calciphylaktische Reaktion ist identisch mit dem Ort der gestörten Wasser- und Elektrolytregulation („Hydro-Dyschylie“).

Unter der Einwirkung von Chromchlorid (Gruppe 5) zeigt der Ablauf der calciphylaktischen Reaktion Besonderheiten, die auf eine andere Pathogenese als in den übrigen Versuchsguppen hinweisen. Während Serotonin, Aludrin oder Kaliumjodid die calciphylaktische Reaktion an denjenigen Speicheldrüsenabschnitten auslösen, die als Ort der gestörten Sekretion anzusehen sind, handelt es sich beim Chromchlorid um einen Verkalkungsstoff („Challenger“), welcher eine universelle Affinität zum Bindegewebe verschiedener Organe besitzt. Beispiele hierfür sind die durch Chromchlorid reproduzierbare Lungen-Calcinose (SCHÄFER, 1968) oder calciphylaktische Arteriopathie (DRESCHER, 1969). Es wird angenommen, daß Chromchlorid durch seine Haftung an Faserstrukturen und Mucopolysacchariden die Bindegewebsstruktur verändert und im weiteren Ablauf der calciphylaktischen Reaktion durch endogene Calciumionen ausgetauscht wird (SPEER und URIST, 1965). Ein solcher Mechanismus der lytropen Alteration des Bindegewebes liegt am ehesten auch bei der Entwicklung verkalkender periduktulärer Granulome in der Submandibularis und Sublingualis vor. Ob die spezielle Lokalisation der Veränderung in der Umgebung des Gangsystems der Submandibularis und Sublingualis, nicht dagegen der Parotis mit Besonderheiten im Aufbau oder der Vaskularisation des periduktulären Bindegewebes zu erklären ist oder ob — ähnlich wie für Jod — eine Konzentration und Ausscheidung von Chromverbindungen an diesen Stellen stattfindet, muß offen gelassen werden.

Literatur

- BURGEN, A.S.V., and N.G. EMMELIN: Physiology of the salivary glands. London: Arnold 1961.
- DRESCHER, S.: Zur Hemmwirkung von Metallsalzen auf die experimentelle Gefäßcalcinose. *Beitr. path. Anat.* **139**, 74—92 (1969).
- FLEISCH, H., and W.F. NEUMAN: Mechanism of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphates. *Amer. J. Physiol.* **200**, 1296—1300 (1961).
- RASMUSSEN, H., and H.F. DE LUCA: Calcium homeostasis. *Ergebn. Physiol.* **53**, 108—173 (1963).
- RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- SCHÄFER, H.J.: Zur Pathogenese der calciphylaktischen Lungenfibrose. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **344**, 21—39 (1968).
- SEIFERT, G.: Experimentelle Calciphylaxie der Speicheldrüsen nach Einwirkung von Di-hydrotachysterin und Serotonin. *Frankfurt. Z. Path.* **72**, 531—547 (1963).
- Die Sekretionsstörungen (Dyschylie) der Speicheldrüsen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 103—188 (1964).
- Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: Spezielle pathologische Anatomie, herausgeg. von W. DOERR und E. UEHLINGER, Bd. 1, S. 1ff. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Experimental sialadenosis by isoproterenol and other agents: histochemistry and electron microscopy. In: Secretory mechanisms of salivary glands, edit. by L.H. SCHNEYER and C.H. SCHNEYER, p. 191—208. New York: Academic Press 1967.
- Morphological and biochemical aspects of experimental extraosseous tissue calcification. *Clin. Orthop.* **66** (1969).
- , u. A. DULAWA: Zur Hemmwirkung von Phosphatverbindungen auf die experimentelle Gefäßcalcinose. *Beitr. path. Anat.* **139**, 59—73 (1969).
- , u. G. JUNGE-HÜLSING: Untersuchungen zur Jodid-Sialadenitis und Jod ¹³¹-Aktivität der Speicheldrüsen. *Frankfurt. Z. Path.* **74**, 485—500 (1965).

- SELYE, H.: Calciphylaxie. Chicago: Chicago University Press 1962.
- , u. G. GENTILE: Erzeugung calciphylaktischer Speicheldrüsenveränderungen durch Serotonin. Naturwissenschaften **48**, 671—672 (1962).
- SPEER, D.P., and M.R. URIST: Experimental intracellular calcification of muscle. Clin. Orthop. **39**, 213—231 (1965).
- URIST, M.R., M.J. MOSS, and J.A. ADAMS JR.: Calcification of tendon. A triphasic local mechanism. Arch. Path. (Chic.) **77**, 594—608 (1964).
- VOIGT, E.: Ein neuer histotopochemischer Nachweis des Calcium (mit Naphthalhydroxansäure). Acta histochem. (Jena) **4**, 122—131 (1957).
- WAH LEUNG, S., and F.J. DRAUS: The calcium binding characteristics of a salivary gland mucoid. Arch. oral. Biol. **7**, 327—332 (1962).

Prof. G. SEIFERT
Pathologisches Institut der
Universität Hamburg
2 Hamburg 20
Martinistr. 52